



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101995900479430
Data Deposito	20/11/1995
Data Pubblicazione	20/05/1997

Priorità	9423588.4
Nazione Priorità	GB
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONE FARMACEUTICA, IN PARTICOLARE LIQUIDA, PER SOMMANISTRAZIONE ORALE DI ONDANSETRON E METODI PER LA SUA PRODUZIONE ED IMPIEGO
--

RM95A000763

90882

GC 2047/IT

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:
"COMPOSIZIONE FARMACEUTICA, IN PARTICOLARE LIQUIDA,
PER SOMMINISTRAZIONE ORALE DI ONDANSETRON E METODI
PER LA SUA PRODUZIONE ED IMPIEGO"

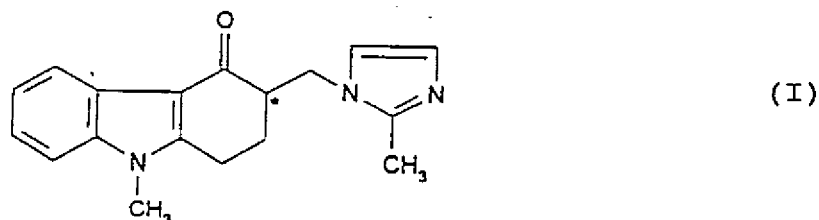
della ditta canadese GLAXO WELLCOME INC.

già: CLAXO 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)



e suoi sali fisiologicamente accettabili, solvati e

equivalenti fisiologicamente accettabili.

Nella descrizione sopra menzionata i composti vengono descritti come potenti e selettivi antagonisti di 5-idrossitriptamina (5HT) in recettori di 5HT "neuronalì" del tipo localizzati su terminali di nervi afferenti primari e che sono anche presenti nel sistema nervoso centrale. Recettori di questo tipo vengono ora denominati recettori di 5HT₃. I composti sono descritti come di uso nel trattamento di un soggetto umano od animale che soffra di una condizione provocata da un disturbo della funzione 5HT neuronale, per esempio nel trattamento di dolore da emicrania oppure da un disturbo psicotico quale schizofrenia. Viene anche detto che i composti possono essere utili nel trattamento di condizioni come ansietà, obesità e mania.

Secondo la domanda di brevetto europeo pubblicata N° 226266, i composti sono stati anche trovati antiemetici e possono venire usati nel trattamento o prevenzione di nausea e vomito. L'impiego di questi composti per il trattamento di emesi è anche descritto nel brevetto europeo N° 201165 che si riferisce inoltre all'impiego dei composti per il trattamento di sindrome di

intestino irritabile.

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.

Via alternative per la somministrazione di ondansetron sono proposte nel brevetto GB 2153821 incluse formulazione liquide per somministrazione orale. GB 2153821 illustra un certo numero di formulazione farmaceutiche contenenti ondansetron sotto forma di suo cloridrato biidrato e saccarosio e formulazioni di sciroppo prive di saccarosio per somministrazione orale contenenti ondansetron cloridrato biidrato sono in esso specificamente illustrate.

La presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica particolarmente vantaggiosa, non finora specificamente riferita, che è una composizione liquida di ondansetron adatta per somministrazione orale.

La presente invenzione fornisce pertanto in un primo aspetto una composizione liquida per

somministrazione orale contenente ondansetron od un suo derivato farmaceuticamente accettabile, un edulcorante ed uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili, caratterizzata da ciò che l'edulcorante comprende uno o più alcoli polivalenti ed il pH della composizione è compreso nel campo da 2,0 a 5,0.

Con derivato farmaceuticamente accettabile si intende qualsiasi sale o solvato di ondansetron farmaceuticamente accettabili o qualsiasi altro composto che per somministrazione ad uno che lo riceva sia capace di fornire (direttamente oppure indirettamente) ondansetron od un metabolita attivo o residuo di esso.

Preferibilmente, le composizioni secondo la invenzione contengono ondansetron sotto forma di suo cloridrato, più particolarmente di suo cloridrato biidrato.

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

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

Dissimilmente da composizione della tecnica antecedente, l'edulcorante delle composizioni secondo la invenzione comprende uno o più alcoli polivalenti. Gli applicanti hanno trovato che l'impiego di uno o più alcoli polivalenti fornisce una composizione farmaceutica sorprendentemente vantaggiosa in virtù della sua buona stabilità e del sapore accettabile.

Si apprezzerà da quelli esperti nel campo che gli alcoli polivalenti citati sopra saranno gli alcoli polivalenti farmaceuticamente accettabili o loro miscugli, per esempio sorbitolo, mannitolo, xilitolo e maltitolo. Preferibilmente, lo edulcorante per l'impiego secondo la invenzione comprende sorbitolo; preferibilmente, l'edulcorante è sorbitolo e xilitolo; molto preferibilmente lo edulcorante è sorbitolo.

Il contenuto totale in alcool polivalente della composizione liquida, espresso in termini di solidi di alcool polivalente, è compreso convenientemente nel campo da 20 ad 85% p/v (peso per volume) come 30 fino a 70% p/v, preferibilmente 35 fino a 50% p/v, per esempio circa 40% p/v.

Ciascun alcool polivalente puà venire usato in forma solida oppure in forma di una soluzione. Preferibilmente esso viene usato sotto forma di soluzione, quale una soluzione acquosa. Per esempio, sorbitolo viene usato convenientemente sotto forma di una soluzione acquosa che è caratterizzata dal fatto che la concentrazione di solidi nella soluzione è compresa nel campo da 64 a 72% p/p (peso per peso).

La concentrazione di ondansetron nella composizione liquida, espressa come base libera, è convenientemente nel campo da 0,005 ad 1% p/v quale 0,01 fino a 0,5 p/v, preferibilmente 0,02 fino a 0,2% p/v, per esempio circa 0,08% p/v.

Il pH delle composizioni liquide secondo la invenzione è compreso convenientemente nel campo da 2,5 a 4,5, quale 3,0 fino a 4,0, per esempio circa 3,5.

Le composizioni secondo la invenzione possono essere sotto forma di liquidi, sospensioni oppure sciroppi. Preferibilmente le composizioni vengono formulate come liquidi.

Eccipienti convenzionali che possono venire impiegati nelle composizioni secondo la invenzione comprendono conservanti, sistemi tamponi, agenti

che aumentano la viscosità, ausiliari aromatizzanti, ausiliari coloranti, edulcoranti addizionali e loro miscugli.

Conservanti adatti comprendono uno o più alchilidrossibenzoati come metil, etil, propil oppure butilidrossibenzoati; acido sorbico od un suo sale; acido benzoico od un suo sale; e loro miscugli. Preferibilmente le composizioni secondo la invenzione comprendono sodio benzoato.

Sistemi tampone adatti includono combinazione di acido citrico e suoi sali e solvati, per esempio acido citrico (anidro oppure monoidrato) combinato con citrato sodico biidrato. Composizioni secondo la invenzione comprendono preferibilmente il sistema tampone acido citrico anidro e citrato di sodio biidrato.

Agenti miglioranti la viscosità adatti comprendono gomme (per esempio gomma Xantorrea); glicerolo; alcool polivinilico; polivinilpirrolidone; derivati di cellulosa come carbossimetilcellulosa od un suo sale, C₁₋₄alchil e, oppure idrossi C₂₋₄alchiletere di cellulosa come metilcellulosa, etilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossipropilcellulosa, idrossietilmetilcellulosa ed idrossipropilmetil-cellulosa e

loro miscugli.

Composizioni liquide secondo la invenzione hanno convenientemente una viscosità compresa nel campo da 1 a 100 cp come 10 fino a 75 cp, per esempio circa 15 fino a 50 cp.

Ausiliari aromatizzanti adatti comprendono ausiliari aromatizzanti alla fragola, alla ciliegia ed all'uva, in particolare ausiliario aromatizzante alla fragola.

Edulcoranti addizionali adatti comprendono, ad esempio, zuccheri come glucosio; e ciclamato e suoi sali. Preferibilmente, composizioni secondo la invenzione sono sostanzialmente prive di fruttosio oppure di un saccaride contenente fruttosio (per esempio saccarosio), contenente per esempio meno di 5% p/v della unità di fruttosio, come meno di 1% p/v della unità di fruttosio.

In un altro aspetto preferito, la invenzione fornisce una composizione liquida per somministrazione orale contenente ondansetron cloridrato biidrato e sorbitolo.

In un altro aspetto preferito ancora la invenzione fornisce una composizione liquida per somministrazione orale comprendente ondansetron cloridrato biidrato, sorbitolo, sodio benzoato,

acido citrico anidro, citrato di sodio biidrato ed ausiliario aromatizzante alla fragola.

Entro gli aspetti ancora preferiti di cui sopra della invenzione, una composizione liquida avente una concentrazione di ondansetron, espressa come base libera, di 0,02 fino a 0,2% p/v, per esempio circa 0,08% p/v; un contenuto in sorbitolo, espresso in termini di solidi di sorbitolo di 30 fino a 50% p/v, per esempio circa 40 p/v ed un pH di 3,0 fino a 4,0 quale circa 3,5, viene specialmente preferita.

Le composizioni liquide per somministrazione orale vengono preparate convenientemente in maniera convenzionale, per esempio mescolando una soluzione acquosa dell'edulcorante con una poltiglia acquosa dello ondansetron cloridrato biidrato e gli eccipienti.

Un altro aspetto della 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 composizione liquida per somministrazione orale contenente ondansetron od un suo derivato farmaceuticamente accettabile, un edulcorante ed uno o più veicoli od

eccipienti farmaceuticamente accettabili, caratterizzato da ciò che l'edulcorante comprende uno o più alcoli polivalenti ed il pH della composizione è compreso nel campo da 2,0 e 5,0. Si apprezzerà che il 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

postraumatico, ansietà mista e depressione e disturba da ansietà generalizzato; sindrome di intestino irritabile e dipendenza da farmaci e sostanze di abuso. Altri condizioni mediate in questa maniera comprendono prurito, particolarmente quello indotto da colestasi; stasi gastrica; sintomi di disfunzione gastrointestinale come si verifica 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, emesi può venire indotta da farmaci quali agenti chemioterapeutici per cancro come agenti alchilanti, per esempio ciclofosfamide, carmustina, lomustina e clorambucile, antibiotici citotossici, per esempio daftinomicina, doxorubicina, mitomicina-C e bleomicina; antimetaboliti, per esempio citarabina, metotrexate e 5-fluorouracile; vinca alcaloidi, per esempio etoposide, vinblastina e vincristina; ed altri come cisplatino, dacarbazina, procarbazine 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 intercraniale aumentata; pressione intercraniale ridotta (per esempio malattia da altitudine); analgesici oppiacei come morfina; e malattia da reflusso gastro-esofageo, dispepsia ipercloridrica, superindulgenza 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.

Le composizioni farmaceutiche 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.

Il volume di una dose unitaria della composizione liquida è compreso convenientemente fra 1 e 15 ml, quale 2,5 fino a 10 ml, per esempio circa 5 ml.

Illustrano ulteriormente la invenzione i

seguenti esempi non limitativi.

Esempio 1

	<u>mg/5ml</u>	<u>%p/v</u>
Ondansetron HCl.2H ₂ O	5,0 ¹	0,10
Soluzione di sorbitolo	3000,0 ²³	60,00
Acido citrico anidro		
(USP, EP)	25,0	0,50
Sodio citrato diidrato		
(USP, EP)	7,5	0,15
Sodio benzoato (USP, EP)	10,0	0,20
Aromatizzante alla fragola	15,0	0,30
Acqua purificata qs a	5 ml	100,00%

¹ equivalente a 4 mg di ondansetron come base libera

² equivalente a 2,33 ml

³ equivalente: a 38,4% p/v disolidi di sorbitolo, USP

40,8 fino a 43,2 p/v di solidi di sorbitolo, EP

La soluzione di sorbitolo è stata mescolata con acqua e acido citrico anidro è stato aggiunto al miscuglio. Acqua è stata aggiunta allo

ondansetron cloridrato biidrato per formare una poltiglia acquosa e la poltiglia è stata aggiunta al miscuglio, seguita dal citrato sodico biidrato. Il benzoato di sodio è stato sciolto in acqua e la soluzione è stata aggiunta al miscuglio, seguita dall'aromatizzante alla fragola. Il miscuglio è stato portato a volume con acqua, filtrato ed introdotto in bottiglie.

Esempio 2

Una composizione contenente 2,5 mg di ondansetron cloridrato biidrato (2 mg ondansetron, come base libera) in 5 ml è stata preparata come descritto sopra nell'esempio 1.

Esempio 3

	<u>mg/5ml</u>	<u>%p/v</u>
Ondansetron HCl.2H ₂ O	5,0 ¹	0,10
Xilitolo (USP)	3000,0	60,00
Soluzione di sorbitolo	500,0 ²	10,00
Acido citrico anidro (USP)	25,0	0,50
Sodio citrato diidrato (USP)	7,5	0,15
Sodio benzoato (USP)	10,0	0,20
Aromatizzante alla fragola	15,0	0,30
Acqua purificata qs a	5 ml	100,00%

¹ equivalente a 4 mg di ondansetron come base libera

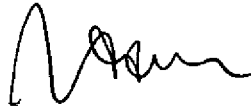
² equivalente a 0,39 ml

L'acido citrico anidro è stato sciolto in acqua e poi è stato aggiunto l'ondansetron cloridrato biidrato seguito dal citrato di sodio. Il benzoato di sodio è stato sciolto in acqua e la soluzione è stata aggiunta al miscuglio. Xilitolo è stato aggiunto al miscuglio poi è stata aggiunta la soluzione di sorbitolo ed infine l'aromatizzante alla fragola. Il miscuglio è stato portato a volume con acqua, filtrato ed introdotto in bottiglie.

Esempi 4 e 5

Composizioni contenenti 1,25 e 10 mg di ondansetron cloridrato biidrato (1 ed 8 mg di ondansetron, come base libera, rispettivamente) in 5 ml vengono preparate come descritto sopra nell'esempio 1.

Gilberto Tonon
(Isr. Albo n. 83)



RIVENDICAZIONI

1. Composizione liquida per somministrazione orale comprendente ondansetron od un suo derivato farmaceuticamente accettabile, un edulcorante ed uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili, caratterizzato da ciò che l'edulcorante comprende uno o più alcoli polivalenti ed il pH della composizione è nel campo da 2,0 e 5,0.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1, contenente ondansetron sotto forma di suo cloridrato.

3. Composizione secondo la rivendicazione 1, contenente ondansetron sotto forma di suo cloridrato biidrato.

4. Composizione secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui l'edulcorante consiste in sorbitolo.

5. Composizione secondo la rivendicazione 4 contenente ondansetron sotto forma di suo cloridrato biidrato e sorbitolo come edulcorante.

6. Composizione secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui la concentrazione di ondansetron nella composizione, espressa come base libera, è nel campo da 0,005 ad 1% p/v.

7. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui il contenuto in alcool polivalente totale della composizione, espresso in termini di solidi di alcool polivalente, è nel campo da 20% ad 85% p/v.

8. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui il pH è nel campo da 2,5 a 4,5.

9. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 ad 8, in cui la concentrazione di ondansetron nella composizione, espressa come base libera, è nel campo da 0,005 ad 1% p/v; il contenuto in alcool polivalente totale della composizione, espresso in termini di solidi di alcool polivalente è nel campo da 20% ad 85% p/v ed il pH è nel campo da 2,5 a 4,5.

10. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, avente una viscosità che è nel campo da 1 a 100 cp.

11. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, che è sostanzialmente priva di fruttosio oppure di un saccaride contenente fruttosio.

12. 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 ad 11.

13. Metodo secondo la rivendicazione 12 per
il trattamento di emesi.

p.p GLAXO WELLCOME INC.

già: GLAXO CANADA INC.

Gilberto Tonon
(iscr. Albo n. 83)

