

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902070089A1

Publication Date

20140119

Applicant

RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.P.A.

Title

FORMA FARMACEUTICA GASTRO-RESISTENTE A RILASCIO RITARDATO

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

"Forma farmaceutica gastro-resistente a rilascio ritardato"

a nome:RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.

residente in: via M. Civitali 1, 20148 Milano

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda una forma farmaceutica gastro-resistente a rilascio ritardato e, più in particolare, una forma farmaceutica solida gastro-resistente ottenuta senza l'impiego di film gastro-resistente.

La necessità di preparare forme di dosaggio gastro-resistenti si presenta spesso in tecnica farmaceutica sia per ragioni di assorbimento sia per ragioni di tollerabilità. Ad esempio, formulazioni gastro-resistenti sono necessarie quando il principio attivo da somministrare per via orale ha una scarsa stabilità in ambiente acido e deve quindi evitare il contatto con l'ambiente gastrico per non degradarsi. Un tipico esempio è rappresentato dagli inibitori della pompa protonica (PPI).

Analogamente è necessario evitare il contatto con l'ambiente gastrico quando il principio attivo può essere dannoso per lo stomaco. In questo caso si può indicare la gastro-resistenza come una forma di gastro-protezione. Un tipico esempio è rappresentato dagli infiammatori non steroidei (NSAID).

Sia nel caso di gastro-resistenza sia nel caso di gastro-protezione, la forma di dosaggio viene generalmente preparata con metodi basati su tecniche di rivestimento con film di un nucleo solido quali granuli, compresse o capsule. Queste tecniche di filmatura prevedono che i nuclei solidi

contenenti il principio attivo siano rivestiti con un film polimerico impermeabile e in grado di resistere senza sciogliersi nelle soluzioni acide. Il processo di rivestimento implica diversi passaggi di spruzzatura della soluzione polimerica sui nuclei e successiva asciugatura. Questi passaggi sequenziali di spruzzatura ed asciugatura sono effettuati finché lo spessore del film raggiunge un valore in grado di proteggere il nucleo dalla soluzione acida ed impedire il rilascio del principio attivo a pH acido. Quando il pH cambia e raggiunge il valore della prima parte dell'intestino (intorno a pH 5,0), questi film gastro-resistenti dissolvono e permettono il rilascio del principio attivo dalla forma farmaceutica.

La filmatura gastro-resistente, anche se ampiamente usata, presenta diversi inconvenienti.

La preparazione industriale di queste forme di dosaggio è particolarmente lunga e può essere utilizzata solo per forme di dosaggio solide quali compresse, pellets o granuli. Nel caso di forme di dosaggio preparate per la terapia combinata usando più di un principio attivo, la filmatura della compressa può essere utilizzata solo quando tutti i principi attivi devono evitare il contatto con l'ambiente gastrico. In caso di associazioni di principi attivi che richiedono cinetiche di rilascio diverse, si usano frequentemente compresse multistrato in cui i diversi principi attivi sono introdotti in strati separati del nucleo multistrato; anche in questo caso è estremamente difficile ottenere il rivestimento del singolo strato che contiene il principio attivo che richiede gastro-resistenza o gastro-protezione senza rivestire anche gli altri strati. Per esempio, in una compressa a tre strati in cui un solo strato contiene un principio attivo per il rilascio gastro-ritentivo, lo

strato centrale un principio attivo a rilascio immediato e il terzo strato un principio attivo a rilascio ritardato, l'ottenimento del rilascio ritardato da questo strato senza influenzare gli altri due strati è un problema che non può essere risolto con la tecnica di filmatura.

Abbiamo trovato la possibilità di preparare forme di dosaggio gastro-resistenti per compressione di una polvere senza necessità di filmatura.

Costituisce pertanto oggetto della presente invenzione una forma farmaceutica solida gastro-resistente che contiene una matrice gastro-resistente costituita dalla miscela di tre polimeri idrofili in cui un primo polimero è rigonfiabile e pH-indipendente, un secondo polimero è rigonfiabile, insolubile a pH inferiori a 4,0 e solubile a pH superiori a 4,0 ed un terzo polimero è un oligomero in grado di complessare le molecole di principio attivo formando un complesso solubile.

L'uso combinato dei tre polimeri idrofili secondo l'invenzione permette di ritardare in modo molto efficiente il rilascio del principio attivo nel tratto gastrico, ottenendo così una forma farmaceutica gastro-resistente.

Costituisce pertanto un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso di una miscela di tre polimeri idrofili in cui un primo polimero è rigonfiabile e pH-indipendente, un secondo polimero è rigonfiabile, insolubile a pH inferiori a 4,0 e solubile a pH superiori a 4,0 ed un terzo polimero è un oligomero in grado di complessare il principio attivo formando un complesso solubile per la preparazione di una matrice gastro-resistente di forme farmaceutiche prive di filmatura gastro-resistente.

Questi tre polimeri mostrano un effetto sinergico poiché insieme creano una forte barriera transiente di polimero gelificato. La barriera gelificata

riduce la diffusione del principio attivo quando la forma di dosaggio contenente questi polimeri è immersa nella soluzione acida. Al contrario, la barriera gelificata si dissolve ad un pH intestinale tra 4,5 e 7,4.

La miscela di tre polimeri idrofili secondo l'invenzione viene utilizzata sotto forma di polvere e quindi può essere miscelata con altri eccipienti convenzionali e compressa per ottenere la forma farmaceutica gastro-resistente desiderata. La filmatura gastro-resistente della forma farmaceutica non è necessaria semplificando quindi il processo di preparazione.

Inoltre, anche in caso di compresse multistrato, è possibile ottenere un solo strato gastro-resistente aggiungendo alla composizione di detto strato la miscela dei tre polimeri idrofili secondo l'invenzione.

Pur senza essere vincolati ad alcuna teoria, gli inventori ritengono che l'uso combinato dei tre polimeri idrofili secondo l'invenzione produca l'effetto gastro-resistente nelle forme farmaceutiche che li contengono secondo il seguente meccanismo.

Quando la compressa o lo strato di una compressa multistrato, contenente la miscela di tre polimeri idrofili secondo l'invenzione, entra in contatto con una soluzione acida, il polimero idrofilo pH-indipendente gelifica rapidamente, aumenta in volume e crea una barriera gelificata pronta e resistente che riveste il nucleo non ancora raggiunto dal solvente. Questo strato gelificato ritarda fortemente l'entrata del liquido nel nucleo agendo come una barriera fisica alla diffusione dell'acqua. Allo stesso tempo la barriera di polimero gelificata è un ostacolo per la diffusione all'esterno del principio attivo presente nel nucleo, proteggendo così la mucosa gastrica

dal contatto con il principio attivo in caso si desideri gastro-protezione oppure proteggendo il principio attivo dall'ambiente acido dello stomaco in caso si desideri gastro-resistenza. La diffusione all'esterno del principio attivo è anche impedita dalla presenza nel nucleo e nel gel del polimero oligomero che complessa le molecole del principio attivo eventualmente disciolte. Durante il processo di umidificazione, rigonfiamento e trasporto del liquido, il polimero che è insolubile nel mezzo acido rimane inalterato dal contatto col liquido. Ciò significa che questo polimero insolubile in ambiente acido non si rigonfia o dissolve. In pratica, non contribuisce allo strato gelificato poiché le condizioni di pH non permettono alla sua struttura di interagire con l'acqua nello stomaco. Quindi, nelle condizioni acide il polimero pH-dipendente aiuta a mantenere il nucleo compatto e asciutto. Di conseguenza, il rilascio del principio attivo, in particolare quando poco solubile in acidi, è praticamente assente. Quando la forma di dosaggio è trasportata nell'intestino dove il pH aumenta da 4,5 a 7,4, anche il polimero pH-dipendente rigonfia e gelifica. Il rigonfiamento e la dissoluzione di questo polimero è più rapida della prima. Di conseguenza, la forma di dosaggio si disgrega rapidamente per dissoluzione o erosione rendendo disponibile per l'assorbimento il principio attivo presente nel nucleo sia come tale sia come complesso con il polimero oligomero. Quindi, solo a livello intestinale, il principio attivo contenuto nella forma di dosaggio è in condizione di sciogliersi e di diffondersi all'esterno del nucleo solido completamente rigonfiato o disgregato.

Tra i polimeri idrofili utilizzabili nella miscela secondo la presente invenzione particolarmente adatti sono:

polimeri idrofili rigonfiabili pH-indipendenti quali derivati della cellulosa, ad esempio idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, idrossietilcellulosa, scleroglucani o polimeri non ionici quali polietilenossido; polimeri idrofili rigonfiabili pH-dipendenti quali polimeri metacrilici solubili a pH basico, cellulosa aceto ftalato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato, sodio alginato;

polimeri idrofili oligomeri quali derivati della ciclodestrina come α -ciclodestrina, β -ciclodestrina, γ -ciclodestrina, metil- β -ciclodestrina e idrossipropil- β -ciclodestrina.

Tra i polimeri idrofili rigonfiabili pH-indipendenti è preferita l'idrossipropilmetilcellulosa, in particolare l'idrossipropilmetilcellulosa ad alto peso molecolare che presenta migliori proprietà gelificanti.

Esempi specifici di idrossipropilmetilcellulosa (HPMC) ad alto peso molecolare sono HPMC con peso molecolare tra 10000 e 1000000 Da commercializzate con il marchio Methocel.

Tra i polimeri idrofili rigonfiabili pH-dipendenti particolarmente preferito è il sodio alginato, specialmente nelle sue forme più ricche di acido mannuronico (M-ricche) che consentono velocità di rilascio del principio attivo maggiori a pH 6,8 e si idratano più rapidamente in condizioni acide rispetto alle forme più ricche di acido guluronico (G-ricche).

Tra i polimeri idrofili oligomeri è preferita la β -ciclodestrina.

I rapporti in peso tra i tre polimeri (polimeri idrofili rigonfiabili pH-indipendenti, polimeri idrofili rigonfiabili pH-dipendenti e polimeri idrofili oligomeri) sono generalmente tra 1:1:1 e 3:1:2, preferibilmente tra 1:1:1 e 3:1:1, ancor più preferibilmente i tre polimeri sono utilizzati in rapporti

ponderali uguali tra loro (1:1:1).

Miscelando questi tre polimeri nelle appropriate quantità con il principio attivo o la miscela di principi attivi ed altri eccipienti convenzionali per la preparazione di forme solide si ottiene una miscela in polvere che, compressa in compresse o in compresse multistrato, dà una forma di dosaggio solida gastro-resistente.

La preparazione delle forme farmaceutiche gastro-resistenti secondo la presente invenzione viene quindi effettuata secondo tecniche convenzionali in tecnica farmaceutica quali miscelazione, compressione, ecc.

La miscela di polimeri secondo la presente invenzione può essere vantaggiosamente utilizzata per la formulazione di qualsiasi principio attivo che richiede gastro-resistenza o gastro-protezione.

Esempi di tali principi attivi sono inibitori della pompa protonica, quali omeprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo e lanzoprazolo, antiinfiammatori non steroidei, quali flurbiprofene, piroxicam, meloxicam, diclofenac, naprossene e ketoprofene, antiinfiammatori steroidei quali prednisolone.

Breve descrizione delle figure

Figura 1 – profilo di dissoluzione di una compressa cilindrica contenente flurbiprofene, preparata come descritto nell'esempio 1.

Figura 2 – profilo di dissoluzione di una compressa cilindrica contenente flurbiprofene, preparata come descritto nell'esempio 2.

Allo scopo di meglio illustrare la presente invenzione senza tuttavia limitarla vengono ora forniti i seguenti esempi.

Esempio 1

Compressa cilindrica contenente flurbiprofene 37,5 mg

Ad un granulato di flurbiprofene, mannitolo e polivinilpirrolidone, preparato per granulazione ad umido, sono stati aggiunti mannitolo, sodio alginato, idrossipropilmetilcellulosa e β -ciclodestrina. La polvere è stata mescolata in Turbula per 15 minuti. Successivamente sono stati aggiunti magnesio stearato e colorante giallo mescolando per altri 5 minuti. La miscela ottenuta è stata compressa utilizzando punzoni cilindrici da 10 mm in modo da ottenere una compressa del peso di 307 mg.

Composizione

Ingredienti	mg	% p/p
Flurbiprofene	37,50	12,21
Mannitolo	26,10	8,50
Polivinilpirrolidone (PVP K30)	2,64	0,86
Mannitolo	34,58	11,27
β -ciclodestrina	68,09	22,18
sodio alginato	68,09	22,18
Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel K4M)	68,09	22,18
Magnesio stearato	1,51	0,49
Colorante giallo	0,40	0,13

Esempio 2

Compressa cilindrica contenente flurbiprofene 37,5 mg

Operando in maniera analoga a quanto descritto nell'esempio 1 sono state preparate compresse cilindriche contenenti flurbiprofene. Rispetto all'esempio 1, in questa preparazione la composizione è stata modificata per ottenere un rilascio ritardato di flurbiprofene più lento.

Composizione

Ingredienti	mg	% p/p
Flurbiprofene	37,50	12,21
Mannitolo	26,10	8,50
Polivinilpirrolidone (PVP K30)	2,64	0,86
Mannitolo	34,58	11,27
β -ciclodestrina	68,09	22,18
sodio alginato	34,05	11,09
Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel K4M)	102,13	33,27
Magnesio stearato	1,51	0,49
Colorante giallo	0,40	0,13

Esempio 3

Test di dissoluzione

Il profilo di dissoluzione delle compresse cilindriche preparate come descritto negli esempi 1 e 2 è stato determinato immergendole in fluido gastrico simulato.

Dopo l'immersione nel vessel (Apparatus 2 USPXXXIV ed., 100 rpm), le compresse si posizionavano sul fondo del contenitore. Il flurbiprofene non viene rilasciato nella prima ora a pH 1,2. Dopo aver portato il pH a 7,2 il rilascio si sviluppa in modo lineare arrivando al 100% in 5 ore. In Figura 1 viene riportato graficamente il profilo di dissoluzione di flurbiprofene delle compresse dell'esempio 1.

In Figura 2 viene riportato graficamente il profilo di dissoluzione di flurbiprofene delle compresse dell'esempio 2. Anche in questo caso il flurbiprofene non viene rilasciato a pH 1,2. Dopo aver portato il pH a 7,2 il

rilascio si sviluppa in modo lineare arrivando al 90% in 6 ore.

Esempio 4

Compressa cilindrica contenente diclofenac 75 mg

Ad un granulato di diclofenac, mannitolo e polivinilpirrolidone, preparato per granulazione ad umido, sono stati aggiunti sodio alginato, idrossipropilmetilcellulosa e β -ciclodestrina. La polvere è stata mescolata in Turbula per 15 minuti. Successivamente sono stati aggiunti magnesio stearato e colorante giallo mescolando per altri 5 minuti. La miscela ottenuta è stata compressa utilizzando punzoni cilindrici da 10 mm in modo da ottenere una compressa del peso di 447,67 mg.

Composizione

Ingredienti	mg	% p/p
Diclofenac potassio	84,90	18,97
Mannitolo	59,08	13,20
Polivinilpirrolidone (PVP K30)	3,99	0,89
β -ciclodestrina	99,00	22,11
sodio alginato	99,00	22,11
Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel K4M)	99,00	22,11
Magnesio stearato	2,20	0,49
Colorante giallo	0,55	0,12

Esempio 5

Compressa cilindrica contenente diclofenac 75 mg

Operando in maniera analoga a quanto descritto nell'esempio 4 sono state preparate compresse cilindriche contenenti diclofenac. Rispetto all'esempio 4, in questa preparazione la composizione è stata modificata per ottenere

un rilascio ritardato di diclofenac più lento.

Composizione

Ingredienti	mg	% p/p
Diclofenac potassio	84,90	18,97
Mannitolo	59,08	13,20
Polivinilpirrolidone (PVP K30)	3,99	0,89
β-ciclodestrina	99,00	22,11
sodio alginato	49,50	11,06
Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel K4M)	148,50	33,16
Magnesio stearato	2,20	0,49
Colorante giallo	0,55	0,12

Esempio 6

Test di dissoluzione

Il profilo di dissoluzione delle compresse cilindriche preparate come descritto negli esempi 4 e 5 è stato determinato immergendole in fluido gastrico simulato.

Dopo l'immersione nel vessel (Apparatus 2 USPXXXIV ed., 100 rpm), le compresse si posizionavano sul fondo del contenitore. Il diclofenac non viene rilasciato nella prima ora a pH 1,2. Dopo aver portato il pH a 7,2 il rilascio si sviluppa in modo lineare arrivando al 100% in 5 ore nel caso delle compresse riportate nell'esempio 4 e al 90% in 6 ore nel caso delle compresse riportate nell'esempio 5.

Esempio 7

Compresa cilindrica contenente esomeprazolo 20 mg

Ad un granulato di esomeprazolo, preparato per granulazione a secco,

sono stati aggiunti mannitolo, sodio alginato, idrossipropilmetilcellulosa e β -ciclodestrina. La polvere è stata mescolata in Turbula per 15 minuti. Successivamente sono stati aggiunti magnesio stearato e colorante giallo mescolando per altri 5 minuti. La miscela ottenuta è stata compressa utilizzando punzoni cilindrici da 10 mm in modo da ottenere una compressa del peso di 262,76 mg.

Composizione

Ingredienti	mg	% p/p
Esomeprazolo Magnesio Diidrato	22,00	8,30
Mannitolo	34,58	13,50
β -ciclodestrina	68,09	25,90
sodio alginato	68,09	25,90
Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel K4M)	68,09	25,90
Magnesio stearato	1,51	0,40
Colorante giallo	0,40	0,10

Esempio 8

Test di dissoluzione

Il profilo di dissoluzione delle compresse cilindriche preparate come descritto nell'esempio 7 è stato determinato immergendole in fluido gastrico simulato.

Dopo l'immersione nella cella (Apparatus 4, USPXXXIV ed.), l'esomeprazolo non viene rilasciato nella prima ora a pH 1,2. Dopo aver portato il pH a 7,2 il rilascio si sviluppa in modo lineare arrivando al 90% in 5 ore.

RIVENDICAZIONI

- 1) Una forma farmaceutica solida gastro-resistente che contiene una matrice gastro-resistente costituita dalla miscela di tre polimeri idrofili in cui un primo polimero è rigonfiabile e pH-indipendente, un secondo polimero è rigonfiabile, insolubile a pH inferiori a 4,0 e solubile a pH superiori a 4,0 ed un terzo polimero è un oligomero in grado di complessare il principio attivo formando un complesso solubile.
- 2) Una forma farmaceutica secondo la rivendicazione 1 in cui il polimero rigonfiabile e pH-indipendente è scelto tra derivati della cellulosa, scleroglucano e polietilenossido.
- 3) Una forma farmaceutica secondo la rivendicazione 2 in cui il polimero rigonfiabile e pH-indipendente è un derivato della cellulosa scelto tra idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa e idrossietilcellulosa.
- 4) Una forma farmaceutica secondo la rivendicazione 3 in cui il polimero rigonfiabile e pH-indipendente è idrossipropilmetilcellulosa.
- 5) Una forma farmaceutica secondo la rivendicazione 1 in cui il secondo polimero rigonfiabile è scelto tra polimeri metacrilici solubili a pH basico, cellulosa aceto ftalato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato e sodio alginato.
- 6) Una forma farmaceutica secondo la rivendicazione 1 in cui il secondo polimero rigonfiabile è sodio alginato.
- 7) Una forma farmaceutica secondo la rivendicazione 1 in cui l'oligomero è un derivato della ciclodestrina scelto tra α -ciclodestrina, β -ciclodestrina, γ -ciclodestrina, metil- β -ciclodestrina e idrossipropil- β -ciclodestrina.
- 8) Una forma farmaceutica secondo la rivendicazione 7 in cui l'oligomero è

la β -ciclodestrina.

- 9) Una forma farmaceutica secondo la rivendicazione 1 in cui il rapporto in peso primo polimero:secondo polimero:terzo polimero è tra 1:1:1 e 3:2:1.
- 10) Uso di una miscela di tre polimeri idrofili in cui un primo polimero è rigonfiabile e pH-indipendente, un secondo polimero è rigonfiabile, insolubile a pH inferiori a 4,0 e solubile a pH superiori a 4,0 ed un terzo polimero è un oligomero in grado di complessare il principio attivo formando un complesso solubile per la preparazione di una matrice gastro-resistente di forme farmaceutiche prive di filmatura gastro-resistente.

CLAIMS

- 1) A solid gastro-resistant pharmaceutical formulation containing a gastro-resistant matrix which consists of a mixture of three hydrophilic polymers wherein the first polymer is a swelling pH-independent polymer, the second polymer is a swelling polymer insoluble at a pH lower than 4.0 and soluble at a pH higher than 4.0, and the third polymer is an oligomer able to make a soluble complex with the active ingredient.
- 2) A pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein the swelling pH-independent polymer is selected among cellulose derivatives, scleroglucan and polyethylenoxide.
- 3) A pharmaceutical formulation according to claim 2 wherein the swelling pH-independent polymer is a cellulose derivative selected among hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose and hydroxyethylcellulose.
- 4) A pharmaceutical formulation according to claim 3 wherein the swelling pH-independent polymer is hydroxypropylmethylcellulose.
- 5) A pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein the second swelling polymer is selected among methacrylic polymers soluble at a basic pH, cellulose acetophthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate and sodium alginate.
- 6) A pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein the second swelling polymer is sodium alginate.
- 7) A pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein the oligomer is a cyclodextrin derivative selected among α -cyclodextrin, β -

cyclodextrin, γ -cyclodextrin, methyl- β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin.

- 8) A pharmaceutical formulation according to claim 7 wherein the oligomer is β -cyclodextrin.
- 9) A pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein the weight ratio first polymer:second polymer:third polymer is from 1:1:1 to 3:2:1.
- 10) Use of a mixture of three hydrophilic polymers wherein the first polymer is a swelling pH-independent polymer, the second polymer is a swelling polymer insoluble at a pH lower than 4.0 and soluble at a pH higher than 4.0, and the third polymer is an oligomer able to make a soluble complex with the active ingredient for the preparation of a gastro-resistant matrix of pharmaceutical formulations without gastro-resistant film coating.

Figura 1

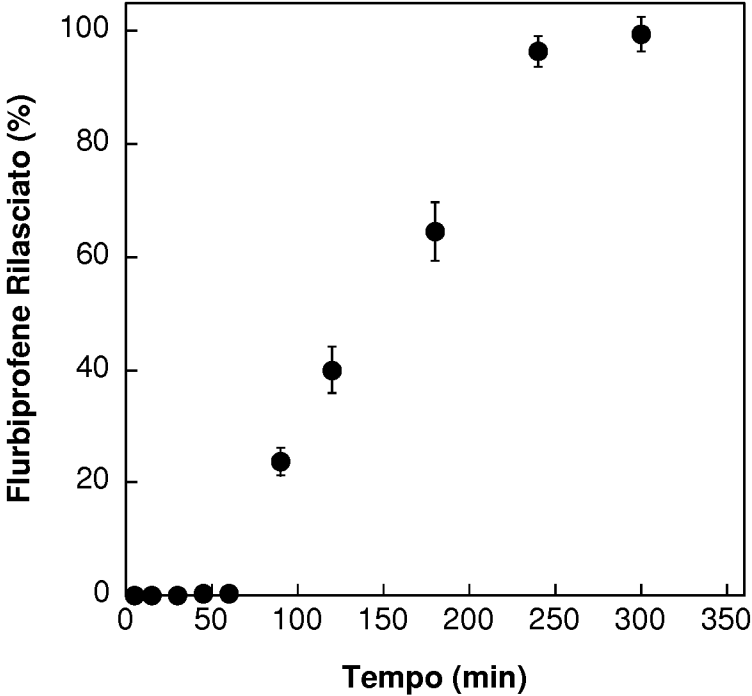


Figura 2

