



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101995900479429
Data Deposito	20/11/1995
Data Pubblicazione	20/05/1997

Priorità	9423511.6
Nazione Priorità	GB
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONE FARMACEUTICA, IN PARTICOLARE ESSICCATA MEDIANTE
CONGELAMENTO, PER SOMMINISTRAZIONE ORALE DI ONDANSETRON E METODO PER
PRODURLA ED IMPIEGARLA

RM95A000762

90883

GC 2076/IT

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:
"COMPOSIZIONE FARMACEUTICA, IN PARTICOLARE ESSICCATA
MEDIANTE CONGELAMENTO, PER SOMMINISTRAZIONE ORALE DI
ONDANSETRON E METODO PER PRODURLA ED IMPIEGARLA"

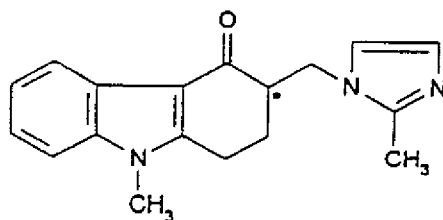
della ditta canadese GLAXO WELLCOME INC.

già: GLAXO CANADA INC.

con sede in MISSISSAUGA, ONTARIO (CANADA)

La presente invenzione si riferisce ad una
composizione farmaceutica contenente, come
ingrediente attivo, 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-
[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-carbazol-4-
one, in particolare una forma di dosaggio essiccata
mediante congelamento che si disintegra
rapidamente, per somministrazione orale.

Nel brevetto Regno Unito N° 2153821B viene
illustrato, fra l'altro, 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-
3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-carbazol-4-
one, ora noto come ondansetron che può essere
rappresentato dalla formula (I)



(I)

e suoi sali fisiologicamente accettabili, solvati e
equivalenti fisiologicamente accettabili.

Ondansetron è un antagonista fortemente selettivo e potente di 5-idrossitriptamina (5HT) in recettori di 5HT₃ e può venire usato nel trattamento di varie condizioni migliorate dalla somministrazione di antagonisti di recettori di 5HT₃ quali emesi (come descritto in domande di brevetto europeo pubblicate N° 226266 e 21165) ed ansietà.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato la efficacia di ondansetron per il trattamento di emesi, particolarmente della nausea e vomito associati con chemioterapia e radioterapia di cancro e che si verificano dopo una operazione. Finora, ondansetron è stato sempre somministrato sotto forma di un sale, in particolare sotto forma di suo cloridrato diidrato, mediante iniezione o per via orale.

La somministrazione orale nella forma di una convenzionale compressa, pillola oppure capsula costituisce la via generalmente preferita di somministrazione di sostanze farmaceutiche poiché questa via è generalmente adatta ed accettabile da parte di pazienti. Sfortunatamente, queste composizioni possono essere associate

con taluni inconvenienti, particolarmente nel trattamento di pazienti pediatrici oppure geriatrici, che possono avere avversione oppure avere difficoltà nell'ingoiare queste composizioni oppure quando non sia possibile la somministrazione di un convenzionale compressa, pillola o capsula. E' altamente desiderabile, particolarmente nel trattamento di condizioni acute, che le composizioni farmaceutiche abbiano un inizio di effetto rapido e costante combinato con attività prolungata e buona biodisponibilità. Assorbimento rapido può venire raggiunto mediante iniezione parenterale ma questo è inaccettabile da parte di alcuni pazienti, particolarmente se il farmaco deve venire somministrato senza supervisione medica diretta, cioè auto-somministrato.

Una maniera per ovviare a questo problema è di somministrare una forma di dosaggio solida che si disintegri rapidamente nella bocca, quale una forma di dosaggio solida essiccata mediante congelamento, per esempio come descritto in brevetti Regno Unito N° 1548022, 2111423, 2119246, 2114440, 2111184, 2120370 e in brevetti USA N° 5046618 e 5188825, tutti incorporati qui per riferimento.

E' stato ora trovato che ondansetron cloridrato biidrato, in comune con molte sostanze medicamentose ha, tuttavia, un sapore intrinsecamente amaro e questo costituisce un inconveniente per una forma di dosaggio solido che si disintegri rapidamente nella bocca. Inoltre, è ben noto che i pazienti possono non completare un necessario trattamento con medicine se ad essi venga prescritta una presentazione orale che sia particolarmente spiacevole al gusto. Fino ad un certo grado il sapore amaro può venire mascherato dall'impiego di ausiliari edulcoranti e, oppure aromatizzanti, sebbene questo non sia completamente soddisfacente e possa ancora rimanere in bocca uno spiacevole gusto residuo. Inoltre, possono esservi circostanze in cui è indesiderabile oppure inappropriato impiegare un ausiliario edulcorante e, oppure aromatizzante.

E' stato ora trovato, sorprendentemente, che una forma dosaggio essiccata mediante congelamento che si disintegri rapidamente in bocca, contenente ondansetron sotto forma di sua base libera, fornisce una composizione farmaceutica particolarmente vantaggiosa.

La presente invenzione fornisce pertanto in un primo aspetto una forma di dosaggio essiccata mediante congelamento per somministrazione orale capace di venire rapidamente disintegrata contenente ondansetron sotto forma di sua base libera o di un suo solvato farmaceuticamente accettabile ed uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

Con "disintegrata rapidamente" si intende che le forme di dosaggio si disintegrano in acqua entro 10 secondi quando saggiate con il procedimento illustrato nel brevetto Regno Unito N° 1548022. Preferibilmente le forme di dosaggio si disintegrano entro 5 secondi o meno.

Preferibilmente le forme di dosaggio essiccate mediante congelamento secondo la invenzione contengono ondansetron sotto forma di sua base libera.

Si apprezzerà da quelli esperti nel campo che ondansetron contiene un centro chirale (mostrato da * nella formula (I)) e che ondansetron pertanto esiste nella forma di isomeri ottici (cioè enantiomeri). La invenzione comprende tutti gli isomeri di ondansetron e suoi solvati farmaceuticamente accettabili, comprese tutte le

forme tautomere ed ottiche, e loro miscugli, compresi miscugli racemici.

Convenientemente ondansetron, espresso come base libera, può contenere 0,1 fino a 10% in peso del peso (p/p) della composizione, come 1 fino a 5% p/p, preferibilmente 2,5 fino a 4% p/p, per esempio circa 3,2% p/p.

La quantità di ondansetron nella forma di dosaggio essiccata mediante congelamento, espressa come base libera, è convenientemente nel campo da 0,1 a 100 mg, come da 0,5 a 50 mg, preferibilmente 1 fino a 25 mg, ad esempio 4 oppure 8 mg.

Le forme di dosaggio essiccate mediante congelamento della invenzione sono, sorprendentemente, prive del sapore amaro associato con composizioni corrispondenti contenenti ondansetron cloridrato biidrato.

Per essere capace di disintegrarsi rapidamente, la forma di dosaggio essiccata mediante congelamento può presentare un reticolo di materiale di supporto solubile in acqua o disperdibile in acqua farmaceuticamente accettabile, convenientemente come descritto nei brevetti qui incorporati per riferimento a quanto sopra, per esempio nel brevetto Regno Unito N°

1548022. Materiali adatti per agire come materiale di supporto comprendono, ad esempio gelatina (compresa gelatina parzialmente idrolizzata), polisaccaridi come destrano idrolizzato, destrina ed alginati (per esempio alginato di sodio) oppure miscugli dei supporti sopra menzionati fra loro con altri materiali di supporto come alcool polivinilico, polivinilpirrolidone oppure acacia.

Eccipienti convenzionali che possono anche venire impiegati nelle forme di dosaggio essiccate mediante congelamento secondo la invenzione comprendono conservanti, ausiliari di aromatizzazione, ausiliari di colorazione, edulcoranti, riempitivi e loro miscugli.

Conservanti adatti comprendono uno o più alchilidrossibenzoati o loro sali, come metil, etil, propil e, oppure butilidrossibenzoati; acido sorbico od un suo sale; acido benzoico od un suo sale, e loro miscugli. Preferibilmente, le forme di dosaggio essiccate mediante congelamento secondo la invenzione comprendono metil- e propil idrossibenzoati come loro sali di sodio.

Ausiliari aromatizzanti adatti comprendono ausiliari aromatizzanti alla fragola, ciliegia, menta e caramello, in particolare ausiliario

aromatizzante alla fragola.

Edulcoranti adatti comprendono, ad esempio zuccheri come saccarosio, lattosio e glucosio; ciclammati e suoi sali; saccarina e suoi sali; ed aspartame. Preferibilmente, l'edulcorante della forma di dosaggio essiccata mediante congelamento della invenzione è aspartame.

Riempitivi adatti comprendono alcoli polivalenti come mannitolo, sorbitolo e xilitolo o loro miscugli, che migliorano la proprietà fisiche della forma di dosaggio essiccata mediante congelamento. Preferibilmente le forme di dosaggio essiccate mediante congelamento secondo la invenzione contengono mannitolo.

Si apprezzerà da quelli esperti nel campo che forme di dosaggio essiccate mediante congelamento capaci di venire disintegrate rapidamente possono venire preparate mediante metodi noti nel campo come, ad esempio descritti nei brevetti qui incorporati per riferimento sopra.

Si apprezzerà ancora da quelli esperti nel campo che i brevetti qui incorporati per riferimento sopra illustrano metodi adatti per confezionare le forme di dosaggio essiccate

mediante congelamento della invenzione.

Convenientemente una composizione acquosa dai componenti viene preparata, versata in stampi adatti, congelata e poi sigillata con un foglio di copertura aderente allo stampo in modo^{da} racchiudere la forma di dosaggio. Preferibilmente le forme di dosaggio sono confezionate in una confezione a doppio foglio spellabile posteriormente.

Il peso di composizione acquosa versato in uno stampo (peso di riempimento umido) è convenientemente nel campo da 50 a 750 mg, ad esempio 100 fino a 500 mg, per esempio 125 oppure 250 mg.

In un altro aspetto preferito, la invenzione fornisce una forma di dosaggio essiccata mediante congelamento per somministrazione orale capace di venire disintegrata rapidamente contenente ondansetron sotto forma di sua base libera, gelatina, metilidrossibenzoato di sodio, propilidrossibenzoato di sodio, ausiliario aromatizzante alla fragola, aspartame e mannitolo.

In un altro aspetto ancora preferito, la invenzione fornisce una forma di dosaggio essiccata mediante congelamento il cui peso di riempimento umido è 125 o 250 mg.

Entro gli aspetti preferiti di cui sopra della invenzione, una forma di dosaggio essiccata mediante congelamento in cui la quantità di ondansetron è nel campo da 1 a 25 mg, ad esempio 4 oppure 8 mg, viene particolarmente preferita.

In un altro aspetto la invenzione fornisce un metodo per trattare un mammifero, compreso l'uomo, che soffra di una condizione mediata dall'azione di 5HT in recettori di 5HT₃ che comprende la somministrazione di una forma di dosaggio essiccata mediante congelamento per somministrazione orale, capace di venire rapidamente disintegrata, contenente ondansetron sotto forma di sua base libera o di un suo solvato farmaceuticamente accettabile ed uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili. Si apprezzerà che riferimento al trattamento va inteso comprendere profilassi nonché miglioramento di sintomi stabiliti.

Condizioni mediate dall'azione di 5HT in recettori di 5HT₃ comprendono emesi; disturbi conoscitivi come demenza, particolarmente demenza degenerativa (compresa demenza senile, malattia di Alzheimer, malattia di Pick, corea di Huntington, morbo di Parkinson e malattia di Creutzfeldt-Jakob)

e demenza vascolare (compresa demenza da più infarti) nonché demenza associata con lesioni interessanti lo spazio intracraniale, trauma, infezioni e condizioni affini (compresa infezione da HIV), metabolismo, tossine, anossia e carenza di vitamine; e leggero indebolimento conoscitivo associato con invecchiamento, particolarmente indebolimento della memoria associato all'età; disturbi psicotici come schizofrenia e mania; disturbi da ansietà, compreso disturbo da panico, agorafobia, fobia sociale, fobia semplice, disturbi compulsivi ossessivi, disturbo da stress posttraumatico, ansietà mista e depressione e disturbo da ansietà generalizzato; sindrome di intestino irritabile e dipendenza da farmaci e sostanze di abuso. Altri condizioni mediate in questa maniera comprendono pruriti, particolarmente quello indotto da colestasi; stasi gastrica; sintomi di disfunzione gastrointestinale come si verificano con ulcera peptica, esofagite da reflusso, flatulenza e dispepsia; emicrania; obesità e condizioni come bulimia; dolore e depressione.

Emesi, cioè nausea, conato di vomito e vomito, comprende emesi acuta, emesi ritardata ed

emesi anticipata. Ondansetron è utile nel trattamento di emesi comunque indotta. Per esempio, emessi può venire indotta da farmaci quali agenti chemioterapeutici per cancro come agenti alchilanti, per esempio ciclofosfamide, carmustina, lomustina e clorambucile, antibiotici citotossici, per esempio dactinomicina, doxorubicina, mitomicina-C e bleomicina; antimetaboliti, per esempio citarabina, metotrexate e 5-fluorouracile; vinca alcaloidi, per esempio etoposide, vinblastine e vincristina; ed altri come cisplatino, dacarbazina, procarbazina ed idrossiurea; e loro combinazioni; malattia da raggi; terapia con radiazioni, per esempio irradiazione del torace oppure abdome come nel trattamento di cancro; veleni; tossine come tossine prodotte da disturbi metabolici oppure da infezione, per esempio gastrite oppure liberate durante infezione gastrointestinale batterica o virale; gravidanza; disturbi vestibolari come malattia da movimento, vertigine, sensazione di instabilità e malattia di Meniere; malattia dopo operazione, ostruzione gastrointestinale; motilità gastrointestinale ridotta; dolore viscerale, per esempio infarto miocardico o peritonite; emicrania;

pressione intracraniale aumentata; pressione intracraniale ridotta (per esempio malattia da altitudine); analgesici oppiacei come morfina; e malattia da reflusso gastro-esofageo, dispepsia ipercloridrica, ^{sovraind}indulgenza a cibo o bevanda, acidità di stomaco, irritazione gastrica, rigurgito/bruciore con eruttazione acida, pirosi esofagea gastrica come pirosi episodica, pirosi notturna e pirosi indotta da pasto e dispepsia.

La forme di dosaggio essiccate mediante congelamento secondo la invenzione sono particolarmente utili per il trattamento di emesi, particolarmente quello associato con chemioterapia e radioterapia di cancro, ma anche che si verifica dopo una operazione.

Si apprezzerà che la dose terapeutica esatta dell'ingrediente attivo dipenderà dall'età e condizione del paziente e dalla natura della condizione da trattare e sarà a giudizio finale del medico curante.

Tuttavia, in generale, dosi efficaci per il trattamento di condizioni mediate dall'azione di 5HT in recettori di 5HT₃, per esempio emesi, saranno nel campo da 0,05 a 100 mg, ad esempio 0,1 fino a 50 mg, preferibilmente 0,5 fino a 25 mg,

per esempio 4, 8 oppure 16 mg dell'ingrediente attivo per dose unitaria, che potrebbero venire somministrati in dosi singole oppure suddivise, per esempio 1 fino a 4 volte per giorno.

Illustrano ulteriormente la invenzione i seguenti esempi non limitanti.

Esempio 1

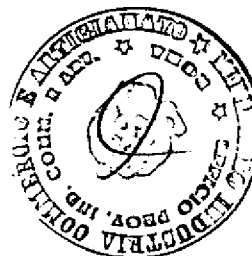
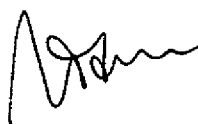
	<u>125 mg</u>	<u>250 mg</u>	<u>%p/p</u>
Ondansetron base	4,0	8,0	3,2
Gelatina Pharm Eur/USP	5,0	10,0	4,00
Mannitolo Pharm Eur/USP	3,75	7,5	3,00
Aspartame USNF	0,625	1,25	0,50
Ausiliario aromatiz-			
zante alla fragola	0,125	0,25	0,1
Sodio metilidrossi-			
benzoato	0,0555	0,111	0,0444
Sodio propilidrossi-			
benzoato	0,0070	0,014	0,0056
Acqua purificata			
Pharm Eur/USP	qs a 125,0*	qs a 250,0*	qs a 100,0*

* L'acqua viene eliminata durante il processo di essiccamento mediante congelamento

I componenti della composizione vengono mescolati insieme, per esempio come descritto nei brevetti qui incorporati mediante riferimento sopra.

La sospensione viene poi versata in stampi per blister. Per dosi unitarie di 4 mg, il peso di riempimento è 125 mg; per dosi unitarie da 8 mg il peso di riempimento è 250 mg. La sospensione viene congelata, essiccata mediante congelamento e poi sigillata con un foglio di copertura aderente allo stampo come descritto ad esempio nei brevetti qui incorporati per riferimento.

Gilberto Tonon
(Isr. Albo n. 83)



RIVENDICAZIONI

1. Forma di dosaggio essiccata mediante congelamento per somministrazione orale capace di venire rapidamente disintegrata contenente ondansetron sotto forma di sua base libera o di un suo solvato farmaceuticamente accettabile ed uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1, contenente ondansetron sotto forma di sua base libera.

3. Composizione secondo la rivendicazione 1 oppure 2 in cui ondansetron, espresso come base libera, costituisce 0,1 fino a 10% p/p della composizione.

4. Composizione secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui la quantità di ondansetron, espressa come base libera, è nel campo da 0,1 a 100 mg.

5. Composizione secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, contenente ondansetron sotto forma di sua base libera, gelatina, sodio metilidrossibenzoato, sodio propilidrossibenzoato, ausiliario aromatizzante alla fragola, aspartame e mannitolo.

6. Metodo per trattare un mammifero, compreso l'uomo, che soffra di una condizione mediata dall'azione di 5HT in recettori di 5HT₃, comprendente la somministrazione di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5.

7. Metodo secondo la rivendicazione 6 per il trattamento di emesi.

p.p. GLAXO WELLCOME INC.

già: GLAXO CANADA INC..

Gilberto Tonon
(Iscr. Albo n. 83)

