

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	**102006901473640**
Data Deposito	**06/12/2006**
Data Pubblicazione	**06/06/2008**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

CAPSULE DI GELATINA MOLLI COMPRENDENTI ACIDO ACETILSALICILICO.

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"Capsule di gelatina molli comprendenti acido acetilsalicilico."

A nome di: IBSA INSTITUT BIOCHIMIQUE S.A.

Con sede in: MASSAGNO (SVIZZERA)

Inventore designato: LICENZIATI Arturo

Depositata il con il n°

****

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda una nuova formulazione farmaceutica di acido acetilsalicilico.

STATO DELL'ARTE

Le capsule di gelatina molli rappresentano una forma farmaceutica utilizzata per la somministrazione, principalmente orale, dei più svariati principi attivi, tra cui anche i principi attivi poco solubili in acqua.

Le capsule molli utilizzate per la somministrazione di principi attivi poco solubili in acqua sono costituite da un involucro comprendente gelatina plasticizzata, che racchiude un materiale di riempimento (fase fill) spesso di tipo lipofilo, che può avere una consistenza da liquida a pastosa.

Benché le capsule di gelatina molli rappresentino una forma farmaceutica di largo impiego, il loro uso non è però possibile nel caso di principi attivi che sono instabili, anche in presenza di modeste quantità di acqua.

La tecnica di formazione dell'involucro di gelatina comporta, infatti, la presenza di acqua, che non può essere completamente allontanata nelle

successive fasi del processo, per garantire una corretta plasticità all'involucro. Questa acqua residua, presente inizialmente nella parete della capsula, tende in parte a diffondere nella fase fill, compromettendo la stabilità chimica di quei principi attivi, che per loro natura sono instabili in presenza anche di modeste quantità di acqua, come ad esempio l'aspirina (acido acetilsalicilico, ASA).

Per altri principi attivi di natura lipofila, appartenenti alla medesima classe terapeutica (cosiddetti NSAIDs o"Non-Steroidal-Anti-Inflammatory-Drugs), in particolare per l'ibuprofene, sono invece già state proposte particolari formulazioni in capsula molle (vedi ad esempio US 4,690,823, US 6,251,426, US 6,551,615). Dati i notevoli vantaggi di questi formulazioni in termini di facilità di ingestione e quindi di patient compliance, oltre che di biodisponibilità del principio attivo convogliato, le formulazioni di NSAIDs in capsule molli hanno avuto un notevole successo sul mercato e sono oggi disponibili su vastissima scala (ad es. Aktren® di Bayer o Buscofen® di Boehringer Ingelheim). Sino ad oggi, non esistono però sul mercato -a sapere della richiedente- formulazioni in capsula molle del più vecchio in assoluto degli NSAIDs, ossia dell'acido acetil salicilico o aspirina.

L'aspirina è un principio attivo di largo impiego che possiede proprietà analgesiche, antinfiammatorie ed antipiretiche oltre che essere utile, data la sua attività di antiaggregazione piastrinica, nella terapia e prevenzione delle malattie cardiovascolari. Specialmente negli impieghi di tipo cronico, come nel caso dei pazienti cardiopatici, la notoria gastrolesività dell'aspirina richiede speciali forme farmaceutiche per una

somministrazione che consenta di minimizzare questi effetti indesiderati.

Le capsule di gelatina molli, sia nella forma solubile a livello gastrico che in quella a livello intestinale, potrebbero rappresentare una forma di somministrazione vantaggiosa dell'aspirina, potendo prevedere nella fase fill la presenza di composti lipofili, non solo in funzione di eccipienti farmaceutici, ma anche come coadiuvanti dell'azione farmacologica dell'aspirina, come nel caso degli acidi grassi poliinsaturi omega 3 e omega 6 e dei loro derivati esterificati con alcoli biocompatibili.

Fino ad ora però la forma farmaceutica delle capsule molli tradizionali è stata preclusa per la nota instabilità dell'aspirina ad ambienti che presentano anche modeste quantità di acqua. Questo principio attivo, infatti, introdotto in capsule molli di tipo convenzionale tende rapidamente a idrolizzarsi, formando acido salicilico (SA).

Nel tentativo di risolvere la apparente difficoltà di formulare principi attivi suscettibili all'idrolisi in capsule molli, US 5.814.338 propone una formulazione modificata in cui sotto all'involucro tradizionale gelatinoso si trova un ulteriore strato idrofobo a base di polimeri siliconici ed in cui anche la fase interna lipofila è addizionata di resine siliconiche. Cosi facendo, la fase interna risulta di fatto isolata dalla parete gelatinosa e quindi dall'acqua contenuta in essa. Tuttavia, tale soluzione è alquanto laboriosa dato che l'inclusione di uno strato idrofobo intermedio, posto al disotto di quello tradizionale gelatinoso, richiede notevoli modifiche ai processi ed ai macchinari normalmente impiegati.

Nell'ulteriore tentativo di mettere a disposizione capsule molli mediante le quali somministrare NSAIDs ed inibitori di COX-2, tra cui anche

l'aspirina, sono stati proposti, dagli inventori di US 6,383,515, particolari sistemi di solventi comprendenti sali di acidi policarbossilici. La problematica identificata in questo brevetto, riguarda però –in maniera analoga agli sforzi compiuti per l'ibuprofene- l'ottenimento di una soluzione stabile (ossia che non formi precipitati) del principio attivo impiegato. Non viene invece studiata, dagli autori di US 6,383,515, la stabilità del principio attivo in quanto tale, che rimane disciolto. Difatti, in questi sistemi, viene utilizzata acqua per solubilizzare i sali degli acidi carbossilici, e pertanto la loro idoneità per formulare l'aspirina rimane dubbia. Incidentalmente, US 6,383,515 non riporta alcun esempio di formulazione dell'aspirina.

Tra gli sforzi eseguiti nel tentativo di mettere a disposizione formulazioni del tipo qui in questione, è da menzionare anche WO 98/17673 i cui inventori, nel tentativo di superare la nota instabilità dell'aspirina nelle sue varie forme di somministrazione, tra cui capsule con fill oleoso, propongono addirittura la modifica dell'aspirina stessa e la utilizzano sotto forma di esteri con alcoli diversi.

Data la situazione come sopra e data la conseguente mancanza di formulazioni di aspirina in capsule molli sul mercato, rimane quindi aperto il problema di sviluppare capsule molli alternative a quelle descritte in US 5.814.338, US 6,383,515 o WO 98/17673, ossia ottenibili senza modifiche dei processi o dei macchinari tradizionali, oppure senza modifica del principi attivo impiegato, che consentano di estendere anche all'aspirina, l'impiego di questa vantaggiosa forma farmaceutica.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Sorprendentemente è stato trovato che il problema di cui sopra può venire risolto tramite la messa a disposizione di nuove capsula di gelatina molle comprendenti un involucro di materiale gelatinoso, detto involucro essendo in diretto contatto con una fase lipofila liquida o pastosa presente all'interno della capsula, in cui la fase lipofila comprende aspirina, caratterizzate dal fatto che la fase lipofila interna comprende inoltre sostanze scelte dal gruppo consistente di composti organici poliidrossilati solidi e sali igroscopici idrosolubili farmaceuticamente accettabili. Come "aspirina" ai sensi della presente invenzione, si intende sia l'acido acetilsalicilico in quanto tale, sia i suoi sali farmaceuticamente accettabili come, a puro titolo di esempio, il sale di lisina oppure il sale di Na o altri..Sono utilizzabili, come composti organici poliidrossilati solidi, presenti nella fase fill lipofila di capsule di gelatina molli, composti poliossidrilati biocompatibili, come zuccheri, polisaccaridi e polioli. Oppure sono utilizzabili, come sali igroscopici idrosolubili da aggiungere al fill lipofilo della capsula, sali in forma anidra di tipo biocompatibile. Sia i composti organici poliidrossilati solidi sia i sali igroscopici idrosolubili, possono essere utilizzati singolarmente o sinergicamente in miscela tra loro nella fase fill lipofila delle capsule dell'invenzione.

Questa formulazione innovativa della fase fill lipofila di capsule di gelatina molli consente per la prima volta di estendere la forma farmaceutica capsule molli, nella sua forma tradizionale, ossia composta da un involucro gelatinoso che si trova a diretto contatto con il fill lipofilo,

all'aspirina, che fino a ora non è stata somministrata in questo modo, per via della sua estrema instabilità in presenza anche di tracce di acqua.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La forma farmaceutica delle capsule molli offre numerosi vantaggi per la somministrazione di farmaci per via orale e il suo impiego è in continua espansione, per lo sviluppo di consolidate metodologie di produzione e per la possibilità di modulare con continuità il processo di dissoluzione e rilascio del principio attivo, che può aversi sia a livello gastrico che intestinale.

Le tecniche note di preparazione di capsule di gelatina molli impiegano per la formazione della parete della capsula sistemi pastosi costituiti prevalentemente da gelatina, come matrice strutturante, polioli come ad esempio la glicerina, con funzione plasticizzante, e acqua, come solvente. In generale la pasta per la preparazione della parete della capsula contiene da 30 a 70% p/p di acqua, da 20 a 50% p/p di gelatina e da 10 a 20% p/p di plasticizzante. Opzionalmente, possono essere previsti altri componenti con differenti funzioni, come quella di pigmentare, di modulare la velocità di dissoluzione della capsula o di migliorare la reologia dell'impasto durante il processo di produzione. Nella fase di strutturazione delle pareti della capsula, per essiccamento in condizioni criticamente controllate, una parte dell'acqua è rimossa, ma una quantità fino al 5-7% del peso della capsula finita rimane presente. Questa umidità residua, inizialmente localizzata nella parete, con l'andare del tempo, tende a mettersi in equilibrio con il resto della capsula e pertanto tende a diffondere in parte nella fase fill.

Tale migrazione dell'acqua dall'involucro al fill interno, fino a ora, ha rappresentato una forte limitazione nell'impiego della forma farmaceutica capsule molli nel caso dei farmaci caratterizzati da suscettibilità all'idrolisi, anche nel caso in cui il fill utilizzato nella capsule era di natura lipofila, ad esempio costituito da una fase oleosa. Un esempio importante di un principio attivo suscettibile all'idrolisi è rappresentato dall'aspirina, la cui stabilità è notoriamente legata alla presenza di un ambiente rigorosamente anidro. Sorprendentemente è stato trovato che il bloccaggio o intrappolamento dell'acqua presente nella fase fill lipofila di capsule di gelatina molli tradizionali, da parte di sostanze scelte dal gruppo consistente di composti organici poliidrossilati solidi e sali igroscopici idrosolubili inglobati in tale fase lipofila, consente di utilizzare questa forma farmaceutica efficacemente anche nel caso dell'aspirina.

Di conseguenza, le capsule dell'invenzione, ottenute secondo i procedimenti tradizionali della tecnica farmaceutica, tra cui è preferito il Rotary Die Process, si distinguono dalle capsule tradizionali per la presenza nella fase fill lipofila di sostanze scelte dal gruppo consistente di composti organici poliidrossilati solidi e sali igroscopici idrosolubili. Senza alcun intento limitativo, si crede che le sostanze sopra identificate, nelle condizioni qui descritte, interagiscano con l'acqua, o mediante formazione di legami a ponti di idrogeno di tipo cooperativo, come nel caso di composti organici poliidrossilati, oppure mediante forti interazioni elettrostatiche, come nel caso dei sali anidri che si idratano, coordinando l'acqua attorno agli ioni. Con questa presunta strategia, l'acqua presente nella fase fill lipofila, è sottratta, continuamente e in

maniera competitiva, alla reazione con il farmaco. Di preferenza, sono utilizzabili come sostanze presenti nella fase fill lipofila di capsule di gelatina molli, composti organici poliossidrilati solidi biocompatibili, come zuccheri, polisaccaridi o polioli, e sali idrosolubili di tipo biocompatibile.

Senza intenti limitativi, di seguito si riportano alcuni esempi di impiegabili nell fill oleoso, che caratterizzano le capsule dell'invenzione. Esempi di zuccheri utilizzabili: monosaccaridi, come glucosio e fruttosio; disaccaridi, come saccarosio, maltosio e trealosio; polisaccaridi come condroitina solfato, acido ialuronico, gomma di guar, carragenani, chitosano, alginato, agar e amido. Esempi di polioli sono: eritritolo, sorbitolo, inositolo, alcol polivinilico. Esempi di sali igroscopici idrosolubili sono: solfato di calcio emidrato, che intrappola 1 mole di acqua per mole di sale; cloruro di calcio anidro, che intrappola fino a sei moli di acqua per mole di sale. Le sostanze come sopra possono essere impiegate nella fase fill lipofila singolarmente o sinergicamente in miscela tra loro.

Le capsule dell'invenzione sono di tipo gastrosolubile, ma possono essere ottenute anche in forma gastroresistente, quando è di interesse un rilascio del principio attivo a livello intestinale. In questo caso sulla superficie della capsula viene applicato un rivestimento gastroresistente ed enterosolubile, utilizzando le tecniche note nell'arte per conferire queste proprietà di solubilizzazione selettiva di forme farmaceutiche assunte per via orale.

Le sostanze scelte dal gruppo consistente di composti organici poliidrossilati solidi e sali igroscopici idrosolubili sono impiegate nella fase fill lipofila in quantità idonee a garantire la stabilizzazione

dell'aspirina contenuta in essa contro l'idrolisi. Questa quantità è determinabile da un esperto dell'arte per via sperimentale, tenendo conto della umidità residua presente nelle capsule, della natura della sostanza scelta dal gruppo consistente di composti organici poliidrossilati solidi e sali igroscopici idrosolubili e dalla quantità di aspirina utilizzata nella formulazione. In particolare, gli inventori della presente domanda hanno scoperto che le sostanze scelte da composti organici poliidrossilati solidi e sali igroscopici idrosolubili possono venire impiegate all'interno della fase oleosa preferibilmente in una quantità che va da 1 a 7, più preferibilmente da 1.5 a 6 equivalenti rispetto all'acqua teoricamente disponibile nell'intera capsula, stabilizzando cosi formulazioni in fase lipofila dell' aspirina. In genere le sostanze scelte da composti organici poliidrossilati solidi e sali igroscopici idrosolubili rappresentano da 10 a 70% in peso (p/p) della fase lipofila interna, di preferenza tra 20 e 50% p/p.

Come componenti della fase lipofila interna possono venire impiegati lipidi o olii farmaceuticamente accettabili di origine naturale o sintetica, oppure loro miscele. Ad esempio, possono venire impiegati miscele di acidi grassi in quanto tali oppure esterificati con glicerina o altro alcol biocompatibile. In particolare possono venire impiegati acidi grassi (o loro esteri) saturi, insaturi e/o polinsaturi, come presenti in alcuni olii vegetali o di pesce. E preferito impiegare acidi grassi (o loro esteri) insaturi o poliinsaturi della serie "omega-3" e "omega-6". E particolarmente preferito impiegare degli acidi grassi EPA (C20:5 ω-3)

e/o DHA (C22:6 ω-3), soprattutto i loro trigliceridi, oppure i loro esteri metilici o etilici.

Di seguito, senza intenti limitativi, si riportano una serie di esempi che meglio descrivono l'invenzione e il suo campo di applicazione.

ESEMPI

ESEMPIO 1 - Preparazione di capsule molli contenenti acido acetilsalicilico e trealosio diidrato in fill lipofilo.

a) Preparazione dell'impasto per l'involucro – 46,2L di acqua purificata sono addizionati con 17,2 Kg di glicerina anidra sotto agitazione. La soluzione viene successivamente riscaldata a 70°C e si aggiungono 36,6 Kg di gelatina, mantenendo la soluzione in agitazione per 30-60min. Si disaera successivamente la massa, applicando un vuoto progressivo fino a raggiungere 0,8-0,9 bar.
b) Preparazione del materiale di riempimento – Acido acetilsalicilico 1,0Kg; trealosio diidrato (British Sugar plc, Oundle Road – Peterborough, U.K.) 1,5Kg; Epax 5500 TG (miscela di trigliceridi contenenti 33% EPA and 22% DHA, Pronova Biocare) 1,5Kg; lecitina di soia 0,5Kg; cera d'api 0,2Kg; olio di cocco idrogenato 0,2Kg; olio di palma raffinato 0,1Kg; delta tocoferolo 10g.
c) Sono state preparate capsule di gelatina molli con formato 7,5 ovale, secondo il processo conosciuto come Rotary Die Process.

Le capsule ottenute presentano le seguenti caratteristiche:

- peso medio per capsula 639mg;
- umidità residua, secondo il metodo Karl Fisher, 5,3% p/p;
- contenuto in acido acetilsalicilico 88,6mg/capsula

- tempo di dissoluzione, misurato secondo il metodo della Farmacopea Europea: 15min.

ESEMPIO 2 - Preparazione di capsule molli contenenti acido acetilsalicilico e trealosio in fill lipofilo.

a) Preparazione dell'impasto per l'involucro – L'impasto per l'involucro è ottenuto come descritto nell'esempio 1.

b) Preparazione del materiale di riempimento – Acido acetilsalicilico 1Kg; trealosio (British Sugar plc, Oundle Road – Peterborough, U.K; il trealosio viene portato a peso costante per riscaldamento a 80°C sotto vuoto a 0,8 bar, perdita in peso circa 10% p/p) 1,3Kg; Epax 5500TG (miscela di trigliceridi contenenti 33% EPA and 22% DHA, Pronova Biocare) 1,7Kg; lecitina di soia 0,5Kg; cera d'api 0,2Kg; olio di cocco idrogenato 0,2Kg; olio di palma raffinato 0,1Kg; delta tocoferolo 10g.

c) Sono state preparate capsule di gelatina molli con formato 7,5 ovale, secondo il processo conosciuto come Rotary Die Process.

Le capsule ottenute presentano le seguenti caratteristiche:

- peso medio per capsula 645mg;
- umidità residua, secondo il metodo Karl Fisher, 5,2% p/p;
- contenuto in acido acetilsalicilico 89,8mg/capsula
- tempo di dissoluzione, misurato secondo il metodo della Farmacopea Europea: 15min.

ESEMPIO 3 - Preparazione di capsule molli contenenti acido acetilsalicilico e sorbitolo in fill lipofilo

a) Preparazione dell'impasto per l'involucro – 28L di acqua purificata sono addizionati con 9,1Kg di glicerina anidra sotto agitazione. La soluzione viene successivamente riscaldata a 70°C e si aggiungono 21,7Kg di gelatina, mantenendo la soluzione in agitazione per 30-60min. Si disaera successivamente la massa, applicando un vuoto progressivo fino a raggiungere 0,8-0,9 bar.
b) Preparazione del materiale di riempimento – Acido acetilsalicilico 1Kg; sorbitolo anidro 1,4 kg, Epax 5500TG (miscela di trigliceridi contenenti 33% EPA and 22% DHA, Pronova Biocare) 1,6Kg; lecitina di soia 0,5Kg; cera d'api 0,2Kg; olio di cocco idrogenato 0,2Kg; olio di palma raffinato 0,1Kg; delta tocoferolo 10g.
c) Sono state preparate capsule di gelatina molli con formato 7,5 ovale, secondo il processo conosciuto come Rotary Die Process.

Le capsule ottenute presentano le seguenti caratteristiche:

- peso medio per capsula 639mg;
- umidità residua, secondo il metodo Karl Fisher, 5,6% p/p;
- contenuto in acido acetilsalicilico 88,8mg/capsula
- tempo di dissoluzione, misurato secondo il metodo della Farmacopea Europea: 15min.

ESEMPIO 4 - Preparazione di capsule molli contenenti acido acetilsalicilico e condroitina in fill lipofilo.

a) Preparazione dell'impasto per l'involucro – L'impasto per l'involucro è ottenuto come descritto nell'esempio 4.

b) Preparazione del materiale di riempimento – Acido acetilsalicilico 1Kg; condroitina solfato (IBSA Lugano-CH) 1,8 Kg; Epax 5500TG (miscela di trigliceridi contenenti 33% EPA and 22% DHA, Pronova Biocare) 1,4Kg; lecitina di soia 0,5Kg; cera d'api 0,2Kg; olio di cocco idrogenato 0,1Kg; delta tocoferolo 10g.

c) Sono state preparate capsule di gelatina molli con formato 5 ovale secondo il processo conosciuto come Rotary Die Process.

Le capsule ottenute presentano le seguenti caratteristiche:

- peso medio per capsula 425mg;
- umidità residua, secondo il metodo Karl Fisher, 5,6% p/p;
- contenuto in acido acetilsalicilico 59,8mg/capsula
- tempo di dissoluzione, misurato secondo il metodo della Farmacopea Europea: 15min.

ESEMPIO 5 - Preparazione di capsule molli contenenti acido acetilsalicilico e carragenano in fill lipofilo.

a) Preparazione dell'impasto per l'involucro – L'impasto per l'involucro è ottenuto come descritto nell'esempio 1.

b) Preparazione del materiale di riempimento – acido acetilsalicilico 1Kg; carragenano (Hainan Kaiyang trade Co. LTD, E-mail kaiyangco@yahoo.com.cn) 1,7Kg; Epax 2050TG (miscela di trigliceridi contenenti 20% EPA and 50% DHA, Pronova Biocare) 1,5Kg; lecitina di soia 0,5Kg; cera d'api 0,2Kg; olio di palma raffinato 0,1Kg; delta tocoferolo 10g.

c) Sono state preparate capsule di gelatina molli con formato 5 ovale, secondo il processo conosciuto come Rotary Die Process.

Le capsule ottenute presentano le seguenti caratteristiche:

- peso medio per capsula 426mg;
- umidità residua, secondo il metodo Karl Fisher, 5,5% p/p;
- contenuto in acido acetilsalicilico 61,0mg/capsula
- tempo di dissoluzione, misurato secondo il metodo della Farmacopea Europea: 15min.

ESEMPIO 6 – Preparazione di capsule molli contenenti acido acetilsalicilico e cloruro di calcio anidro in fill lipofilo.

a) Preparazione dell'impasto per l'involucro – L'impasto per l'involucro è ottenuto come descritto nell'esempio 1.
b) Preparazione del materiale di riempimento – Acido acetilsalicilico 1Kg; cloruro di calcio anidro 1,8Kg; Epax 5500TG (miscela di trigliceridi contenenti 33% EPA and 22% DHA, Pronova Biocare) 1,5Kg; lecitina di soia 0,5Kg; cera d'api 0,1Kg; olio di cocco idrogenato 0,1Kg; delta tocoferolo 10g.
c) Sono state preparate capsule di gelatina molli con formato 5 ovale, secondo il processo conosciuto come Rotary Die Process.

Le capsule ottenute presentano le seguenti caratteristiche:

- peso medio per capsula 429mg;
- umidità residua, secondo il metodo Karl Fisher, 5,6% p/p;
- contenuto in acido acetilsalicilico 61,2mg/capsula
- tempo di dissoluzione, misurato secondo il metodo della Farmacopea Europea: 15min.

ESEMPIO 7 - Metodica analitica per la determinazione della stabilità dell'acido acetilsalicilico in capsule di gelatina molli.

La determinazione della stabilità dell'acido acetilsalicilico (ASA) nelle capsule ottenute secondo gli esempi da 1 a 6 è effettuata valutando la quantità di acido salicilico (SA) che si forma nel tempo e il corrispondente decremento di ASA.

1) Estrazione di ASA e SA dalle capsule - Il processo di estrazione è basato sulla ripartizione di ASA e SA tra una fase grassa (esteri degli acidi omega-3 presenti in ASA softgels) ed una fase acquosa. Per garantire una totale separazione, il volume della fase acquosa è circa 5.000 volte maggiore di quello della fase grassa. La conseguente diluizione di ASA e SA non costituisce un problema sul piano analitico, per il forte assorbimento nell'ultravioletto (λ_{max} di ASA = 236nm; λ_{max} di SA = 241nm) dei due composti che a queste lunghezze d'onda hanno i seguenti valori di ε_{mM} ($mM^{-1}cm^{-1}$): $ASA_{\varepsilon mM}$ 236nm = 4.4; $SA_{\varepsilon mM}$ 236nm = 6.1; $ASA_{\varepsilon mM}$ 241nm = 2.7; $SA_{\varepsilon mM}$ 241nm = 5.7). In via preliminare è stata effettuata una sperimentazione su un campione puro di ASA, per vedere se le procedure estrattive determinassero condizioni di idrolisi del prodotto. Nelle condizioni messe a punto non si è evidenziata alcuna degradazione di ASA. Di seguito si riportano le varie fase del processo di estrazione di ASA e SA dalle capsule di gelatina molli:

- la capsula è omogeneizzata (Omogeneizzatore: DIAX 900, Heidolph; velocità: 18.000giri/min; diametro asta: 25mm) per 1h in H_2O (1L H_2O/100mg di ASA) tenendo il campione a 0°C in bagno

di acqua e ghiaccio;

- la risultante emulsione è centrifugata a 1.800xg per 30' alla temperatura di 4°C, per separare la fase acquosa dall'olio contenuto nella capsula;
- la soluzione acquosa limpida, entro 2h dal suo ottenimento, è analizzata mediante HPLC, per la determinazione quantitativa di ASA e SA. Tutti i campioni preparati sono mantenuti a 4°C.

2) Separazione cromatografica ASA/SA e analisi quantitativa - La fase acquosa è analizzata mediante cromatografia (HPLC, P580 DIONEX) a fase inversa, per la separazione e la determinazione quantitativa di ASA e SA. Il sistema cromatografico impiegato è: colonna C18, 5µm, 120 Å, 4,6 x 250 mm; eluente 60%v/v (CH_3COOH 5% p/p in H_2O), 40%v/v CH_3OH, pH 2,65; eluizione isocratica; flusso 0,5mL/min; rivelatore spettrofotometro UV-VIS; acquisizione a 236 e 241nm. In queste condizioni cromatografiche ASA presenta un tempo di ritenzione di 18min e SA di 32,5min.

ESEMPIO 8 - Stabilità dell'acido acetilsalicilico in capsule di gelatina molle contenenti nella fase fill lipofila una delle sostanze secondo l'invenzione..

Le capsule, ottenute secondo gli esempi da 1 a 6, sono confezionate in blister e mantenute a 30°C in atmosfera ad umidità controllata. Nel tempo le capsule sono analizzate secondo le procedute descritte nell'esempio 7.

Nella tabella sono riportate le risultanze sperimentali delle capsule ottenute secondo gli esempi da 1 a 6, in confronto con un campione di

controllo costituito da un lotto di capsule preparate secondo l'esempio 1, ma senza aggiungere nel fill lipofilo una sostanza secondo l'invenzione (trealosio). Le analisi sono effettuate in triplicato, utilizzando 5 capsule per ogni analisi. Dato uguale a 100 il totale dei mg di ASA e SA, calcolati sulla base delle aree dei due picchi cromatografici e delle curve di taratura dei due composti, la percentuale di SA è una misura della instabilità di ASA nel microambiente della capsula.

esempio	aggiunta	% di SA				
		t = 0	2 mesi	4 mesi	8 mesi	12 mesi
controllo	nessuna	1,91 ± 0,15	6,70 ± 0,17	11,83 ± 1,05	20,60 ± 1,26	31,82 ± 1,55
1	trealosio id.	1,25 ± 0,09	1,76 ± 0,20	2,67 ± 0,19	4,39 ± 0,20	5,81 ± 0,30
2	trealosio	1,23 ± 0,18	1,66 ± 0,14	2,00 ± 0,21	2,94 ± 0,19	3,37 ± 0,22
3	sorbitolo	0,93 ± 0,07	1,85 ± 0,16	2,59 ± 0,16	3,92 ± 027	5,34 ± 0,19
4	condroitina solfato	1,06 ± 0,11	1,60 ± 0,11	2,03 ± 0,20	2,74 ± 0,19	3,10 ± 0,31
5	carragenano	1,13 ± 0,20	1,46 ± 0,13	2,00 ± 0,19	3,01 ± 0,26	3,01 ± 0,26
6	solfato emidrato	O,98 ± 0,15	1,21 ± 0,16	2,07 ± 0,14	2,99 ± 0,17	3,29 ± 0,24

Come si può rilevare dai dati della tabella, una capsula di gelatina molle convenzionale (il controllo), priva delle sostanze secondo l'invenzione qui descritte, non è idonea per l'impiego farmaceutico, per la eccessiva degradazione di ASA. La presenza, invece di sostanze scelte da composti organici poliidrossilati solidi e sali igroscopici idrosolubili (trealosio, ciclodestrine, sorbitolo, condroitina solfato, carragenano, calciocloruro anidro) determina una importante riduzione del processo idrolitico dell'acido acetilsalicilico presente nel fill lipofilo interno, che rende le nuove capsule di gelatina molli comprendenti aspirina qui descritte idonee all'impiego in campo farmaceutico.

RIVENDICAZIONI

1. Capsula di gelatina molle comprendente un involucro di materiale gelatinoso, detto involucro essendo in diretto contatto con una fase lipofila, liquida o pastosa, presente all'interno della capsula, in cui la fase lipofila comprende aspirina, caratterizzata dal fatto che la fase lipofila interna comprende inoltre sostanze scelte dal gruppo consistente di composti organici poliidrossilati solidi e sali igroscopici idrosolubili farmaceuticamente accettabili.
2. Capsula secondo la rivendicazione 1 in cui le sostanze scelte dal gruppo consistente di composti organici poliidrossilati solidi e sali igroscopici idrosolubili sono scelti dal gruppo consistente di zuccheri, polisaccaridi, polioli e sali inorganici.
3. Capsula secondo la rivendicazione 2, in cui i i composti organici poliidrossilati solidi sono scelti dal gruppo consistente di maltosio, trealosio, condroitina solfato, acido ialuronico, gomma di guar, carragenani, chitosano, alginato, agar, amido, eritritolo, sorbitolo, inositolo, e alcol polivinilico ed i sali inorganici sono scelti dal gruppo conistente di cloruro di calcio anidro e solfato di calcio emidrato.
4. Capsule secondo le rivendicazioni da 1 a 3, in cui la quantità di sostanze scelte dal gruppo consistente di composti organici poliidrossilati solidi e sali igroscopici idrosolubili rappresenta da 10 a 70% in peso della fase lipofila interna.
5. Capsule secondo la rivendicazione 4, in cui la quantità di sostanze scelte dal gruppo consistente di composti organici poliidrossilati

solidi e sali igroscopici idrosolubili rappresenta da 20 a 50% in peso della fase lipofila interna.

6. Capsula secondo una o più delle rivendicazioni antecedenti, in cui l'aspirina è presente sotto forma di un suo sale.
7. Capsula secondo la rivendicazione 6, in cui l'acido acetilsalicilico o un suo sale è presente nella fase lipofila interna in quantità da 1 a 400mg.
8. Capsula secondo la rivendicazione 7, in cui l'acido acetilsalicilico o un suo sale è presente nella fase lipofila interna in quantità da 40 a 150mg.
9. Capsula secondo una o più delle rivendicazioni antecedenti, in cui la fase lipofila interna comprende miscele di acidi grassi poliinsaturi o loro esteri con un alcool biocompatibile.
10. Capsula secondo la rivendicazione 9 in cui gli acidi grassi poliinsaturi appartengono alle serie omega 3 o omega 6, oppure omega 3 e omega 6.
11. Capsula secondo le rivendicazioni 9 e 10, in cui nella fase lipofila interna sono presenti composti con attività antiossidante per prevenire la perossidazione dei lipidi insaturi.
12. Capsula secondo una o più delle rivendicazioni antecedenti in cui l'involucro è rivestito con un materiale gastroresistente e enterosolubile.
13. Uso delle capsule secondo le rivendicazioni precedenti, per il trattamento delle cardiopatie, delle patologie reumatiche e degli stati febbrili.

WEI/lm

Milano, li 6 dicembre 2006

IBSA Institut Biochimique S.A.

Il Mandatario

Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.