



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101995900467561
Data Deposito	28/09/1995
Data Pubblicazione	28/03/1997

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

SOSPENSIONI ACQUOSE STABILI DI MESALAZINA PER USO TOPICO
--

lu

DESCRIZIONE dell'invenzione a nome **CRINOS INDUSTRIA FARMACOBIOLOGICA S.p.A.**

La Mesalazina (D.C.I.), o mesalamina (USAN), é la denominazione usata per contraddistinguere l'acido 5-aminosalicilico o 5-ASA.

La sostanza costituisce il principio attivo di formulazioni per la terapia della colite ulcerosa e del morbo di Crohn, che possono venire somministrate per via orale oppure topicamente per via rettale, nel qual caso si ottiene di solito un effetto terapeutico più rapido (A.B.R. Thompson " New development in the use of 5-aminosalicylic acid in patients with inflammation bowel disease " Aliment. Pharmacol. Therap. 1991; 5 449-470).

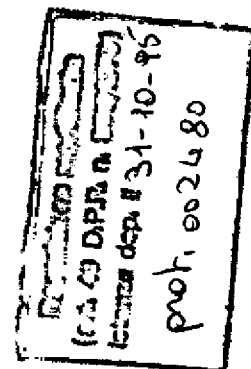
Se i trattamenti topici per via rettale vengono effettuati con clismi le composizioni vengono formulate in mezzo acquoso per motivi di tollerabilità .

Al riguardo occorre tenere conto che la solubilità in acqua della mesalazina a pH fisiologici o leggermente acidi é molto scarsa per cui le relative composizioni liquide sono realizzabili unicamente nella forma di sospensioni .

Il formulatore che deve preparare queste particolari composizioni di mesalazina deve quindi innanzi tutto risolvere il problema della loro intrinseca instabilità.

Le preparazioni descritte in letteratura o in commercio propongono diverse soluzioni che, come si vedrà, non sono oggettivamente da ritenersi soddisfacenti.

Queste sospensioni note contengono addensanti, eventualmente



28 SET. 1995

MI 95 A 001987



tensioattivi, assieme a antiossidanti (sali di metabisolfito, in genere sodio e potassio), batteriostatici, sequestranti (EDTA). Altri eccipienti possono essere acidi inorganici o tamponi del tipo acetato (sodico o potassico) / acido acetico.

Le sospensioni di mesalazina per uso topico secondo l'invenzione sono caratterizzate dal fatto di possedere una migliore stabilità rispetto a quelle della tecnica nota, rimanendo di conseguenza omogenee più a lungo nel tempo. Questo fatto consente tra l'altro il non trascurabile collaterale vantaggio di evitare l'intervento manuale diretto del paziente, come viene invece prescritto nel foglio illustrativo delle formulazioni farmaceutiche in sospensione di mesalazina già in commercio, per omogenare estemporaneamente la composizione prima dell'uso.

Secondo l'invenzione i suindicati scopi vengono quindi conseguiti formulando la mesalazina con determinate quantità di cellulosa colloidale ed addensanti idrofili in sospensioni acquose aventi proprietà tixotropiche.

Quindi le nuove formulazioni hanno elevata viscosità in quiete. Se vengono rimescolate, oppure espulse dal relativo contenitore, diventano dei liquidi a bassa viscosità e quindi molto scorrevoli, in altri termini assumono le caratteristiche reologiche dei clismi normali .

Come sopra si é accennato, la richiedente ha verificato mediante le analisi che verranno qui di seguito descritte, che esiste nella tecnica del ramo la reale esigenza di disporre di sospensioni stabili di mesalazina. Le composizioni delle preparazioni che sono state prese in esame sono riportate nella Tabella I mentre i risultati dei test analitici che sono stati,

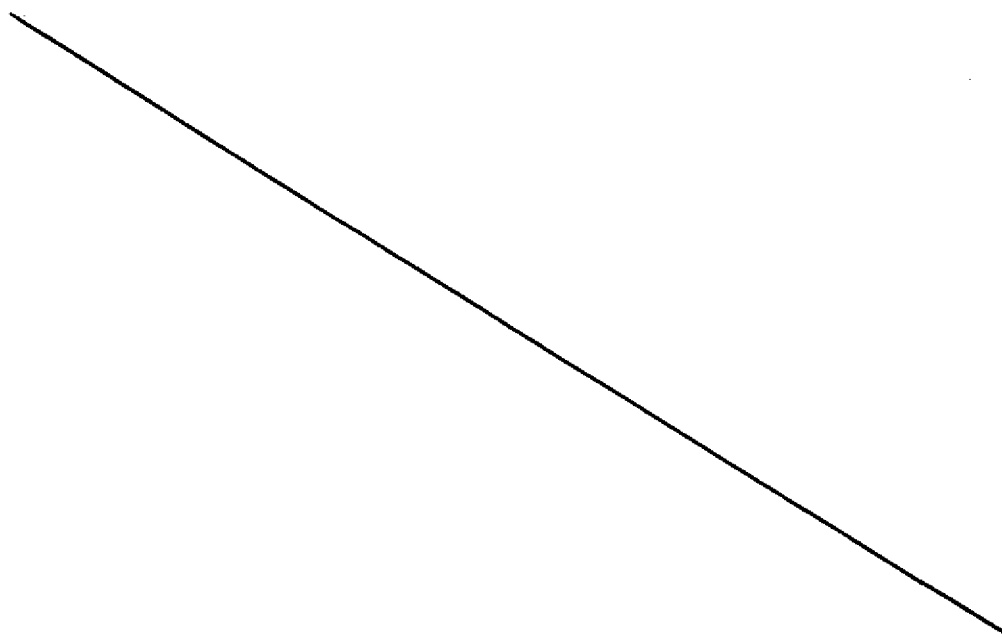
Gm

nell'ordine, la determinazione del volume di sospensione erogato, della quantità di principio attivo contenuta e del volume e relativa quantità di principio attivo rimasto nel contenitore (I dati sono la media di nove determinazioni, effettuate su tre campioni diversi, ripetendo l'analisi tre volte su ogni campione) sono riportati in Tabella II.

Con riferimento alla Tabella I, la formulazione A é nota dalla domanda di brevetto WO 92/12758 (pag. 18) e le due formulazioni B e C sono specialità attualmente in commercio in Italia.

Giova qui rammentare che l' Esempio 1 descrive la preparazione della formulazione A e il confezionamento nell'apposito contenitore.

Prima di effettuare i controlli analitici le confezioni contenenti le sospensioni in esame venivano agitate manualmente per uniformarne il più possibile il contenuto (per le due specialità l'operazione era prevista anche dalle istruzioni accluse al foglio illustrativo) e quindi svuotate in un becker.



Gu

Tabella I

Preparazioni note o in commercio di mesalazina in sospensione acquosa				
Tipo di eccipiente	Ingrediente	Formulazione A (P / P %)	Formulazione B (P / V %)	Formulazione C (P / P %)
	Mesalazina	6,67	4	6,67
ADDENSANTE	Silice colloidale	-	1,7	-
	Gomma xantano	-	-	0,25
	Polivinilpirrolidone	-	0,84	-
	Carbopol	-	-	0,075
	Metilcellulosa	-	0,84	-
	Idrossietilcellulosa	1,20	-	-
BATTERIOSTATICO	Sodio benzoato	-	0,38	0,1
SEQUESTRANTE	EDTA sale disodico	0,1	-	0,1
ANTIOSSIDANTE	Potassio metabisolfito	-	0,25	0,47
	Sodio metabisolfito	0,5	-	-
	Potassio acetato	-	-	0,41
	Sodio acetato	0,82	-	-
	Acido fosforico	-	0,1	-
	Acido acetico glaciale	q.s	-	-
SOLVENTE	Acqua distillata q.b.a	g 100	ml 100	g 60
CONFEZIONE		Bomboletta spray	Flac. di plastica deformabile	Flac. di plastica deformabile

Tabella II

Preparazioni di mesalazina in sospensione acquosa note o in commercio. Esperimento di recupero dalle confezioni della formulazione contenuta e dosaggio del principio attivo.			
	Formulazione A	Formulazione B	Formulazione C
Tempo trascorso dalla preparazione della formulazione	16 mesi	21 mesi	18 mesi
Quantità (in peso o in volume) trovata della formulazione *	61,7 g	102 ml	61 g
Principio attivo sul totale trovato in %	6,67 (p/p)	4,08 (p/v)	6,76 (p/v)
Quantità (in peso o in volume) trovata dopo aver svuotato la confezione secondo le istruzioni dell'uso *	59,2 g (95,9%)	91,2 ml (89,4%)	48,9 g (80,2%)
Aspetto e consistenza della formulazione	liquido bianco	liquido bianco	liquido bianco
Principio attivo sulla quantità di formulazione recuperata in %*	5,10 (p/p)	3,84 (p/v)	7,34 (p/p)
Quantità di formulazione rimasta nella confezione *	1,98 g (3,2%)	8,8 ml	11,5 g (18,8%)
Principio attivo nel residuo in % *	39,30 (p/p)	7,27 (p/v)	4,43 (p/p)
Grammi totali principio attivo recuperato rispetto a quelli dosati inizialmente	3,80 / 4,11	4,14 / 4,16	4,10 / 4,12
* Il valore espresso in tabella è la media di tre determinazioni effettuate su tre diversi campioni			

Il dosaggio del principio attivo è stato effettuato per HPLC, usando un cromatografo liquido sul quale era installata una colonna Whatmann® Partisil® 100 SCX di 25 cm di lunghezza, termostata a 25°C equilibrata a un flusso di 1 ml/min. Il rilevatore UV è stato fissato alla lunghezza d'onda di 300 nm. La fase mobile è stata preparata sciogliendo 8,38 g di NaH_2PO_4 in 1,9 l di H_2O bidistillata, aggiungendo, a dissoluzione avvenuta, 80 ml di acetonitrile. il pH è stato corretto al valore di $2,0 \pm 0,1$ con acido fosforico conc. e la soluzione portata al volume di 2 l con acqua bidistillata e quindi degasata.

La soluzione standard è stata preparata pesando esattamente in un matraccio da 50 ml circa 46 mg di mesalazina a titolo noto e diluendo poi a volume con la fase mobile, sonicando fino a completa solubilizzazione. 1 ml della soluzione ottenuta veniva diluita in un matraccio da 50 ml e si portava a volume con la fase mobile. La concentrazione finale dello standard era di 0,0184 mg/ml

Per dosare il principio attivo nelle formulazioni A e C sono stati pesati circa 700 mg di sospensione (corrispondenti a 46 mg di mesalazina) in un matraccio da 50 ml, diluendo a volume con la fase mobile. Si solubilizza in un bagno ad ultrasuoni, alternando con agitazione meccanica. Dalla soluzione si preleva 1 ml e si diluisce con la fase mobile a volume in matraccio da 50 ml.

Operando alle suddette diluizioni la concentrazione nel campione è all'incirca identica a quella dello standard. Nel cromatografo liquido sono stati poi iniettati alternativamente la soluzione standard ed il campione in analisi.

Nel caso della formulazione B veniva prima determinata la densità mediante un picnometro dal volume di 25 ml. Quindi si seguiva la medesima procedura qui sopra descritta fino alla seconda diluizione, che veniva effettuata in matraccio da 30 ml invece che da 50.

I dati che sono esposti in Tabella II consentono di stabilire che le sospensioni acquose di mesalazina della tecnica nota hanno il comune inconveniente di diventare instabili nel volgere di 1 - 2 anni, dando luogo a dei depositi che contengono quantità apprezzabili e talvolta notevoli di principio attivo. Dalla Tabella si desume inoltre che la scarsa stabilità di queste composizioni ha influenza anche sulla concentrazione del principio attivo, la quale nei casi esaminati risulta diversa da quella dichiarata in etichetta.

Per quanto concerne le informazioni disponibili nella tecnica del ramo sulla formulazione di sospensioni acquose per uso farmaceutico, nel volume II del " Remington : The Science and Practice of Pharmacy- Nineteenth Edition ", a pag. 1515 -1516 viene affermato che gli eccipienti più importanti di una sospensione sono i tensioattivi, in quanto sostanze in grado di bagnare o umettare il solido sospeso, e gli agenti viscosizzanti.

La referenza elenca inoltre le seguenti composizioni che sono utilizzabili per la preparazione estemporanea di sospensioni :

- A. sodio carbossimetilcellulosa 2,5%, gomma adragante 1,25% e gomma guar 0,5%.
- B. Avicel® RC 591 (cellulosa colloidale, un coprecipitato di cellulosa microcristallina e sodio carbossimetilcellulosa) stabilizzato con idrossipropilmetilcellulosa, vale a dire con un addensante, usato come

veicolo per tenere in sospensione dispersioni estemporanee di propranololo e orfenadrina cloridrato, preparate direttamente dalle relative compresse.

Degno di nota é il fatto che i suddetti eccipienti sono i medesimi della composizione rivendicata dalla presente domanda.

Nel merito della rilevanza della suddetta anticipazione per quanto concerne la novità e ovvietà della presente invenzione va osservato quanto segue :

- Diversamente dalla mesalazina entrambi i principi attivi qui sopra indicati sono solubili in acqua (rif: Index Merck 10a Edizione pag. 7743 n. 7740 e pag. 6749 n. 6752).
- Tenendo presente che la suddetta referenza insegna sospensioni acquose ottenute da compresse, non si vede in quale modo il tecnico del ramo potesse eventualmente venir indotto da questa informazione pregressa a pensare a una sospensione di Mesalazina contenente Avicel® con un addensante, omettendo invece gli altri usuali eccipienti delle compresse come ad es. i diluenti (fosfato di calcio, solfato di calcio, caolino, amido, etc.) e lubrificanti (magnesio stearato, calcio stearato, etc.) o leganti quali ad es. l'amido o la gelatina .
- In aggiunta alla precedente considerazione va osservato che nel documento anteriore in questione non vengono specificate le quantità di cellulosa colloidale e di idrossipropilmetilcellulosa. Di conseguenza i limiti di variazione di questi due componenti nelle composizioni della presente invenzione non potevano in alcun modo



venire previsti. Accanto a questa osservazione si deve tener presente che detti limiti, come verrà dimostrato più avanti, sono critici per assicurare la stabilità della sospensione e il contemporaneo effetto tixotropico secondo le modalità che verranno poi illustrate.

Di conseguenza il fatto che sospensioni estemporanee ottenute da compresse di propranololo e orfenadrina cloridrato siano state stabilizzate aggiungendo i suddetti eccipienti non sembra possa avere influenza sulla novità od originalità della sospensione oggetto della presente domanda.

C.Carbopol® 934, a concentrazioni 10% o maggiori, usato come veicolo per sospendere la sulfametazina a una concentrazione del 10% in acqua. Da quest'ultima informazione il tecnico medio avrebbe potuto trarre la conclusione, considerando anche il precedente punto A, che per formulare correttamente le sospensioni acquose fossero necessarie quantità notevoli di agente addensante.

Questo fatto, come si vedrà, non trova conferma nel caso della presente invenzione. Ciò dimostra più in generale che l'elaborazione della composizione di una sospensione acquosa contenente un determinato principio attivo non necessariamente segue le indicazioni che sono provviste sull'argomento dalla tecnica del ramo.

La richiedente ha quindi effettuato una serie di esperimenti prendendo a modello la formulazione A di Tabella I, che è sembrata la più semplice dal punto di vista preparativo, modificandone la composizione in base agli insegnamenti della tecnica nota con l'obiettivo di migliorarne la stabilità. I risultati ai quali si è giunti sono i seguenti:

- Non è possibile rendere stabili le sospensioni di mesalazina utilizzando soltanto addensanti. E' stato verificato che aumentando la quantità di idrossietilcellulosa di quasi il doppio (2.2% p/p, rif. Es. 2) rispetto a quella prevista nella formulazione A, si ottiene una sospensione nella forma di un gel non tixotropico avente una viscosità assoluta dell'ordine di diverse migliaia di mPa.s, che risulta poco stabile già dopo un mese di condizionamento a temperatura ambiente in flaconi ermeticamente chiusi.

Al termine della prova si osservava infatti sul fondo dei contenitori la presenza di un residuo solido e l'analisi quantitativa del principio attivo nel gel sovranatante rivelava che il titolo era sceso al 92,9 % rispetto a quello iniziale.

- La presenza di un tensioattivo non migliora apprezzabilmente la stabilità della formulazione. Nell' es. 3 viene infatti descritta la preparazione di una sospensione ottenuta aggiungendo lo 0,25% p/p di Tween 20 ad una composizione contenente il 2,0% di idrossietilcellulosa e per il resto uguale alla formulazione A di Tabella . Centrifugando un'aliquota di questa sospensione a 4000 giri per 15 minuti, allo scopo di ottenere una indicazione qualitativa e preliminare della stabilità della nuova formulazione, si formava un precipitato. Il titolo del principio attivo determinato su un'aliquota del sovranatante risultava pari al 74,35% di quello calcolato in base alla quantità di mesalazina che era stata impiegata nella preparazione.

Il problema di ottenere sospensioni acquose di mesalazina che avessero una stabilità migliore rispetto a quelle note é stato risolto dalla richiedente

Cu

formulando le sospensioni del principio attivo con una quantità da 1,2 a 1,6% (p/v sul totale della composizione) di cellulosa colloidale, o cellulosa dispersibile in acqua (una miscela costituita prevalentemente da cellulosa con il 8,3 - 18,8% p/p di carbossimetilcellulosa - rif: Handbook of Pharmaceutical Excipients Second Edition 1994 pag. 86), come ad es. Avicel RC 591[®], Avicel RC 581[®] o Avicel CL-61[®], assieme a uno o più agenti addensanti idrofili in rapporto ponderale (p/p) con la cellulosa colloidale compreso tra 0,04 e 0,2 oppure, espresso in percentuale, tra 4% - 20%.

Quindi il precedente intervallo del rapporto ponderale varia da 0,048 a 0,32 % se riferito al volume totale (rapporto percentuale p/v) della composizione.

Gli agenti addensanti utili per gli scopi previsti dalla presente invenzione sono i polimeri idrofili scelti nel gruppo costituito dalle seguenti sostanze : carbossipolimetilene, sodio carbossimetilcellulosa, idrossietilcellulosa gomma xantano idrossipropilmetilcellulosa e metilcellulosa, carragenina.

La sospensione contiene anche gli usuali eccipienti (antiossidanti, sequestranti, batteriostatici, eventuali tamponi, acidi inorganici) ed ha un pH compreso tra 4,5 e 5,1.

I limiti della cellulosa colloidale e degli addensanti sono stati ricavati dai risultati ottenuti negli esperimenti che vengono qui di seguito descrittine quali la formulazione di partenza sulla quale sono state poi effettuate le modifiche che verranno illustrate é stata la composizione A di Tabella I,.

In una prima serie di prove (rif. Es. 4) sono state preparate sospensioni contenenti cellulosa colloidale nelle percentuali p/v sul totale della

composizione rispettivamente di 1; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,8; 2,0%. Per ognuna di queste sospensioni venivano preparate diverse formulazioni contenenti un addensante (nel caso idrossietilcellulosa) la cui percentuale ponderale rispetto alla quantità di cellulosa colloidale presente era, rispettivamente, di 2; 4; 6; 8; 10; 12; 14; 16; 18; 20 .

Un'aliquota corrispondente alla metà della quantità preparata di ogni formulazione veniva distribuita in flaconi, mentre con l'altra venivano riempite delle siringhe da 20 ml (Steringa[®] Artsana, Casnate - Como) aventi ago da 1,2 mm di diametro interno x 38 mm di lunghezza, e diametro interno dell'orifizio di collegamento del corpo della siringa con l'ago di 2,4 mm. Le formulazioni confezionate venivano messe in stabilità e conservate a 3°C, temperatura ambiente, 30°C e 40°C.

Dopo un mese i flaconi venivano esaminati visivamente per la presenza di eventuali depositi, ed alcune delle siringhe di ognuno dei lotti condizionati, preventivamente tolte dell'ago, venivano svuotate per verificare se la sospensione manteneva le attese proprietà tixotropiche, vale a dire che il tempo di svuotamento, applicando al pistone della siringa una pressione normale, doveva risultare inferiore o al massimo uguale ai 15 secondi.

Misure collaterali di viscosità assoluta hanno permesso di accertare che le sospensioni che rientravano nei limiti del suddetto test qualitativo avevano una viscosità compresa tra 78 e 92 mPa.s al rapporto di taglio (shear rate) di $37,6 \text{ sec}^{-1}$. Le determinazioni viscosimetriche venivano effettuate alla temperatura di 20°C su un viscosimetro a cilindro rotante Contraves Low Shear 30 con corpo di misura n. 1, Ø 11 X 8 mm, impostato sul range 5 (Sforzo di taglio τ Pa 1% 0,0326), volume della sospensione

CW

circa 700 μ l.

Dai risultati di questi esperimenti si è concluso che le sospensioni che si erano mantenute stabili e che inoltre esibivano le richieste proprietà tixotropiche erano caratterizzate dal fatto di contenere cellulosa colloidale in una percentuale compresa tra 1,2 e 1,6% p/v e di avere un rapporto percentuale ponderale idrossietilcellulosa/cellulosa colloidale tra 4 e 20%. Infatti le formulazioni contenenti una quantità di cellulosa colloidale inferiore a 1,2% p/v e concentrazioni di addensante variabili nei limiti previsti non erano stabili e davano luogo a flocculazione.

A concentrazioni di cellulosa colloidale maggiori di 1,6% p/v si otteneva un gel viscoso che nei test predetti di determinazione della viscosità e di svuotamento della siringa dava risultati al di fuori dei valori previsti.

Per quanto riguarda gli addensanti si verificava che era comunque preferibile mantenere il rapporto ponderale rispetto alla cellulosa colloidale tra 4 e 10% (in percentuale sul volume totale tra 0,048 e 0,16%).

In base a questi risultati veniva effettuata una seconda serie di prove preparando (rif. Es. 4), sulla scorta delle esperienze precedenti, sospensioni contenenti cellulosa colloidale a concentrazione 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6% p/v rispettivamente. Da ognuna di queste sospensioni venivano poi preparate altre formulazioni contenenti idrossietilcellulosa nelle quantità p/p percentuale rispetto alla cellulosa colloidale pari a 10; 9; 8; 7; 6; 5; 4 % rispettivamente.

Venivano di nuovo ripetute le stesse prove di stabilità qui sopra riportate.

Dai risultati ottenuti si concludeva che le formulazioni con le caratteristiche migliori dovevano contenere 1,4% p/v di cellulosa

colloidale e una quantità di addensante pari rispettivamente al 6% e 7% rispetto alla cellulosa, vale a dire in percentuale p/v sul totale della composizione rispettivamente pari a 0,084 e 0,098%.

Da queste conclusioni appare evidente che le indicazioni della tecnica nota, al di là di quanto è già stato nel merito più addietro osservato, non potevano certamente far prevedere che l'ambito in cui la sospensione acquosa contenente mesalazina, cellulosa colloidale e l' addensante poteva mantenersi al medesimo tempo stabile e tixotropica fosse quello che è stato ora individuato dalla richiedente.

In base ai risultati ottenuti e per verificare in maniera più esauriente le caratteristiche di stabilità della composizione dell'invenzione, sono stati preparati dei piccoli lotti secondo quanto descritto nell'esempio 4 e aventi la composizione di cui alla seguente Tabella III. Le sospensioni sono poi state confezionate in bombolette sotto azoto analogamente a quanto è già stato descritto nell'esempio 1. Il volume della sospensione in ogni contenitore era di 63 ml. I lotti venivano messi in stabilità a temperatura ambiente ed esaminati al tempo zero, dopo uno e due anni. Ad ognuno dei tempi indicati alcune delle bombolette in stabilità (n. 3 bombolette per ciascuna temperatura) venivano svuotate tramite la valvola di scarico. Veniva quindi determinato il peso della sospensione ottenuta dalla confezione, il titolo del principio attivo nel recuperato e la quantità rimasta nel contenitore. Per realizzare quest'ultima determinazione i contenitori venivano pesati, poi aperti e lavati all'interno prima con acqua e poi con etanolo acquoso, essiccati in stufa a 30°C per 24 ore e pesati di nuovo. Dalla Tabella IV si evince che la nuova formulazione è in grado di

CW

assicurare la stabilità delle sospensioni di mesalazina per un periodo di almeno due anni.

Un ulteriore oggetto della presente invenzione é il procedimento per ottenere le nuove sospensioni acquose di mesalazina.

detto procedimento si caratterizza per il fatto di comprendere i seguenti passaggi :

- In due separate aliquote di acqua distillata pari, rispettivamente, al 60% e 30% (v/v) dell'acqua occorrente per la preparazione vengono sciolte rispettivamente la cellulosa colloidale e l'addensante.
- Le due aliquote vengono miscelate ed aggiunte degli altri eccipienti previsti nella formulazione.
- In atmosfera di azoto e sotto agitazione si aggiunge il principio attivo.
- La sospensione viene portata al volume finale aggiungendo acqua distillata,

Le nuove sospensioni possono essere confezionate negli usuali contenitori di plastica a pareti deformabili, contenenti un volume di 60 ml e le usuali quantità rispettivamente di 2 e 4 g di mesalazina.

Le formulazioni possono essere vantaggiosamente confezionate in contenitori sotto pressione di azoto.

In questo ambito sono particolarmente indicati quei contenitori nei quali la formulazione é contenuta all'interno di una sacca di alluminio ricoperto sui due lati di adatto materiale plastico, in modo da isolare ermeticamente la sospensione dal gas che funge da propellente. In tal modo nell'intestino del paziente viene introdotta, come é desiderabile avvenga con questo tipo di somministrazione topica, soltanto la sospensione di mesalazina.

composizioni delle preparazioni sottoposte a stabilità a temperatura ambiente.
I numeri riportati nelle colonne, salvo ove diversamente indicato, sono percentuali p/v.

[illegible]

Tabella IV

Risultati delle prove di stabilità a temperatura ambiente eseguiti sulle preparazioni di cui alla precedente Tabella III. I dati riportati sono la media di tre determinazioni.									
	Prep. I A	Prep. I B	Prep. I C	Prep. II A	Prep. II B	Prep. II C	Prep. III A	Prep. III B	Prep. III C
TEMPO ZERO									
g. ottenuti svuotando la confezione in un becker	60,84	60,96	61,03	60,93	61,10	60,86	60,99	61,03	61,05
% rispetto al teorico	98,2	98,4	98,5	98,4	98,6	98,2	98,5	98,5	98,6
Titolo del principio attivo nel recuperato	6,66	6,67	6,67	6,66	6,68	6,67	6,67	6,67	6,67
g. rimasti nella confezione	0,78	0,74	0,80	0,75	0,67	0,77	0,64	0,82	0,72
DOPO 1 ANNO									
g. ottenuti svuotando la confezione in un becker	61,06	60,86	61,13	60,85	60,98	60,94	60,85	61,10	60,88
% rispetto al teorico	98,6	98,2	98,7	98,2	98,4	98,4	98,2	98,6	98,5
Titolo del principio attivo nel recuperato	6,66	6,65	6,66	6,67	6,65	6,66	6,65	6,67	6,68
g. rimasti nella confezione	0,70	0,80	0,65	0,78	0,79	0,78	0,89	0,65	0,86
DOPO 2 ANNI									
g. ottenuti svuotando la confezione in un becker	60,87	60,97	60,85	60,99	61,02	60,93	61,14	61,07	60,97
% rispetto al teorico	98,2	98,4	98,2	98,5	98,5	98,4	98,7	98,6	98,4
Titolo del principio attivo nel recuperato	6,68	6,67	6,66	6,65	6,67	6,67	6,67	6,67	6,65
g. rimasti nella confezione	0,80	0,75	0,83	0,74	0,78	0,73	0,65	0,67	0,80

Nei grafici A, B e C di figura 1 sono riportati i reogrammi (in ordinate lo sforzo di taglio in Pascal ed in ascisse il rapporto di taglio in s^{-1}) di tre diverse preparazioni. Il grafico A si riferisce alla formulazione secondo la presente invenzione avente la composizione di cui all'esempio 5, i grafici B e C alle formulazioni B e C di Tabella I rispettivamente. I grafici sono stati ottenuti impiegando il medesimo viscosimetro a cilindro rotante Low Shear 30 descritto in precedenza, usando il medesimo volume di soluzione. Il campo di misura (range 5) impostato sullo strumento corrisponde a uno sforzo di taglio τ Pa 1% 0,0326. Ogni punto riportato nei reogrammi rappresenta la media di 18 determinazioni, eseguite sul medesimo campione mantenuto alla temperatura di 20°C, a distanza di 15 secondi l'una dall'altra. Il campione veniva lasciato equilibrare nella vaschetta di misura con corpo di misura immerso e rotante al rapporto di taglio prescelto per circa 10 minuti, vale a dire fino a quando le letture si mantenevano sufficientemente costanti. Il reogramma del grafico A illustra le proprietà tixotropiche della sospensione dell'invenzione. I successivi grafici B e C evidenziano che le composizioni della tecnica nota si differenziano per il fatto di non possedere, o di non possedere in misura significativa, la medesima proprietà

Esempio 1

Preparazione della formulazione A di Tabella I.

In 4,8 kg di acqua distillata, sotto gorgogliamento di azoto, vengono sciolti g. 5 di EDTA e g. 41,0 di sodio acetato anidro. il pH viene portato a 4,8 con 19 ml circa di acido acetico glaciale. Vengono quindi aggiunti g. 25 di sodio metabisolfito. Si travasa in una planetaria dove viene fatto il vuoto

(300 - 400 mm Hg) e nella soluzione, sotto agitazione veloce, vengono sciolti 60 g di idrossietilcellulosa (Natrosol® 250HHR). Si scalda progressivamente fino a 45°C e a gel ottenuto si raffredda a 25-35°C. Si aggiungono 333,5 g di mesalazina, si ripristina il vuoto, si agita velocemente ed alla fine si scarica la sospensione in flaconi sotto azoto. Ottenuti 5148 g (circa 5040 ml). La sospensione viene poi confezionata in bombolette sotto pressione di azoto, aventi diametro 35 mm e volume a raso bocca di 110 ml. Il volume della sospensione all'interno di ogni contenitore é di 60 ml. La pressione di azoto é di 9 - 10 Atm. Vengono riempite in totale 50 bombolette.

Esempio 2.

Preparazione di una sospensione acquosa contenente (% p/p) mesalazina 6,67 %, 2,2% di agente addensante (idrossietilcellulosa), 0,1% EDTA disodico,, 0,5% sodio metabisolfito, 0,67% sodio acetato.

Si prepara una soluzione versando in kg 5,7 di acqua g. 6 di EDTA disodico, g. 40,35 di sodio acetato anidro, circa 17 ml di acido acetico glaciale per portare il pH a 4,8 (4,83) e g. 30 di sodio metabisolfito sotto gorgogliamento di azoto. A freddo, agitando, si aggiungono 120 g di idrossietilcellulosa (Natrosol® 250HHR) e si scalda a 50°C con agitazione moderata fino alla formazione di un gel. A questo punto si trasferisce la massa in una planetaria, dove viene effettuato il vuoto, si scalda ancora a 50°C sotto agitazione. Quindi si raffredda lentamente e mantenendo l'agitazione si aggiungono 400,2 g di mesalazina. La sospensione viene passata in raffinatrice e scaricata in un recipiente in pressione di azoto. Ottenuti kg 5,01 equivalenti a circa 4910 ml, avente un

titolo del principio attivo corrispondente a quello teorico.

Un'aliquota della preparazione corrispondente al volume di 1 litro é stata poi condizionata a 25°C per un mese, e a questo scopo confezionata in 16 flaconi di vetro a bocca larga (diametro 6 cm e capacità 100 ml), contenenti ciascuno 60 ml di sospensione, che venivano ermeticamente chiusi. Al termine il contenuto di tre flaconi é stato versato cautamente in altrettanti becker. Sul fondo di ognuno dei tre flaconi rimaneva un residuo solido. L'analisi HPLC sulle tre aliquote recuperate consentiva di verificare che il titolo del principio attivo era mediamente diminuito del 7,1 % rispetto a quello iniziale.

Esempio 3

Preparazione di una sospensione 6,67% (p/p) di mesalazina contenente 2% di agente addensante (idrossietilcellulosa - Natrosol® 250HHR), 0,25% di tensioattivo (Tween 20), 0,1% EDTA disodico, 0,67% di acetato sodico, 0,5% sodio metabisolfito.

In 440 g di acqua distillata si sciolgono 1,25 g di Tween 20, 0,5 g di EDTA sale disodico, 3,36 g di sodio acetato anidro e si corregge il pH a 4,8 con circa 1,4 ml di acido acetico glaciale. Nella soluzione così ottenuta vengono poi sciolti g. 2,5 di sodio metabisolfito. Vengono poi aggiunti g 10 di idrossietilcellulosa e 33,33 g di principio attivo secondo le modalità descritte nell'esempio 1. Alla fine si aggiunge ancora acqua fino a portare il peso complessivo a 500 g. Aliquote della sospensione appena preparata venivano trasferite in n. 4 provettoni da centrifuga da 100 ml e centrifugate a 4000 giri per 15 minuti. Al termine il sovranatante veniva cautamente rimosso. Sul fondo di ognuno dei provettoni si osservava la presenza di

un deposito. Il titolo della mesalazina nel sovranatante (HPLC) risultava pari al 74,35% del teorico.

Esempio 4

Preparazioni delle sospensioni contenenti cellulosa colloidale nelle percentuali p/v rispettivamente di 1; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,8 e 2,0 % sul totale della composizione, un addensante (idrossietilcellulosa) in percentuali ponderali rispetto alla cellulosa colloidale di 2; 4; 6; 8; 10; 12; 14; 16; 18 e 20 %, e inoltre acetato sodico 0,8%, EDTA disodico 0,1%, sodio metabisolfito 0,5%.

Le singole sospensioni venivano preparate in una quantità standard di 1 l operando nel modo seguente. In aliquote di circa 600 ml di acqua veniva sospesa, sotto agitazione, la cellulosa colloidale (Avicel® RC 591) nelle quantità, rispettivamente, di 10 g, 11 g, 12 g, 13 g, 14 g, 15 g, 16 g, 18 g e 20 g. Si manteneva l'agitazione per il tempo necessario ad ottenere una sospensione colloidale.

In un'altra aliquota da 300 ml circa di acqua distillata veniva sciolta la quantità di idrossietilcellulosa (Natrosol® 250HHR) richiesta per ottenere quel determinato rapporto ponderale con la cellulosa colloidale, in conformità alle indicazioni riportate nel titolo dell' esempio. A dissoluzione avvenuta si miscelavano le due aliquote. Alle soluzioni colloidali venivano quindi aggiunti sodio acetato anidro (8 g) e acido acetico glaciale (2 - 3 ml) ottenendo un pH di 4,8 circa . Si aggiungevano poi 1 g di EDTA sale disodico e 5 g di sodio metabisolfito.

Sotto agitazione in ciascuna soluzione venivano poi dispersi, in atmosfera di azoto, 66,7 g di 5-ASA, mantenendo l'agitazione fino a dispersione

avvenuta. La sospensione veniva poi portata al volume di 1 l mediante acqua distillata.

Ogni preparazione veniva divisa in due parti. Con una metà venivano riempiti flaconi a bocca larga dal diametro di 6 cm e volume 100 ml. Con l'altra, siringhe Steringa® (Artsana, Casnate Como) da 20 ml aventi ago da 1,2 mm di diametro interno X 38 mm di lunghezza, e diametro interno dell'orifizio di collegamento con l'ago di 2,4 mm.

In questo modo, ai tempi prefissati, tramite il cauto capovolgimento dei flaconi, era possibile verificare se sul fondo si erano nel frattempo formati dei sedimenti, mentre attraverso l'espulsione del contenuto dalle siringhe, dopo aver tolto l'ago, e contemporaneamente attraverso le misure di viscosità effettuate secondo le modalità più addietro indicate, si accertava se la sospensione aveva o manteneva le caratteristiche di fluidità e di viscosità richieste.

I flaconi e le siringhe relativi a una preparazione venivano divisi in quattro lotti uguali, e condizionati a 3°C, temperatura ambiente, 30°C e 40°C.

Dopo un mese la prova aveva termine. L'esame dei campioni metteva in evidenza che alla temperatura di 40°C le sospensioni nelle quali la concentrazione di cellulosa colloidale era inferiore a 1,2% si era formato del precipitato, mentre nelle preparazioni nelle quali la quantità dell'eccipiente era maggiore di 1,6% la composizione assumeva viscosità elevate e nel test di svuotamento delle siringhe non si ottenevano di conseguenza i risultati attesi.

Lo stesso comportamento veniva verificato per una composizione contenente una quantità di addensante del 25% p/p rispetto alla cellulosa

colloidale, quindi fuori dai limiti, e gli altri componenti secondo la ricetta del presente esempio. Nel caso in cui invece il suddetto rapporto ponderale era al di sotto del 4% la sospensione diventava instabile.

Esempio 5

(Composizione % p/v)

mesalazina	6,67%
cellulosa colloidale	1,40%
idrossietilcellulosa	0,07%
acetato sodico triidrato	1,08%
sodio metabisolfito	0,50%
EDTA disodico	0,1%

Acido acetico glaciale q.b.a pH 4,6

Acqua q.b. a ml 100

Esempio 6

(Composizione % p/v)

mesalazina	3,33%
cellulosa colloidale	1,20%
carbossipolimetilene	0,05%
acetato sodico triidrato	1,08%
sodio metabisolfito	0,50%
EDTA disodico	0,1%

Acido acetico glaciale q.b.a pH 4,9

Acqua q.b. a ml 100

Esempio 7

(Composizione % p/v)

Gu

mesalazina	6,67%
cellulosa colloidale	1,6%
sodio carbossimetilcellulosa	0,16%
acetato sodico triidrato	1,08%
sodio metabisolfito	0,50%
EDTA disodico	0,1%

Acido acetico glaciale q.b.a pH 5,1

Acqua q.b. a ml 100

Esempio 8

(Composizione % p/v)

mesalazina	3,33%
cellulosa colloidale	1,30%
gomma xantano	0,09%
acetato sodico triidrato	1,08%
sodio metabisolfito	0,50%
EDTA disodico	0,1%

Acido acetico glaciale q.b.a pH 4,5

Acqua q.b. a ml 100

Esempio 9

(Composizione % p/v)

mesalazina	6,67%
cellulosa colloidale	1,5%
idrossipropilmetilcellulosa	0,06%
acetato sodico triidrato	1,08%
sodio metabisolfito	0,50%

cu

EDTA disodico 0,1%

Acido acetico glaciale q.b.a pH 4,8

Acqua q.b. a ml 100

Esempio 10

(Composizione % p/v)

mesalazina 3,33%

cellulosa colloidale 1,3%

metilcellulosa 0,10%

acetato sodico triidrato 1,08%

sodio metabisolfito 0,50%

EDTA disodico 0,1%

Acido acetico glaciale q.b.a pH 4,7

Acqua q.b. a ml 100

Esempio 11

(Composizione % p/p)

mesalazina 3,33%

cellulosa colloidale 1,40%

gomma xantano 0,07%

acetato sodico triidrato 1,08%

sodio metabisolfito 0,50%

EDTA disodico 0,1%

Acido acetico glaciale q.b.a pH 4,6

Acqua q.b. a g. 60

Qu

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica di mesalazina nella forma di una sospensione acquosa tixotropica comprendente gli usuali eccipienti quali sequestranti, batteriostatici, antiossidanti ed eventuali tamponi o acidi inorganici, caratterizzata dal fatto di contenere cellulosa colloidale in quantità compresa da 1,2 a 1,6% in peso ed un agente addensante idrofilo in un rapporto ponderale percentuale con la cellulosa colloidale compreso tra 4 e 20%, il pH della formulazione essendo compreso tra 4,5 e 5,1.
2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 caratterizzata dal fatto che il rapporto ponderale percentuale tra l'agente addensante idrofilo e la cellulosa colloidale compreso tra 4 e 10%.
3. Composizione farmaceutica secondo le precedenti rivendicazioni caratterizzata dal fatto che la percentuale di cellulosa colloidale è di 1,4% p/p e quella in peso dell'addensante rispetto alla cellulosa può essere, rispettivamente, il 6 o 7%.
4. Composizione farmaceutica secondo le rivendicazioni 1-3 caratterizzata dal fatto che l'agente addensante idrofilo è scelto nel gruppo comprendente carbossipolimetilene, sodio carbossimetilcellulosa, idrossietilcellulosa, gomma xantano, idrossipropilmetilcellulosa, metilcellulosa, carragenina.
5. Composizione farmaceutica secondo le precedenti rivendicazioni caratterizzata dal fatto che l'addensante è idrossietilcellulosa.
6. Composizione farmaceutica secondo le precedenti rivendicazioni

cu

confezionata in recipienti sotto pressione di un gas inerte.

7. Composizione farmaceutica secondo la precedente rivendicazione confezionata in una sacca a tenuta ermetica posta all'interno del contenitore sotto pressione.
8. Procedimento per l'ottenimento della composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto di comprendere i seguenti passaggi :
 - In due separate aliquote di acqua distillata pari, rispettivamente, al 60% e 30% v/v dell'acqua totale occorrente per la preparazione vengono sciolte rispettivamente la cellulosa colloidale e l'addensante.
 - Le due aliquote vengono miscelate ed aggiunte degli altri eccipienti previsti nella formulazione.
 - In atmosfera di azoto e sotto agitazione si aggiunge il principio attivo.
 - La sospensione viene portata al volume finale aggiungendo acqua distillata.

p.p. CRINOS INDUSTRIA FARMACOBIOLOGICA SPA

p. Il Mandatario

Ing. Gianfranco Dragotti
della SAIC BREVETTI SRL
(Iscr. Albo No. 300)



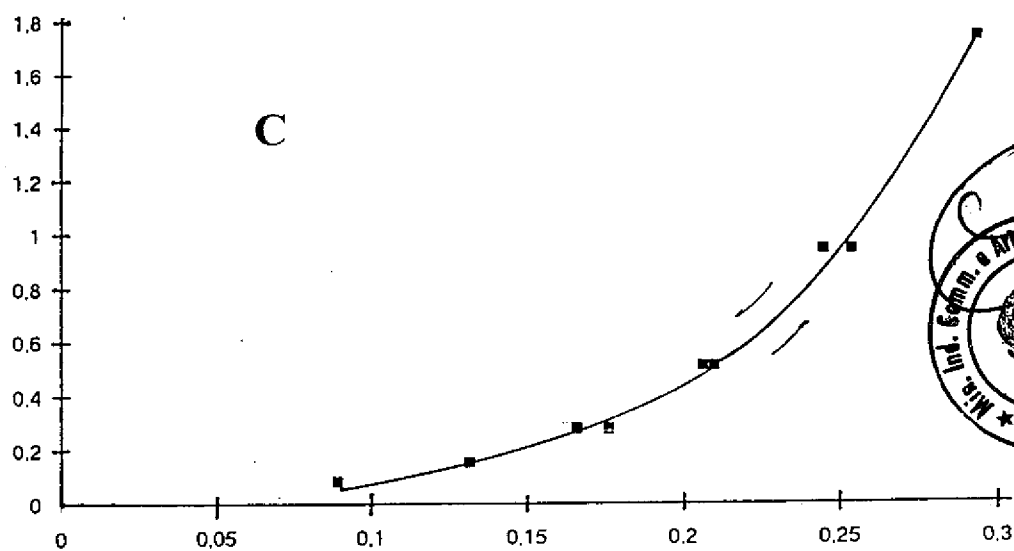
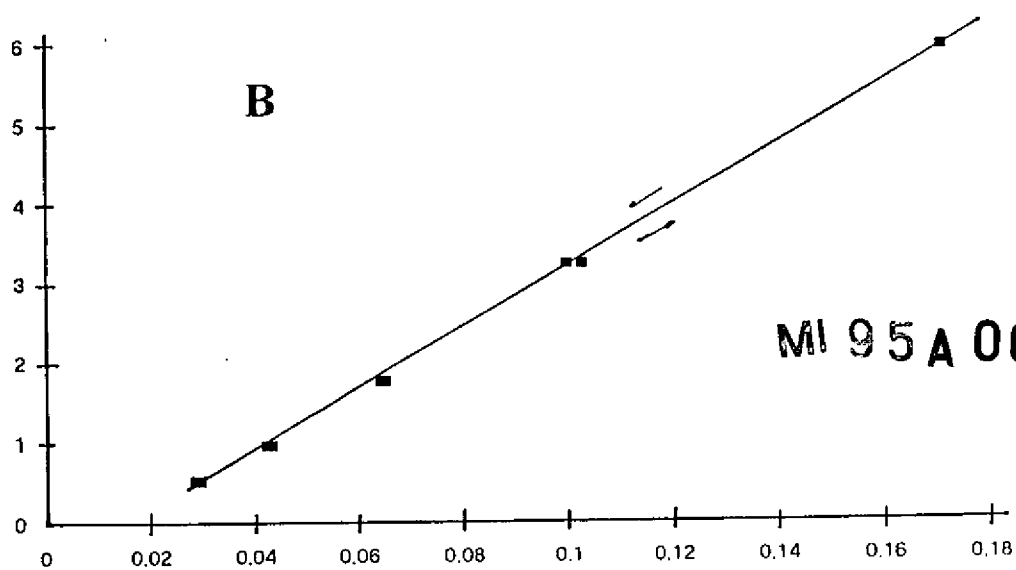
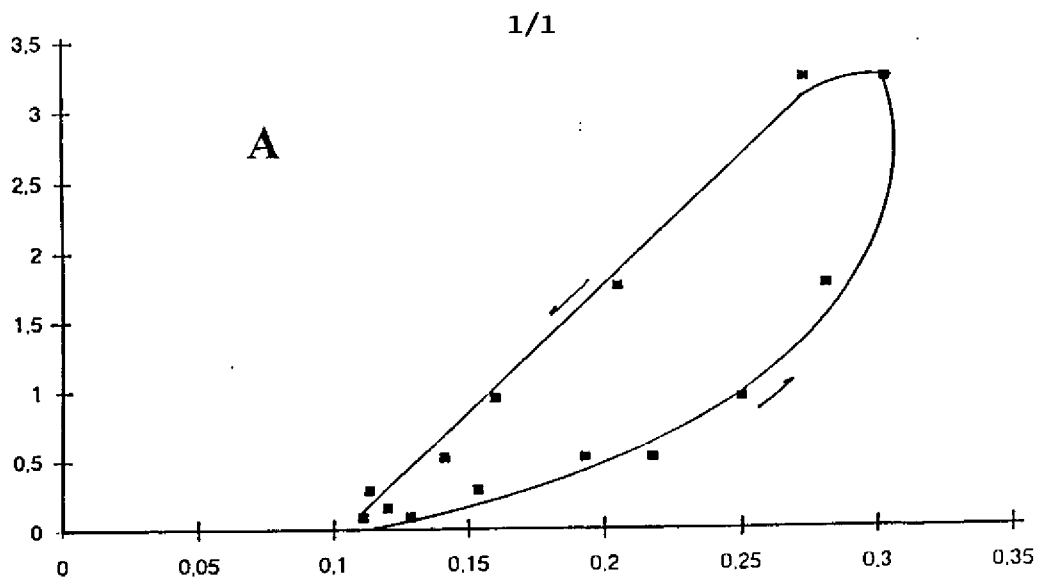


FIG. 1

Il Legale
Ing. Giancarlo Gregotti