



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101990900151557
Data Deposito	22/11/1990
Data Pubblicazione	22/05/1992

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE IN FORMA DI PARTICELLE ATTE AL RILASCIO
CONTROLLATO DI SOSTANZE FARMACOLOGICAMENTE ATTIVE E PROCEDIMENTO PER LA
LORO PREPARAZIONE.

Descrizione dell'Invenzione Industriale dal titolo:

Composizioni farmaceutiche in forma di particelle atte al rilascio controllato di sostanze farmacologicamente attive e procedimento per la loro preparazione

a nome di VECTORPHARMA International S.p.A.

con sede in TRIESTE

Inventori designati: CANAL Tiziana, LOVRECICH Mara Lucia, CARLI Fabio

depositata il 22 NOV. 1990 con il n.

22155A/90

* * *

DESCRIZIONE

Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda la preparazione di nuove composizioni farmaceutiche in forma di particelle costituite da materiali compositi utilizzabili per il rilascio controllato di sostanze farmacologicamente attive.

Stato della tecnica anteriore

Sono note composizioni farmaceutiche in forma di particelle contenenti il principio attivo disciolto o disperso in un polimero atte ad ottenere il rilascio prolungato di alcune molecole di interesse clinico dopo unica somministrazione.

Tra i polimeri biodegradabili utilizzati a questo scopo, l'acido polilattico, l'acido poliglicolico ed i loro copolimeri hanno dimostrato buona capacità di sostenere il rilascio del farmaco.

Anche i polimeri di tipo polisaccaridico sono stati utilizzati per modulare il rilascio di farmaci. Tra questi polimeri, xantano, scleroglucano, acido ialuronico e chitosano hanno dimostrato buone proprietà tecnologiche e tossicità praticamente nulla. Alcuni di questi esibiscono inoltre proprietà bioadesive che li rendono particolarmente adatti al prolungamento del tempo di residenza delle forme farmaceutiche nei siti di somministrazione. Entrambi i gruppi di polimeri sono quindi ampiamente utilizzati, ad esempio nella preparazione di microparticelle contenenti principi attivi dei quali modulano il rilascio.

Tali sistemi particellari possono essere preparati utilizzando tecniche in emulsione in cui il principio attivo viene disciolto o disperso in una soluzione di polimero e la soluzione o dispersione risultante viene successivamente emulsionata in un solvente in cui il polimero è insolubile. I solventi vengono poi rimossi per evaporazione (Brevetto GB 2.077.692), per estrazione con un altro solvente (Brevetto US 4.815.542) o per combinazione delle due tecniche (BREVETTO BE 890.638).

In letteratura è inoltre possibile trovare dati su tecniche utilizzate per modificare la permeabilità e/o la biodegradazione dei polimeri costituenti i sistemi particellari, in modo tale da esercitare un'influenza sulla cinetica di cessione del principio attivo.

Nel brevetto US 4.479.911, ad esempio, viene descritta l'introduzione di un agente alcalino nella fase continua dell'emulsione impiegata per preparare i sistemi particellari. Tale agente aumenta la velocità di rilascio del principio attivo, ma l'intervallo di concentrazioni in cui può essere utilizzato è limitato dalla maggior velocità di degradazione del polimero in presenza di agenti alcalini. Inoltre, l'utilizzo di un agente fortemente alcalino (p.e. idrato di sodio o di potassio) limita il campo di applicazione di tale tecnologia a farmaci idroliticamente stabili.

Nel brevetto EP 0 204 476 A1 viene descritto il rivestimento di nuclei di principio attivo con un film costituito da un polimero biodegradabile e da un agente che favorisce la formazione di pori (p.e. saccarosio). In questo caso il rilascio viene controllato dalla porosità che si viene a creare nel film per la dissoluzione di tale agente. Ciò implica l'utilizzazione di vari eccipienti nella formazione del core contenente il principio attivo con conseguente introduzione di fattori che possono influire sul processo di preparazione, sulla stabilità chimico-fisica del principio attivo e sulla sua cinetica di rilascio in modo scarsamente controllabile. Inoltre il rivestimento di tale nucleo aggiunge uno step tecnologico alla preparazione del sistema finito, con conseguenze negative dal punto di vista produttivo. Nel brevetto EP 0 092 918 A2 e JP 2078 629 A viene descritta la preparazione di copolimeri

biodegradabili a blocchi costituiti da una parte idrofobica biodegradabile ed una parte amfifilica in grado di assorbire acqua e/o fluidi biologici per dare un idrogel che possa regolare il rilascio del principio attivo. Tale tecnologia porta alla creazione di un nuovo copolimero la cui natura chimica è diversa dalla "somma" delle caratteristiche chimiche dei materiali di partenza. Conseguentemente anche le caratteristiche di biocompatibilità del materiale finale vengono ad essere modificate; è inoltre da tenere presente che l'impiego di questo materiale è condizionato dal superamento dei protocolli per l'accettazione di nuovi prodotti.

Nei brevetti EP 0 052 510 A2 e US 4.675.189 viene descritto un processo per la preparazione di particelle che prevede la presenza di uno o più agenti modificanti l'idrolisi del polimero in modo tale da modulare il rilascio del principio attivo. Anche in questo caso la presenza di tali agenti limita il campo di applicazione della tecnica a farmaci idroliticamente stabili. Infine, nel brevetto EP 0 281 482 A1 viene descritta la preparazione di una miscela di polimeri preparata cosolubilizzando omo- e copolimeri appartenenti alla classe dei poliesteri; tale miscela ha una velocità di degradazione più elevata rispetto ai singoli polimeri. L'impiego di tale tecnica però è limitato ai soli farmaci ad alto peso molecolare poichè la permeabilità del polimero non viene modificata e quindi la diffusione di farmaci a basso peso

molecolare non viene alterata. Inoltre, data la natura dei polimeri impiegati (alto peso molecolare), tale tecnica si autolimita per quanto riguarda le percentuali relative dei polimeri impiegati e quindi riduce la flessibilità del sistema finale.

I metodi descritti nella letteratura succitata tendono essenzialmente a modificare la permeabilità o la velocità di degradazione del polimero in modo tale da modulare la velocità di cessione del farmaco. Detti metodi presentano vari inconvenienti, quali:

- introduzione di agenti che possono modificare il peso molecolare del polimero, inducendone la degradazione in modo non controllabile, già nella fase di preparazione delle microparticelle;
- introduzione di più stadi nel processo di produzione delle particelle;
- sintesi di nuovi copolimeri le cui caratteristiche di biocompatibilità possono variare notevolmente rispetto agli omopolimeri di partenza poichè la natura chimica del polimero viene cambiata;
- introduzione di agenti chimici che possono compromettere la stabilità del principio attivo all'interno delle microparticelle o comunque limitare il campo di applicazione della tecnologia.

Sommario dell'invenzione

Noi abbiamo ora trovato nuove composizioni farmaceutiche in forma di particelle le quali consentono di superare gli inconvenienti della tecnica nota.

Dette composizioni farmaceutiche comprendono un polimero biodegradabile e/o un polimero polisaccaridico gelificante e/o bioadesivo, un polimero amfifilico, un agente modificante le proprietà di interfaccia delle particelle ed una sostanza farmacologicamente attiva.

La preparazione di tali composizioni comprende:

- la co-solubilizzazione dei composti polimerici e dell'agente modificante le proprietà di interfaccia con o senza presenza di solventi;
- la dissoluzione o sospensione della sostanza attiva nella miscela dei composti polimerici;
- la formazione di particelle costituite dai polimeri, dall'agente modificante le proprietà di interfaccia e dalla sostanza attiva mediante tecniche di emulsione o estrusione o spray-drying o spray-congealing.

Le particelle ottenute presentano caratteristiche migliorate di biocompatibilità e consentono il rilascio controllato della sostanza attiva.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Le caratteristiche ed i vantaggi delle composizioni farmaceutiche secondo la presente invenzione e del procedimento per la loro preparazione saranno maggiormente evidenziati nel

corso della seguente descrizione dettagliata.

Nel primo stadio di una delle preparazioni un polimero biodegradabile e/o un polisaccaride gelificante e/o bioadesivo e un agente modificante le proprietà di interfaccia vengono solubilizzati in un polimero amfifilico.

Questa procedura di preparazione risulta particolarmente utile poichè evita le problematiche ambientali e di potenziale tossicità dell'uso dei solventi. Alternativamente, i polimeri e l'agente modificante le proprietà di interfaccia possono essere solubilizzati nella minima quantità necessaria di solvente o miscele di solventi.

Una sostanza farmacologicamente attiva viene poi disciolta o dispersa nella soluzione dei polimeri e la soluzione o dispersione risultante viene emulsificata mediante agitazione in opportuna fase disperdente contenente agenti in grado di modificare le proprietà di superficie delle particelle.

Per evitare la diffusione del componente polimerico amfifilico nella fase disperdente dell'emulsione, la fase disperdente può contenere opportune percentuali del polimero amfifilico stesso. Per diminuire inoltre l'eventuale partizione del principio attivo nella fase disperdente possono essere modificati il pH, la forza ionica della fase stessa oppure possono essere utilizzate miscele di solventi. La fase disperdente dell'emulsione può essere inoltre saturata con il principio attivo. L'agitazione per l'emulsificazione viene condotta per

tempi e velocità atti ad ottenere un prodotto completamente emulsificato.

Il solvente eventuale viene rimosso mediante evaporazione e la sospensione di particelle viene centrifugata e/o filtrata, sottoposta ad eventuale lavaggio ed il prodotto ottenuto viene essiccato sotto vuoto, a microonde o liofilizzato. Le dimensioni delle particelle ottenute sono nel range 0.1-150 μm .

L'apparecchiatura utilizzata per l'emulsificazione può essere un emulsificatore del tipo rotore-statore in grado di raggiungere le velocità necessarie o qualsiasi altro tipo di emulsificatore in grado di fornire al sistema l'energia necessaria per la formazione dell'emulsione.

Un altro processo utilizzabile nella preparazione delle particelle costituite dalle composizioni oggetto della presente invenzione è basato sull'estrusione della massa composta dal polimero biodegradabile o dal polisaccaride gelificante/bioadesivo, dal polimero amfilico, dall'agente modificante le proprietà di interfaccia e dal principio attivo. La massa estrudibile può essere ottenuta sciogliendo i polimeri e l'agente modificante le proprietà di interfaccia nel polimero amfilico oppure in opportune quantità di solvente. I materiali possono essere premiscelati ed aggiunti all'estrusore preriscaldato, oppure riscaldati singolarmente o assieme prima all'estrusione o utilizzando il calore generato durante l'estrusione stessa. La temperatura ottimale varia a seconda dei polimeri utilizzati

e della eventuale quantità di solvente presente. La composizione viene estrusa e successivamente raffreddata. Il prodotto estruso può essere ottenuto in forma di particelle, granuli o pellets, che vengono micronizzate alle dimensioni desiderate.

Un altro procedimento utilizzabile per la preparazione delle composizioni in forma di particelle oggetto della presente invenzione prevede l'essiccamento a spruzzo (spray-drying) della miscela costituita dai polimeri, dall'agente modificante le proprietà di interfaccia dal principio attivo e dal solvente in una corrente di aria calda in modo convenzionale. Alternativamente, nel caso di principi attivi termolabili, la miscela può essere spruzzata in corrente fredda (spray-congealing) in modo che il solvente contenuto nelle particelle congeli. Il solvente può essere successivamente rimosso per liofilizzazione.

Le particelle secondo la presente invenzione possono contenere un ampio numero di sostanze attive, sia sintetiche che naturali, compresi i polipeptidi.

L'elenco seguente, che non si intende limitativo, è indicativo di alcune classi di sostanze farmacologicamente attive che possono essere utilizzate nelle formulazioni della presente invenzione: farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, cardiovascolari, ipotensivi, diuretici, antiinfiammatori, analgesici, antipiretici, antiasmatici, broncodilatatori, antitosse, mucolitici, antibiotici, chemioterapici, antivirali, ormoni,

antineoplastici, immunosoppressori, immunostimolanti, proteine, polipeptidi, vaccini ecc. Sostanze attive particolarmente preferite sono: nifedipina, diltiazem, diacereina, verapamile, captoprile, megestrolo acetato, temazepam, nicergolina, ibuprofene, piroxicam, naproxene, diclofenac, broxaterolo e suo cloridrato, salbutamolo, isoproterenolo, albuterolo, terbutalina, teofillina, beclometasone, desametasone.

Sostanze attive di tipo polipeptidico particolarmente preferite sono: vasopressina, fattore di crescita epidermico (ECF), luliberina o fattore di rilascio dell'ormone luteinizzante (LH-RH), LH-RH analoghi, (Des-Gly, D-Trp⁶, Pro⁹- etilammide)- LH-RH Analogo, somatostatina, somatotropina, interferon, calcitonina, encefaline, endorfine, angiotensine, eparina e derivati, analoghi sintetici e/o modificazioni o frammenti attivi di questi.

I solventi utilizzati nella preparazione delle composizioni in forma di particelle secondo l'invenzione sono quelli di normale impiego farmaceutico come ad esempio, acqua, soluzioni acquose a diversi pH, metanolo, etanolo, metilen cloruro, cloroformio, acetonitrile, alcol isopropilico, acetone, metiletilchetone, ecc.

I polimeri biodegradabili utilizzabili comprendono: acido polilattico, acido poliglicolico e loro copolimeri, acido polidrossibutirrico e suoi copolimeri, policaprolattone, polior-toesteri, polianidridi, chitine, chitosano, acido ialuronico,

collagene e loro copolimeri, ecc.

I polimeri amfifilici utilizzabili comprendono: polietilenglicoli, polivinilpirrolidoni, polivinilalcoli, ecc.

I polimeri polisaccaridici gelificanti e/o bioadesivi utilizzabili comprendono: scleroglucano, xantano, chitine e chitosani, cellulosa e derivati, alginati, acido ialuronico, ecc.

Agenti in grado di modificare le proprietà di interfaccia delle particelle comprendono: agenti tensioattivi o miscele degli stessi ad esempio esteri del sorbitano, polisorbati, lecitine ed altri fosfolipidi, acido stearico, stearati e derivati, ecc. La percentuale di polimero amfifilico rispetto al polimero biodegradabile e/o al polimero polisaccaridico può variare dallo 0.1 al 99.9% ed è preferibilmente compresa fra 1 e 90% in peso. La percentuale di agenti modificanti le proprietà di interfaccia delle particelle è compresa tra 0.1 e 99.9% rispetto ai polimeri e preferibilmente è compresa fra 0.1 e 50% in peso. La percentuale di sostanza attiva nelle composizioni è compresa fra 0.01 e 99.9% e preferibilmente fra 1 e 50% in peso. Le caratteristiche delle composizioni dell'invenzione possono essere studiate con vari metodi come ad esempio:

- determinazione della permeabilità;
- determinazione delle proprietà di superficie utilizzando la misura dell'angolo di contatto solido/liquido;
- calorimetria differenziale a scansione per la determinazione

delle proprietà termiche (temperatura di transizione vetrosa) e temperatura ed entalpia di fusione;

- porosimetria a mercurio per la determinazione della distribuzione dimensionale particellare.

Le composizioni in forma di particelle secondo l'invenzione presentano, rispetto a quelle ottenute con tecniche note, importanti vantaggi presenti singolarmente o contemporaneamente:

- non vengono introdotti agenti idrolizzanti e quindi il polimero mantiene il suo peso molecolare;
- non vengono introdotti agenti chimici che possono influire sulla stabilità della sostanza attiva;
- la natura chimica dei componenti non viene modificata;
- il polimero amfifilico può essere utilizzato come solubilizzante del polimero biodegradabile e/o di quello polisaccaridico;
- il polimero amfifilico e l'agente modificante le proprietà di interfaccia possono essere utilizzati come modulatori della solubilità del principio attivo.

Inoltre il prodotto ottenuto presenta le seguenti caratteristiche vantaggiose:

- viene abbassata la temperatura di transizione vetrosa del polimero biodegradabile o polisaccaridico e di conseguenza viene modificata (diminuita o aumentata) la permeabilità dello stesso polimero a seconda delle percentuali e dei pesi

molecolari del polimero amfifilico utilizzato;

- la modificazione della permeabilità modula sia la velocità di rilascio della sostanza attiva che la velocità di degradazione del polimero;
- ad opportune percentuali di polimero amfifilico si ha la coesistenza di 2 fasi con diverse caratteristiche termiche;
- l'energia superficiale delle particelle viene diminuita e si ha di conseguenza il miglioramento della biocompatibilità;
- utilizzando opportuni rapporti fra polimero biodegradabile o polisaccaridico, polimero amfifilico ed agente modificante le proprietà di interfaccia, si ottiene una composizione ottimale rispetto alle caratteristiche chimico-fisiche della sostanza attiva e avente la velocità di rilascio desiderata.

Le composizioni in forma di particelle della presente invenzione possono essere impiegate nella preparazione di varie forme farmaceutiche tra le quali citiamo sospensioni iniettabili, sospensioni o polveri inalatorie e preparati somministrabili per via rettale, impianti sottocutanei, formulazioni per la via orale. Dette composizioni possono essere in ogni caso sospese o miscelate con opportuni eccipienti di normale impiego nella tecnica farmaceutica.

A scopo illustrativo, ma non limitativo, vengono riportati i seguenti esempi di preparazione di composizioni secondo la presente invenzione (esempi 1-20) confrontati con esempi di preparazioni secondo tecniche note (esempi A-T). La

caratterizzazione dei prodotti ottenuti è riportata alla fine degli esempi.

ESEMPIO 1

1.5 grammi di acido poli (lattico-co-glicolico) (PLG 75:25) avente i.v. (viscosità inerente) in CHCl_3 0.74 dl/g (decilitri per grammo) a 30°C vengono disciolti in 30 ml di Metilen Cloruro assieme con quantità di polimero amfifilico (PEG 400) e di agente modificante le proprietà di interfaccia (Tween 80) pari rispettivamente al 10% ed allo 0.5% rispetto al polimero PLG. La soluzione viene emulsionata in 1200 ml di acqua distillata contenente lo 0.1% di Tween 80. L'agitazione viene mantenuta fino a completa evaporazione del solvente e le particelle così ottenute vengono filtrate, lavate con acqua distillata ed essiccate sotto vuoto. Le dimensioni del prodotto ottenuto sono comprese fra 1 e 10 μm .

ESEMPIO 2

L'esempio 1 viene ripetuto con la differenza che la quantità di Tween 80 impiegata è dell'1% rispetto al polimero PLG.

ESEMPIO 3

L'esempio 1 viene ripetuto con la differenza che la quantità di Tween 80 impiegata è dell'1.5% rispetto al polimero PLG.

ESEMPIO 4

L'esempio 1 viene ripetuto con la differenza che la quantità di PEG 400 impiegata è del 2% rispetto al polimero PLG.

ESEMPIO 5

L'esempio 1 viene ripetuto con la differenza che la quantità di PEG 400 impiegata è del 5% rispetto al polimero PLG.

ESEMPIO 6

L'esempio 1 viene ripetuto con la differenza che la quantità di PEG 400 impiegata è del 20% rispetto al polimero PLG.

ESEMPIO 7

L'esempio 1 viene ripetuto con la differenza che la quantità di PEG 400 impiegata è del 30% rispetto al polimero PLG.

ESEMPIO 8

L'esempio 1 viene ripetuto con la differenza che la quantità di PEG 400 impiegata è del 40% rispetto al polimero PLG.

ESEMPIO 9

L'esempio 1 viene ripetuto con la differenza che la quantità di PEG 400 impiegata è del 50% rispetto al polimero PLG.

ESEMPIO 10

1.5 grammi di acido poli(lattico-co-glicolico) (PLG 75/25, i.v. in CHCl_3 0.74 dl/g a 30°C) vengono disciolti in 30 ml di metilen cloruro assieme con quantità di polietilenglicole 20.000 e lecitina pari rispettivamente al 10% ed all'1% rispetto al polimero PLG. Nella soluzione vengono disciolti 150 mg di broxaterolo base ed il tutto viene emulsionato in 1200 ml di una soluzione acquosa allo 0.5% di chitosano. L'agitazione viene protratta fino a completa evaporazione del metilen cloruro. Le particelle così ottenute contenenti broxaterolo base vengono centrifugate ed essiccate sotto vuoto a

temperatura di 40°C; le dimensioni del prodotto ottenuto vanno da 0.5 a 3µm.

ESEMPIO 11

500 mg di acido poli D,L-lattico (PLA) e 500 mg di polietilenglicole 4000 vengono disciolti in 20 ml di metilene cloruro assieme con lo 0.1% di sodio taurossicolato e il 20% di megestrolo acetato (percentuali in peso calcolate rispetto alla quantità totale dei polimeri). La soluzione viene emulsionata in 800 ml di una soluzione acquosa contenente lo 0.1% di sodio taurossicolato. L'agitazione viene mantenuta per il tempo necessario alla formazione dell'emulsione e l'evaporazione del solvente viene condotta sotto vuoto fino completa eliminazione. Le particelle così ottenute vengono centrifugate, filtrate ed essiccate sotto vuoto. Le dimensioni del prodotto vanno da 40 a 125 µm.

ESEMPIO 12

600 mg di acido poli(lattico-co-glicolico) (PLG 75/25) sono disciolti in 12 ml di una miscela 8/2 v/v di metilene cloruro/etanolo assieme con il 5% di polietilenglicole 2000 e lo 0.1% di Tween 80 (percentuali in peso calcolate rispetto al polimero PLG). Nella soluzione si disciolgono 240 mg di nicergolina ed il tutto viene emulsionato in 400 ml di una soluzione acquosa allo 0.1% di Tween 80. L'agitazione viene mantenuta fino a completa evaporazione del solvente e le particelle così ottenute vengono centrifugate, filtrate ed essiccate

sotto vuoto. Le dimensioni del prodotto ottenuto variano da 10 a 30 μm .

ESEMPIO 13

1.5 grammi di acido poli D,L-lattico (PLA) vengono disciolti in 30 ml di metilen cloruro contenenti il 3.5% di polietilenglicole 4000 e l'1.5% di Tween 60. Alla soluzione vengono aggiunti 50 mg di (Des-Gly-D-Trp⁶, Pro⁹-etilammide)-LH-RH analogo disciolti nella minor quantità necessaria di acido acetico glaciale. La soluzione viene emulsionata in 1200 ml di acqua distillata contenenti il 3.5% di polietilenglicole 4000 e l'1.5% di Tween 60. L'agitazione viene mantenuta per il tempo necessario alla formazione dell'emulsione e l'evaporazione del solvente viene condotta sotto vuoto fino a completa eliminazione. Le particelle così ottenute vengono centrifugate ed essiccate sotto vuoto. Le dimensioni del prodotto così ottenuto vanno da 20 a 45 μm .

ESEMPIO 14

200 mg di acido poli(lattico-co-glicolico) (PLG 75/25) e 1 grammo di acido stearico vengono disciolti in 24 ml di metilen cloruro contenenti 18 mg di polietilenglicole 6000. Nella soluzione si disciolgono 61 mg di adriamicina e la soluzione risultante viene emulsionata in 750 ml di una soluzione acquosa allo 0.75% di chitosano. L'agitazione viene protratta fino a completa evaporazione del solvente e la sospensione di microsfere così ottenuta viene centrifugata ed essiccata in stufa a

micro-onde. Le dimensioni delle particelle ottenute sono comprese fra 10 e 40 μm .

ESEMPIO 15

50 grammi di acido poli(lattico-co-glicolico) (PLG 75/25, i.v. in GHCl_3 0.52 dl/g a 30°C) vengono disciolti in 2000 ml di polietilenglicole 200 contenenti il 2.5% di Tween 80 rispetto al polimero.

Alla soluzione si aggiungono 1.250 g di calcitonina di salmone (sCT) disciolta nella minima quantità necessaria di acido acetico glaciale.

La soluzione così ottenuta viene emulsificata in 40 l di una soluzione al 2.5% di Tween 80 in acqua distillata il cui pH è aggiustato al punto isoelettrico della sCT. L'agitazione viene protratta per il tempo necessario alla formazione dell'emulsione, il reattore viene quindi posto sotto vuoto e la sospensione di particelle viene centrifugata in continuo attraverso un cestello con maglie da 1 μm . Le particelle così ottenute hanno dimensioni variabili da 50 a 80 μm .

ESEMPIO 16

150 mg di acido ialuronico e 22.5 mg di polietilenglicole 6000 sono disciolti in 10 ml di esafluoroacetone sesquidrato contenenti 5.2 mg di acido stearico e 44.5 mg di somatostatina.

La soluzione viene emulsionata in 300 g di paraffina liquida contenente lo 0.1% di sorbitan sesquioleato. L'agitazione

viene mantenuta per il tempo necessario alla formazione dell'emulsione; successivamente viene applicato il vuoto e la temperatura del reattore è aumentata in modo da facilitare l'evaporazione del solvente. Le particelle così ottenute vengono centrifugate, filtrate e lavate con n-esano per rimuovere i residui della fase esterna dell'emulsione. Le dimensioni variano da 20 a 70 μm .

ESEMPIO 17

500 g di polietilenglicole 6000 e 100 g di acido poli(lattico-co-glicolico) (PLG 75/25) e 30 g di acido stearico vengono miscelati con 630 mg di broxaterolo cloridrato. La miscela viene alimentata in estrusore a coclea, fusa all'interno dell'estrusore stesso e forzata attraverso una matrice capillare. Il prodotto fuso viene riciclato nell'estrusore fino a che la massa fusa appare omogenea in aspetto e temperatura. Il trafilato viene ridotto ad uno stato di particelle grossolane tramite un sistema a lame rotanti ed i granuli così ottenuti vengono poi micronizzati utilizzando un mulino ad aria. Le dimensioni del prodotto ottenuto vanno da 3 a 10 μm .

ESEMPIO 18

250g di acido poli(lattico-co-glicolico) (PLG 50/50), 250 g di polietilenglicole 20.000 e 15 g di lecitina vengono miscelati con 77 g di levonorgestrel. La miscela viene alimentata in estrusore a coclea, fusa all'interno dell'estrusore stesso e forzata attraverso una matrice

capillare di opportune dimensioni. Il prodotto fuso viene riciclato nell'estrusore fino a che la massa fusa appare omogenea in aspetto e temperatura. Il trafilato viene ridotto ad uno stato particellare grossolano tramite un sistema a lame rotanti ed i granuli così ottenuti vengono poi micronizzati utilizzando un mulino ad aria. Le dimensioni del prodotto ottenuto vanno da 20 a 50 μm .

ESEMPIO 19

2.5 g di acido poli (lattico) (PLA) sono disciolti in una miscela 7/3 v/v di Metilen cloruro/etanolo assieme con il 3.5% di polietilenglicole 4000 e l'1.5% di Tween 60 (percentuali calcolate rispetto al polimero). Nella soluzione si disciolgono 83.5 mg di LH-RH analogo e la soluzione viene essiccata a spruzzo (spray-drying). Le dimensioni delle particelle ottenute vanno da 20 a 50 μm .

ESEMPIO 20

2 g di chitosano glutammato e 350 mg di PEG 6000 sono disciolti in una miscela 8/2 di H_2O /Etanolo assieme con 68 mg di lecitina e 350 mg di somatotropina. La soluzione viene spruzzata in una camera tenuta ad una temperatura inferiore alla temperatura di congelamento della miscela H_2O /etanolo. La polvere così ottenuta viene liofilizzata e le particelle ottenute hanno una dimensione compresa fra 30 e 70 μm .

ESEMPIO A

1.5 grammi di acido poli (lattico-co-glicolico) (PLG 75:25,

i.v. in CHCl_3 0.74 dl/g a 30°C) vengono disciolti in 30 ml di Metilen Cloruro. La soluzione viene emulsionata in 1200 ml di acqua distillata contenente lo 0.1% di agente modificante le proprietà di interfaccia (Tween 80). L'agitazione viene mantenuta fino a completa evaporazione del solvente e le particelle così ottenute vengono filtrate, lavate con H_2O distillata ed essiccate sotto vuoto. Le dimensioni del prodotto ottenuto sono comprese fra 2 e 20 μm .

ESEMPIO B

1.5 grammi di acido poli (lattico-co-glicolico) (PLG 75:25, i.v. in CHCl_3 0.74 dl/g a 30°C) vengono disciolti in 30 ml di Metilen Cloruro assieme ad una quantità di polietilenglicole (PEG 400) pari al 2% rispetto al PLG. Tale soluzione viene emulsionata in 1200 ml di acqua distillata contenente lo 0.1% di Tween 80. L'agitazione viene mantenuta fino a completa evaporazione del solvente e le particelle così ottenute vengono filtrate, lavate con acqua distillata ed essiccate sotto vuoto. Le dimensioni del prodotto ottenuto sono comprese fra 1 e 10 μm .

ESEMPIO C

L'esempio B viene ripetuto con la differenza che la quantità di PEG 400 impiegata è del 5% rispetto al PLG.

ESEMPIO D

L'esempio B viene ripetuto con la differenza che la quantità di PEG 400 impiegata è del 10% rispetto al PLG.

ESEMPIO E

L'esempio B viene ripetuto con la differenza che la quantità di PEG 400 impiegata è del 20% rispetto al PLG.

ESEMPIO F

L'esempio B viene ripetuto con la differenza che la quantità di PEG 400 impiegata è del 30% rispetto al PLG.

ESEMPIO G

L'esempio B viene ripetuto con la differenza che la quantità di PEG 400 impiegata è del 40% rispetto al PLG.

ESEMPIO H

L'esempio B viene ripetuto con la differenza che la quantità di PEG 400 impiegata è del 50% rispetto al PLG.

ESEMPIO I

1.5 grammi di acido poli (lattico-co-glicolico) (PLG 75:25, i.v. in CHCl_3 0.74 dl/g a 30°C) vengono disciolti in 30 ml di Metilen Cloruro assieme ad una quantità di Tween 80 pari allo 0.5% rispetto al polimero. Tale soluzione viene emulsionata in 1200 ml di acqua distillata contenente lo 0.1% di Tween 80. L'agitazione viene mantenuta fino a completa evaporazione del solvente e le particelle così ottenute vengono filtrate, lavate con acqua distillata ed essiccate sotto vuoto. Le dimensioni del prodotto ottenuto sono comprese fra 1 e 10 μm .

ESEMPIO L

L'esempio I viene ripetuto con la differenza che la quantità di Tween 80 impiegata è dell'1% rispetto al polimero.

ESEMPIO M

L'esempio I viene ripetuto con la differenza che la quantità di Tween 80 impiegata è dell'1.5% rispetto al polimero.

ESEMPIO N

L'esempio I viene ripetuto con la differenza che la quantità di Tween 80 impiegata è dell'2.0% rispetto al polimero.

ESEMPIO P

10 g di polietilenglicole 20.000 e 50 mg di Tween 80 vengono disciolti in 10 ml di una miscela H_2O /etanolo in rapporto v/v=50/50. Tale soluzione viene essiccata a spruzzo (spray-drying) e le dimensioni delle particelle ottenute vanno dai 5 ai 10 μm .

ESEMPIO Q

1,5 grammi di acido poli (lattico-co-glicolico) (PLG 75/25) vengono disciolti in 30 ml di metilen cloruro assieme con 150 mg di broxaterolo base. Tale soluzione viene emulsionata in 1200 ml di una soluzione acquosa contenente lo 0.1% di agente interfacciante (Tween 80). L'agitazione viene protratta fino a completa evaporazione del solvente e le microparticelle così ottenute vengono filtrate, lavate con acqua distillata ed essiccate sotto vuoto. Le dimensioni del prodotto ottenuto sono comprese fra 3 e 10 μm .

ESEMPIO R

600 mg di acido poli (lattico-co-glicolico) (PLG 75/25) vengono disciolti in 12 ml di una miscela 8/2 v/v di metilen

cloruro/etanolo assieme con 240 mg di nicergolina. Tale soluzione viene emulsionata in 400 ml di una soluzione acquosa contenente lo 0.1% di agente interfacciante (Tween 80). L'agitazione viene protratta fino a completa evaporazione del solvente e le microparticelle così ottenute vengono filtrate, lavate con acqua distillata ed essiccate sotto vuoto. Le dimensioni del prodotto ottenuto sono comprese fra 10 e 50 μm .

ESEMPIO S

1 grammo di acido poli (lattico-co-glicolico) (PLG 75/25) viene disciolto in 20 ml di una soluzione 7/3 metilen cloruro/etanolo assieme con 50 mg di adriamicina. Tale soluzione viene emulsionata in 600 ml di una soluzione allo 0.1% di Tween 80 in acqua; l'agitazione viene protratta fino a completa evaporazione del solvente e la sospensione di microsfele così ottenuta viene centrifugata ed essiccata in stufa a micro-onde. Le dimensioni delle microsfele così ottenute sono comprese fra 10 e 40 μm .

ESEMPIO T

1 grammo di acido poli (lattico-co-glicolico) (PLG 75/25) viene disciolto in 20 ml di metilen cloruro. A tale soluzione si aggiungono 25 mg di calcitonina di salmone (sCT) disciolta nella minima quantità necessaria di acido acetico glaciale. La soluzione così ottenuta viene emulsificata in 600 ml di una soluzione al 2% di Tween 80 in acqua distillata il cui pH è aggiustato al punto isoelettrico della calcitonina.

L'agitazione viene protratta per il tempo necessario alla formazione dell'emulsione, che viene poi posta sotto vuoto mantenendo l'agitazione fino a completa evaporazione del solvente. La sospensione di microsfere risultante viene centrifugata ed essiccata sotto vuoto. Le microsfere hanno dimensioni variabili da 30 a 50 μm .

PROVE DI CARATTERIZZAZIONE

Di seguito vengono riportate le descrizioni ed i risultati delle prove di caratterizzazione delle composizioni ottenute secondo l'invenzione ed il confronto con composizioni analoghe ottenute con le tecniche note.

CARATTERISTICHE DI ENERGIA SUPERFICIALE

Una caratteristica delle composizioni preparate secondo questa invenzione è la modificazione dell'energia superficiale, che permette di ottenere una migliorata biocompatibilità.

La modificazione dell'energia superficiale è correlata alla bagnabilità della seguente equazione:

$$\gamma_{sv} = \gamma_{sl} + \gamma_{lv} \cos \vartheta$$

dove:

γ_{sv} = energia superficiale solido/vapore

γ_{sl} = energia superficiale solido/liquido

γ_{lv} = energia superficiale liquido/vapore

ϑ = angolo di contatto fra il liquido ed il solido.

Per ogni materiale γ_{sv} può essere scissa in una componente polare ed in una componente dispersiva secondo l'equazione:

$$\gamma_s(\text{tot}) = \gamma_s(p) + \gamma_s(d)$$

Tali componenti possono essere calcolate a partire da misure sperimentali di angolo di contatto e possono poi essere inserite nell'equazione per il calcolo dell'energia superficiale associata alla biocompatibilità:

$$\gamma_{sl} = \gamma_s(\text{tot}) + \gamma_l(\text{tot}) - 4 \frac{\gamma_l(p) \gamma_s(p)}{\gamma_l(p) + \gamma_s(p)} - 4 \frac{\gamma_l(d) \gamma_s(d)}{\gamma_l(d) + \gamma_s(d)}$$

dove:

s = solido

l = liquido.

In questo caso i valori considerati per il liquido sono quelli relativi all'acqua, che è assimilabile ai fluidi fisiologici che vengono in contatto con il materiale in vivo. La modificazione dell'energia superficiale, e quindi la biodegradabilità, è correlata alla polarità del materiale, che può essere espressa in termini percentuali secondo l'equazione:

$$\% P_I = \frac{\gamma_p}{\gamma_p + \gamma_d} \times 100$$

La metodica prevede la misura dell'angolo di contatto (θ^c) fra la superficie del materiale ed un liquido polare e/o non polare; tale misura viene eseguita con un apparecchio Lorentzen & Wettre dotato di camera per l'evaporazione del liquido stesso.

In tabella 1, a titolo esemplificativo, sono riportati i dati

relativi ad alcune composizioni contenenti un polimero biodegradabile e diverse percentuali di polimero amfifilico. In tabella 2 e 3 sono riportati rispettivamente i dati relativi allo stesso polimero biodegradabile in presenza di agente modificante la interfaccia ed i dati relativi a composizioni contenenti tale polimero e diverse percentuali di polimero amfifilico ed agente modificante la interfaccia. Come si può notare, ad una maggiore percentuale di polimero amfifilico si associa la diminuzione dell'energia superficiale di interazione fra il solido ed il liquido fisiologico (tab.1, col.5) e si ha quindi una migliorata biocompatibilità dei materiali. Inoltre, l'aumento della polarità (tab.1, col.6) è un ulteriore indice della migliore biocompatibilità. In tab.2, col.5 e 6, si può notare lo stesso andamento riscontrato nella tabella precedente ma ottenuto con diverse percentuali di agente modificante le proprietà di interfaccia. In tab.3 è evidente come l'associazione polimero amfifilico/agente modificante la proprietà di interfaccia dei materiali in forma particellare oggetto della presente invenzione porti ad un sinergismo che si evidenzia soprattutto nei dati relativi all'energia superficiale ed alla polarità (col. 5 e 6).

CARATTERISTICHE TERMICHE

In tabella 4 sono riportati i dati termoanalitici relativi a composizioni in forma di particelle preparate secondo l'invenzione, ottenuti impiegando un calorimetro differenziale

a scansione Perkin-Elmer Mod. TAS 7.

Una caratteristica dei prodotti di questa invenzione è che, variando le percentuali di polimero amifilico, si può ottenere o un materiale composito omogeneo oppure un materiale avente fasi con caratteristiche distinte. Nel primo caso si evidenzia con l'analisi termica la diminuzione della temperatura di transizione vetrosa (T_g), alla quale si accompagna la variazione della permeabilità del materiale che aumenta o diminuisce a seconda delle percentuali e dei pesi molecolari del polimero amifilico utilizzato, (col. 3, percentuali dal 2 al 20%). Nel secondo caso si hanno due fenomeni di transizione chiaramente distinti, uno relativo alla T_g della componente polimerica ed uno relativo alla temperatura di fusione (T_f) del polimero amifilico (col. 3 e 4, percentuali dal 30% in poi). Ciò è utile particolarmente nel caso in cui la sostanza attiva è maggiormente compatibile con uno dei materiali polimerici.

In colonna 5 è riportato il valore di entalpia di fusione relativa al polimero amifilico; l'aumento del valore di ΔH all'aumentare della percentuale di PEG dà un'indicazione della quantità di PEG responsabile del fenomeno di separazione di fase.

La regolazione della permeabilità delle particelle consente il controllo del rilascio della sostanza attiva e quindi della sua azione.

VEC.7

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

PROVE DI RILASCIO DELLA SOSTANZA ATTIVA

I risultati delle prove relative alla velocità di rilascio della sostanza attiva da composizioni secondo l'invenzione in confronto con composizioni della tecnica nota sono riportati nelle tabelle da 5 a 8.

Tabella 1 - Dati relativi ad alcune composizioni contenenti un polimero biodegradabile e diverse percentuali di un polimero amfifilico.

	Col. 1 %PEG	Col. 2 γ_s	Col. 3 γ_s	Col. 4 γ_{tot}	Col. 5 γ_{sl}	Col. 6 % P
ES. A	0.0	12.39	30.57	42.96	24.62	28.84
ES. B	2.0	14.23	30.22	44.45	21.73	32.02
ES. C	5.0	15.27	29.08	44.35	19.98	34.44
ES. D	10.0	16.67	30.21	46.88	18.44	35.58
ES. E	20.0	20.03	30.94	50.97	14.78	39.38
ES. F	30.0	23.01	31.66	54.67	12.14	42.09
ES. G	40.0	25.35	31.57	56.91	10.12	44.53
ES. H	50.0	28.21	31.23	59.45	7.97	47.46
ES. P	100.0	39.48	32.27	71.76	3.30	55.01

%PEG = percentuale di polimero amfifilico rispetto al polimero biodegradabile.

Le γ sono espresse in dyne/cm.

Tabella 2 - Dati relativi ad alcune composizioni contenenti un polimero biodegradabile ed un agente modificante le proprietà di interfaccia.

	Col. 1 % T-80	Col. 2 γ_s	Col. 3 γ_s	Col. 4 γ_{tot}	Col. 5 γ_{sl}	Col. 6 % P
ES. A	0.0	12.39	30.57	42.96	24.62	28.84
ES. I	0.5	14.33	33.09	47.42	22.52	30.23
ES. L	5.0	15.27	29.08	44.35	19.98	34.44
ES. M	10.0	16.67	30.21	46.88	18.44	35.58
ES. N	20.0	20.03	30.94	50.97	14.78	39.38

Le γ sono espresse in dyne/cm.

% T-80 = percentuale di agente modificante le proprietà di interfaccia rispetto al polimero.

Tabella 3 - Dati relativi a composizioni contenenti un polimero biodegradabile e diverse percentuali di polimero amfifilico ed agente modificante le proprietà di interfaccia.

	Col. 1 %PEG % T-80	Col. 2 γ_s	Col. 3 γ_s	Col. 4 γ_{tot}	Col. 5 γ_{sl}	Col. 6 % P
ES. A	0.0	12.39	30.57	42.96	24.62	28.84
	0.0					
ES. D	10.0	16.67	30.21	46.88	18.44	35.58
	0.0					
ES. I	0.5	14.33	33.09	47.42	22.52	30.23
	0.0					
ES. 1	10.0	16.98	31.69	48.15	19.16	34.19
	0.5					
ES. 2	10.0	27.74	31.53	59.27	8.38	46.80
	1.0					
ES. 3	10.0	28.66	39.54	68.20	2.22	57.96
	1.5					

Le % di PEG e di T 80 sono riferite al polimero biodegradabile.

Tabella 4 - Caratteristiche termiche di alcuni prodotti preparati secondo l'invenzione.

Col. 1	Col. 2 % PEG	Col. 3 T _g (°C)	Col. 4 T _f (°C)	Col. 5 ΔH (J/g)	N O T E
ES. I	0.0	25.24			
ES. 4	2.0	13.47			
ES. 5	5.0	10.06			
ES. 1	10.0	7.87			
ES. 6	20.0	6.03			
ES. 7	30.0	12.80	22.10	33.74	Separaz. fase
ES. 8	40.0	14.26	21.11	39.83	Separaz. fase
ES. 9	50.0	25.09	4.89	51.64	Separaz. fase
ES. P	100.0		0.84	98.03	

% PEG rispetto al PLG

T_f è la temperatura di fusione del PEG

Ogni campione contiene anche lo 0.5% di T-80.

TABELLA 5 - Velocità di rilascio da composizioni contenenti il
10% di broxaterolo base.

Tempo (ore)	PERCENTUALE RILASCIATA		
	1	2	3
0.03	45.67		
0.05	63.34		
0.08	75.49	16.34	0.0
0.25	91.10	28.44	0.0
0.3	100		
0.5		42.71	9.89
1		58.51	17.08
2		84.55	23.18
4		95.74	31.49
6		100	37.39
24		100	62.95

1 = Broxaterolo base T.Q.

2 = Microsfere preparate secondo l'esempio 10

3 = Microsfere preparate secondo l'esempio Q

TABELLA 6 - Velocità di rilascio da composizioni contenenti il 40% di nicergolina.

Tempo (giorni)	PERCENTUALE RILASCIATA		
	1	2	3
0.01	39.5		
0.02	59.5	21.3	8.25
0.03	91.3		
0.04	100	32.1	8.5
0.08	100	34.2	9.9
0.16		37.1	12.5
1		39.1	13.9
2		42.5	15.7
3		45.6	17.1
6		49.3	23.8
8		52.5	26.7
11		58.2	30.2
15		63.9	40.1
18		69.3	44.2
24		81.2	56.7
35		100	71.4
42			80.9
48			89.2

1 = Nicergolina T.Q.

2 = Microsfere preparate secondo l'esempio 12

3 = Microsfere preparate secondo l'esempio R

TABELLA 7 - Velocità di rilascio da composizioni contenenti il
5% di adriamicina.

Tempo (ore)	PERCENTUALE RILASCIATA	
	1	2
1	6.5	10.1
2	13.1	19.8
4	22.9	49.8
6	29.1	60.1
10	34.1	74.7
12	37.9	84.2
18	42.2	92.5
24	49.6	100
30	54.3	
40	65.4	
50	74.8	
60	84.6	
70	97.4	

1 = Microsfere preparate secondo l'esempio 14

2 = Microsfere preparate secondo l'esempio S

TABELLA 8 - Velocità di rilascio da composizioni contenenti il
2.5% di calcitonina di salmone.

Tempo (giorni)	PERCENTUALE RILASCIATA	
	1	2
1	15.1	3.5
2	28.6	8.3
3	38.1	15.1
4	42.1	20.5
5	47.3	23.8
8	67.8	35.2
10	75.3	40.8
13	87.5	49.6
15	99.6	58.3
20		70.6

1 = Microsfere preparate secondo l'esempio 15

2 = Microsfere preparate secondo l'esempio T

RIVENDICAZIONI

1. Composizioni farmaceutiche in forma di particelle di diametro compreso fra 0,1 e 150 μm atte al rilascio controllato della sostanza attiva caratterizzate dal fatto di comprendere un polimero biodegradabile e/o un polimero polisaccaridico gelificante e/o bioadesivo, un polimero amfifilico, un agente modificante delle proprietà di interfaccia ed una sostanza attiva.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detto polimero biodegradabile è scelto nel gruppo costituito da acido polilattico, acido poliglicolico e loro copolimeri, acido poliidrossibutirrico, policaprolattone, poliortoesteri, polianidridi, chitine e chitosani, acido ialuronico, collagene e loro copolimeri.
3. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detto polimero polisaccaridico è scelto nel gruppo costituito da scleroglucano, xantano, chitina e chitosani, cellulosa e derivati, alginati.
4. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detto polimero amfifilico è scelto nel gruppo costituito da polietilenglicoli, polivinilpirrolidoni, polivinilalcoli.
5. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detti agenti modificanti delle proprietà di interfaccia sono agenti scelti nel gruppo costituito da esteri

del sorbitano, polisorbati, lecitine, acido stearico e stearati.

6. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detta sostanza attiva è scelta nel gruppo costituito da farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, cardiovascolari, ipotensivi, diuretici, antiinfiammatori, analgesici, antipiretici, antiasmatici, broncodilatatori, antitosse, mucolitici, antibiotici, chemioterapici, antivirali, ormoni, antineoplastici, immunosoppressori, immunostimolanti, proteine, polipeptidi, vaccini.

7. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detta sostanza attiva è la calcitonina.

8. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detta sostanza attiva è scelta nel gruppo degli analoghi dell'LHRH.

9. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detta sostanza attiva è il (Des-Gly, D-Trp⁶, Pro⁹-etilammide) LHRH analogo.

10. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detta sostanza attiva è la somatostatina.

11. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detta sostanza attiva è la somatotropina.

12. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che dette sostanze attive sono il broxaterolo ed il suo cloridrato.

13. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detta sostanza attiva è nicergolina.
14. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detta sostanza attiva è il megestrolo acetato.
15. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detta sostanza attiva è l'adriamicina.
16. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che detta sostanza attiva è il levonorgestrel.
17. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che la percentuale di polimero amfilico rispetto al polimero biodegradabile, oppure al polimero polisaccaridico, è compresa tra 0.1% e 99.9% in peso.
18. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che la percentuale di polimero amfilico rispetto al polimero biodegradabile, oppure al polimero polisaccaridico, è compresa tra 1 e 90% in peso.
19. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che la percentuale di agente modificante delle proprietà di interfaccia è compresa fra 0.1% e 99.9% in peso rispetto ai polimeri.
20. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che la percentuale di agente modificante delle proprietà di interfaccia è compresa fra 0.1% e 50% in peso rispetto ai polimeri.
21. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate

dal fatto che la percentuale di sostanza attiva nella composizione è compresa fra 0.01% e 99.9% in peso.

22. Composizioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che la percentuale di sostanza attiva nella composizione è compresa fra 1% e 50% in peso.

23. Procedimento per la preparazione di composizioni farmaceutiche in forma di particelle atte al rilascio controllato della sostanza attiva comprendenti un polimero biodegradabile e/o un polimero polisaccaridico gelificante e/o bioadesivo, un polimero amfifilico, agenti modificanti delle proprietà di interfaccia e una sostanza attiva, caratterizzato dal fatto che:

- a) i composti polimerici e l'agente modificante delle proprietà di interfaccia vengono co-solubilizzati in presenza o assenza di solventi;
- b) la sostanza attiva viene disciolta o dispersa nella miscela dei composti polimerici;
- c) la miscela ottenuta viene trasformata in forma di particelle aventi diametro compreso fra 0,1 e 150 μm mediante tecniche di emulsione o estrusione o spray-drying o spray-congealing;
- d) dette particelle vengono eventualmente lavate ed essiccate secondo metodi tradizionali.

24. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che nella tecnica dell'emulsione la fase esterna

dell'emulsione contiene quantità di polimero amfifilico e/o principio attivo tali da minimizzare la partizione.

25. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che nella tecnica dell'estrusione la miscela costituita dai composti polimerici, l'agente modificante le proprietà di interfaccia, la sostanza attiva ed polimero amfifilico viene estrusa mediante un estrusore a caldo ed il materiale estruso viene granulato o micronizzato.

26. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che nella tecnica dello spray-drying la miscela costituita dai composti polimerici, polimero amfifilico, agente modificante delle proprietà di interfaccia, sostanza attiva ed un solvente o miscela di solventi viene spruzzata ad una temperatura superiore al punto di evaporazione del solvente ottenendo la composizione in forma di particelle.

27. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che nella tecnica di spray-congealing la miscela costituita dai composti polimerici, agente modificante delle proprietà di interfaccia, sostanza attiva e solvente viene spruzzata ad una temperatura inferiore alla temperatura di congelamento del solvente impiegato e la polvere risultante viene liofilizzata.

28. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detto polimero biodegradabile è scelto nel gruppo costituito da acido polilattico, acido poliglicolico e loro

copolimeri, acido poliidrossibutirrico, policaprolattone, poliortoesteri, polianidridi, chitine e chitosani, acido ialuronico, collagene e loro copolimeri.

29. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detto polimero polisaccaridico è scelto nel gruppo costituito da scleroglucano, xantano, chitine e chitosani, cellulosa e derivati, alginati.

30. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detto polimero amfilico è scelto nel gruppo costituito da polietilenglicoli, polivinilpirrolidone, polivinilalcoli.

31. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detti agenti modificanti delle proprietà di superficie sono agenti tensioattivi scelti nel gruppo costituito da esteri del sorbitano, polisorbati, lecitine, acido stearico, stearati.

32. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detta sostanza attiva è scelta nel gruppo costituito da farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, cardiovascolari, ipotensivi, diuretici, antiinfiammatori, analgesici, antipiretici, antiasmatici, broncodilatatori, antitosse, mucolitici, antibiotici, chemioterapici, antivirali, ormoni, antineoplastici, immunosoppressori, immunostimolanti, proteine, polipeptidi, vaccini.

33. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato

dal fatto che detta sostanza attiva è la calcitonina.

34. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detta sostanza attiva è scelta nel gruppo degli analoghi dell'LHRH.

35. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detta sostanza attiva è il (Des-Gly. D-Trp⁶, Pro⁹-etilammide) LHRH Analogo.

36. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detta sostanza attiva è la somatostatina.

37. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detta sostanza attiva è la somatotropina.

38. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detta sostanza attiva è il broxaterolo ed il suo cloridrato.

39. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detta sostanza attiva è la nicergolina.

40. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detta sostanza attiva è il megestrolo acetato.

41. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detta sostanza attiva è il levonorgestrel.

42. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che detta sostanza attiva è l'adriamicina.

43. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che la percentuale di polimero amfifilico rispetto al polimero biodegradabile, oppure al polimero polisaccaridico,

è compresa tra 0.1% e 99.9% in peso.

44. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che la percentuale di agente modificante delle proprietà di interfaccia è compresa fra 0.1% e 99.9% in peso rispetto al polimero.

45. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che la percentuale di agente modificante delle proprietà di interfaccia è compresa fra 0.1% e 50% in peso.

46. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che la percentuale di sostanza attiva nella composizione è compresa fra 0.01% e 99.9% in peso.

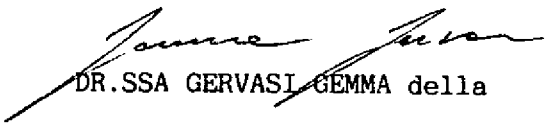
47. Procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che la percentuale di sostanza attiva nella composizione è compresa fra 1% e 50% in peso.

(PIC/ub/tg)

Milano, li 22 NOV. 1990

p. VECTORPHARMA INTERNATIONAL S.p.A.

Il Mandatario


DR.SSA GERVASI GEMMA della

NOTARBARTOLO & GERVASI S.r.l.

