



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101993900294166
Data Deposito	05/04/1993
Data Pubblicazione	05/10/1994

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE ORALI PER LA TERAPIA DEGLI STATI SIDEROPENICI
--

4038 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

MS/vm "COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE ORALI PER LA TERAPIA DEGLI STATI
SIDEROPENICI"

a nome: PULITZER ITALIANA S.r.l.

MI 93 A/00659

* * *

La presente invenzione si riferisce a composizioni farmaceutiche orali per la terapia degli stati sideropenici. In particolare, la presente invenzione si riferisce a pellets di sali ferrosi ricoperti con copolimeri metacrilici.

Nella terapia orale delle anemie da carenza di ferro la somministrazione di sali ferrosi è ormai riconosciuta come il trattamento di elezione, vista la loro indiscussa superiorità sui sali ferrici per il fatto di essere assorbiti in quantità almeno tre volte maggiore. E' stato pure assodato che tale differenza cresce, sempre a favore dei sali ferrosi, con l'aumentare delle dosi. (Fairbanks-1971; Callender-1974; Bothwell-1979; Brise e Hallberg-1962).

L'impiego di sali di ferro in terapia è accompagnato, in percentuali non trascurabili, da effetti secondari consistenti in nausea, bruciori, disturbi gastrici, costipazione e diarree, dovuti al contatto del ferro solubile con il tratto gastrointestinale superiore (Goodman e Gilman).

Nella tecnica di preparazione bisogna tenere conto inoltre della notevole facilità di ossidazione dei sali ferrosi specialmente se, in soluzione acquosa, vengono a contatto dell'aria.

Inoltre i sali ferrosi sono dotati di cattivo sapore, che li rende

poco accettabili dai pazienti, in particolar modo dai bambini.

Dal punto di vista tecnologico, i sali ferrosi sono difficili da lavorare, in quanto poco scorrevoli e perciò difficilmente dosabili con esattezza.

Nel brevetto italiano n. 1204069 viene descritta una forma farmaceutica per uso orale in cui il sale ferroso è presente allo stato solido nel tappo serbatoio mentre il flaconcino contiene il veicolo acquoso (sciroppo); la preparazione avviene estemporaneamente allo scopo di evitare fenomeni ossidativi prima della utilizzazione. Nello stesso brevetto viene indicata l'aggiunta di coadiuvanti tecnologici, specificati come diluenti e soprattutto di lubrificanti solidi o liquidi. Tra questi ultimi è particolarmente preferito il dimeticone.

E' noto che l'assorbimento del ferro avviene principalmente a livello duodenale e un effetto ritardo può influire negativamente sull'efficacia del preparato. Sono presenti in commercio alcune forme ritardo, le quali non avendo un controllo del rilascio del principio attivo sufficientemente costante, non forniscono risposte cliniche soddisfacenti (Goodman e Gilman).

E' stato ora trovato che rivestendo i sali ferrosi con copolimeri metacrilici a composizione ben definita, la cui solubilità è dipendente dal pH, si ottengono dei pellets dotati di resistenza ai succhi gastrici e quindi liberano il principio attivo nel tratto duodenale.

Pertanto tali pellets sono oggetto della presente invenzione. Grazie alle vantaggiose proprietà dei pellets dell'invenzione, viene evitato il contatto tra ferro disciolto e mucosa gastrica e di

conseguenza gli effetti secondari noti, quali bruciori e nausea, sono notevolmente ridotti. Inoltre, i pellets dell'invenzione sono di facile somministrazione, anche durante i pasti, in quanto privi di sapore metallico e astringente che può alterare il gusto dei cibi e inoltre non macchiano i denti.

Dal punto di vista tecnologico, detti pellets presentano ottima resistenza all'ossidazione da parte dell'aria, buone qualità tecnologiche di scorrevolezza e uniformità, quindi facilmente macchinabili senza l'ausilio di lubrificanti e dosabili con precisione.

Ai fini della presente invenzione, possono essere utilizzati i sali di ferro bivalente con anioni inorganici o organici fisiologicamente accettabili.

Esempi di anioni fisiologicamente accettabili sono aspartato, citrato, fumarato, gluconato, lattato, malato, solfato, succinato, tartrato. In una realizzazione preferita dell'invenzione è utilizzato il gluconato ferroso.

Tra succhi gastrici e duodenali, aventi rispettivamente un pH variabile tra 1 e 3,5 e tra 5 e 7 secondo le fasi del processo digestivo, (Worning-1967; Benn-1971; Williams-1973), esiste un intervallo di pH che può oscillare da 1,5-2 unità fino a 5,5-6 unità. La presente invenzione fornisce pellets di un sale ferroso, ricoperti con polimeri, la cui solubilità è regolata a pH 5,5-6, di modo che rimangono insolubili nel succo gastrico e si solubilizzano rapidamente in gran parte nel succo duodenale e poi nel successivo tratto enterico, rendendosi disponibili per l'assorbimento.

I polimeri sopracitati sono chimicamente copolimeri a carattere anionico, aventi un peso molecolare medio di 135.000, costituiti da acido metacrilico e acido metacrilico metil estere.

Il rapporto tra gruppi carbossilici liberi e gruppi esterificati può variare da 1:1 a 1:2 e a detto rapporto è collegata la proprietà dei polimeri di sciogliersi a diversi pH.

Nel caso specifico della ricopertura di pellets di sali ferrosi, il rapporto tra detti gruppi viene mantenuto tra 1:1 e 1:1,5 e si possono convenientemente impiegare i prodotti delle Rohm Pharma, reperibili in commercio con il marchio Eudragit L, S, i quali rispondono sia come composizione chimica che grado di qualità.

Ai sopracitati copolimeri si può vantaggiosamente aggiungere, in quantità comprese tra 5 e 15% p/p di copolimero, uno o più agenti plastificanti noti nella tecnica farmaceutica, quali dibutil ftalato, glicoli polietilenici, triacetina, olio di ricino, per aumentare l'elasticità del rivestimento e migliorarne la resistenza.

La preparazione dei pellets di sali ferrosi può essere facilmente condotta con metodi classici, come quello di ingrossamento di un granulato inerte mediante spruzzature di soluzione di copolimeri metacrilici alternate ad aggiunte di materia prima in polvere e, ad operazione ultimata, rifinitura con la stessa soluzione, oppure verniciatura diretta di granuli uniformi di materia prima fino ad ottenimento di pellets con le caratteristiche richieste. Dato che si opera esclusivamente con copolimeri metacrilici la cui solubilità è pH dipendente, un eccesso di verniciatura non provoca, entro limiti sufficientemente ampi,

effetti ritardo indesiderati.

Un altro oggetto dell'invenzione è costituito da composizioni farmaceutiche orali contenenti i pellets di sali ferrosi sopra descritti.

Le composizioni conterranno i pellets secondo l'invenzione eventualmente in miscela con opportuni eccipienti noti all'esperto del settore. Le composizioni dell'invenzione conterranno una quantità terapeuticamente efficace di ferro e la loro posologia sarà determinata dal medico curante.

Le composizioni sono preparabili con metodi noti, come ad esempio descritti in "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", XVII eds, Mack Pub. Inc., USA.

Esempi di forme farmaceutiche orali solide sono compresse, capsule, bustine.

Per le forme farmaceutiche liquide (sciroppi), che hanno un ruolo molto importante in terapia per l'efficacia, il consolidato impiego e la compliance dei pazienti, sono emerse alcune difficoltà.

Nel corso di prove di stabilità con pellets a contatto con soluzioni tamponate a pH 3,5-4, si è riscontrato che il rivestimento rimane stabile per alcuni giorni. In tempi lunghi, paragonabili al periodo di scadenza di questa classe di farmaci, il rivestimento, pur rimanendo insolubile, può presentare fenomeni di rigonfiamento con parziale perdita di consistenza fisica e si possono verificare, per forze osmotiche, diffusione di principi attivi verso l'esterno del granulo e di solventi verso l'interno.

La risultante compromissione delle essenziali proprietà gastroprotettive rende quindi impossibile adottare le classiche forme farmaceutiche liquide (sciroppi).

La conservazione, fino al tempo di utilizzazione, di quelle proprietà chimiche (sale ferroso non ossidato) e fisiche (granuli con rivestimento gastroprotettivo integro) che stanno alla base delle formulazioni in oggetto della presente invenzione, può essere garantita esclusivamente da preparazioni estemporanee: nella forma multidose da sciroppi solidi ricostruibili; nella forma monodose da flaconcini di sciroppo con tappo contenitore per pellets.

Nella presente invenzione dette forme estemporanee, già da decenni note e largamente utilizzate, vengono impiegate esclusivamente per poter realizzare nuove formulazioni che rappresentano sicuramente un progresso nella terapia a base di sali ferrosi somministrati per os, ottenendo, oltre ad altri vantaggi, una sensibile riduzione degli effetti secondari senza alcuna compromissione dell'attività.

Nella preparazione delle bustine e dello sciroppo si deve tenere presente che spesso il pH salivare è leggermente basico e quindi può esercitare una parziale azione solvente nel breve periodo di permanenza nel cavo orale. Si rende quindi necessaria l'aggiunta di un agente acidificante, farmacologicamente compatibile, preferibilmente un acido organico solido ad esempio acido tartarico, citrico, aspartico, gluconico, per abbassare temporaneamente il pH salivare assicurando l'integrità dei pellets fino al tratto duodenale.

Inoltre nello sciroppo è opportuna l'aggiunta di un addensante per

favorire la sospensione dei pellets insolubili e impedire che in bocca si percepisca un effetto sabbia all'atto dell'assunzione.

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

Esempio 1: compresse

Ogni compressa contiene:

Principio attivo

Pellets di gluconato ferroso (pari a gluconato ferroso 300 mg, copolimeri metacrilici 10 mg, dibutil ftalato 1 mg)	311	mg
---	-----	----

Eccipienti	150	mg
------------	-----	----

Amido	20	mg
-------	----	----

Magnesio stearato	3	mg
-------------------	---	----

Esempio 2: bustine monodose

Ogni bustina contiene

Principio attivo

Pellets di gluconato ferroso (pari a gluconato ferroso 300 mg, copolimeri metacrilici 10 mg, dibutil ftalato 1 mg)	311	mg
---	-----	----

Eccipienti

Saccarosio	3000	mg
------------	------	----

Acido tartarico	5	mg
-----------------	---	----

Saccarina	1	mg
-----------	---	----

Gamma xantan	15	mg
--------------	----	----

Esempio 3: flaconcini monodose

Ogni flaconcino contiene:

Tappo separatore

Principio attivo

Pellets di gluconato ferroso	311	mg
(pari a gluconato ferroso 300 mg,		
copolimeri metacrilici 10 mg,		
dibutil ftalato 1 mg)		

Flaconcino

Eccipienti

Saccarosio	3500	mg
Glicole propilenico	1000	mg
Acido tartarico	5	mg
Saccarina	1	mg
Metile p-idrossibenzoato	13,5	mg
Propile p-idrossibenzoato	1,5	mg
Aroma cedro	15	mg
Gomma xantan	15	mg

RIVENDICAZIONI

1. Composizioni farmaceutiche orali costituite da pellets di sali ferrosi rivestiti con copolimeri metacrilici parzialmente esterificati e da eventuali eccipienti farmaceuticamente accettabili.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1, nelle quali i sali ferrosi sono scelti nel gruppo costituito da aspartato, citrato, fumarato, gluconato, lattato, malato, solfato, succinato, tartrato.
3. Composizioni secondo le rivendicazioni 1-2, nelle quali il rapporto tra i gruppi carbossilici liberi e i gruppi estere di detti copolimeri è compreso tra 1:1 e 1:1,5.
4. Composizioni secondo le rivendicazioni 1-3, nelle quali vengono aggiunti uno o più agenti plastificanti in quantità comprese tra 5 e 15% p/p di copolimero.
5. Composizioni secondo le rivendicazioni 1-4, sotto forma di compresse, capsule, bustine, cialde, eventualmente contenenti un agente acidificante farmaceuticamente accettabile.
6. Composizioni secondo le rivendicazioni 1-4, sotto forma di preparazioni liquide estemporanee, costituite da due fasi separate una solida contenente detti pellets e una liquida contenente un agente acidificante e, eventualmente, un addensante farmaceuticamente accettabili.

Milano, 5 aprile 1993

Il Mandatario
(Bianchetti Marina)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.



Bianchetti