



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101990900129508
Data Deposito	04/07/1990
Data Pubblicazione	04/01/1992

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		

Titolo

COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE PER LA SOMMINISTRAZIONE RETTALE DI CALCITONINA

Stampa

Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

3224 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

FM/rt "COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE PER LA SOMMINISTRAZIONE RETTALE
DI CALCITONINA"

a nome: ESSETI S.A.S. LABORATORIO CHIMICO FARMACO BIOLOGICO
DI A. IEVOLI & C.

* * *

La presente invenzione ha per oggetto composizioni farmaceutiche adatte alla somministrazione rettale contenenti come principio attivo una calcitonina.

Le calcitonine sono oggi giorno largamente impiegate per il trattamento del morbo di Paget, dell'ipercalcemia e della osteoporosi.

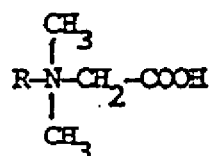
Una caratteristica svantaggiosa delle calcitonine, che ne limita l'ambito di applicazione, è costituita dalla loro struttura polipeptidica a lunga catena che le rende facilmente suscettibili alla degradazione, in condizioni di conservazione o di somministrazione non appropriate. Inoltre le calcitonine devono essere preservate dalla contaminazione da parte di microbi o altri organismi o sostanze presenti nell'ambiente esterno come pure nella mucosa nasale e rettale, in caso di somministrazione intranasale o rettale, rispettivamente.

In particolare, la somministrazione rettale ha recentemente suscitato grande interesse in quanto offre un maggiore grado di praticità e di accettabilità da parte del paziente rispetto alla via parenterale, notoriamente dolorosa.

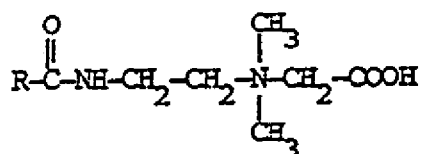
Le formulazioni rettali finora note descritte ad esempio in EP-A-308725, DE-A-3830245 o NL-A-8600299 non risolvono il problema della de-

gradazione batterica e enzimatica del principio attivo che può aver luogo durante la lavorazione, la conservazione o all'atto della somministrazione della formulazione.

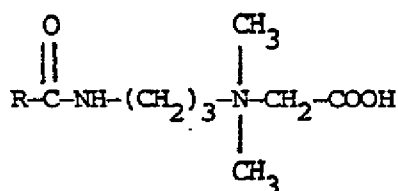
Si è ora trovato che è possibile ottenere composizioni farmaceutiche a base di calcitonina per somministrazione rettale stabili nel tempo impiegando un derivato a lunga catena di aminoacidi N-sostituiti o una miscela di essi. Più particolarmente, i derivati a lunga catena di aminoacidi N-sostituiti hanno le seguenti formule di struttura:



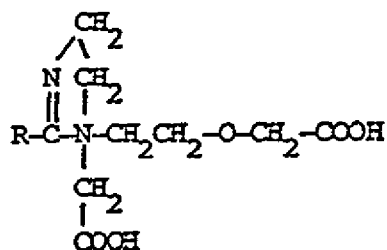
alchil-betaina



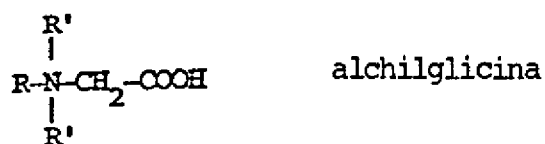
alchil-ammino-betaina



alchilamidopropilbetaina



alchilimidazolidina carbossilato



dove R è un residuo grasso e R' è un residuo grasso a basso peso molecolare.

Questi derivati, largamente noti nella pratica farmaceutica come detergenti e disinfettanti per uso esterno, hanno sorprendentemente dimostrato la capacità di impedire la degradazione della calcitonina ad opera di enzimi proteolitici.

Pertanto, la presente invenzione ha per oggetto composizioni farmaceutiche stabili a base di calcitonina per somministrazione rettale, comprendenti:

una calcitonina,

un derivato a catena lunga di aminoacidi N-sostituiti,

conservanti (metil o propil p-ossibenzoati, cetrimide bromuro, cetilpiridinio cloruro, benzetonio cloruro)

un diluente o veicolo adatto per la somministrazione rettale.

Nella presente invenzione con il termine "calcitonina" si intendono le calcitonine naturali o sintetiche o analoghi polipeptidi farmaceuticamente attivi.

Sono particolarmente preferite le calcitonine di salmone, di anguilla, di maiale e umana e l'elcatonina, tutte commercialmente disponibili e descritte per le loro proprietà farmacologiche.

La quantità di calcitonina presente nella composizione dell'invenzione dipenderà dal tipo di calcitonina scelta, dalla gravità

della malattia da trattare e dalla frequenza di somministrazione che si desidera effettuare.

Le formulazioni dell'invenzione sono preferibilmente in forma di supposte, e possono essere preparate ricorrendo a tecniche ed eccipienti convenzionali.

Il derivato a lunga catena di amminoacidi N-sostituiti può essere contenuto nella quantità da 0,01 a 100 mg per g di massa di supposta.

Il metil-p-ossibenzoato può essere contenuto nella quantità da 0,3 a 0,2 mg per g di supposta mentre i composti di ammonio quaternario possono essere contenuti in ragione di 0,01-0,1 mg/g di supposta.

La massa della supposta è tipicamente costituita da veicoli idrosolubili quali i polietilenglicole a vario peso molecolare medio (1.000, 1.500, 4.000, 6.000, 12.000, 13.000) eventualmente in miscela fra loro ed eventualmente addizionati di diluenti quali acqua o polietilenglicol 200-400, di agenti ispessenti quali derivati di cellulosa, acido alginico, polivinilpirrolidone, acidi poliacrilici e loro sali, etc..

Le formulazioni potranno eventualmente contenere anche lubrificanti (stearato di magnesio) e agenti tamponanti tali da fornire un pH di circa 4.

Come agente tamponante è particolarmente indicata la miscela acido borico/tetraborato di sodio in concentrazione compresa tra 0,2 e 5%.

Le formulazioni dell'invenzione possono anche essere in forma di microenema o di capsule di gelatina molle, aventi in generale un contenuto di volume compreso fra 0,5 e 3,0 ml, nel caso delle capsule, e tra 3 e 10 ml nel caso di microenema, preparabili secondo le normali

tecniche di fabbricazione nel campo farmaceutico.

Nel caso delle capsule rettali il veicolante opportuno è costituito da una miscela di polietilenglicole a basso peso molecolare (200-600) in modo da essere fluido a temperatura ambiente, in quantità in peso superiore al 70%; la Calcitonina è solubilizzata in piccole quantità di acqua tamponata a pH 4 (preferibilmente è utilizzata la miscela acido borico/tetraborato Na) mentre il derivato a lunga catena di aminoacidi N-sostituito che agisce da stabilizzante alla contaminazione microbica è contenuto nella quantità da 0,01 a 100 mg/g di massa di supposta. Può inoltre essere presente glicerina in concentrazione inferiore al 15%.

La calcitonina varia da 50-1000 U.I. per supposta e può essere scelta tra quelle naturali o sintetiche, come quelle di salmone (SCT), di maiale e di anguilla (ECT).

Le composizioni secondo l'invenzione sono risultate stabili nei confronti della contaminazione microbica da parte di microorganismi quali E.coli, Pseud.aeruginosa, Staph.aureus, e di miceti quali Candida albicans e Aspergillus niger.

Nelle prove di stabilità il principio attivo si è dimostrato stabile dopo due anni di conservazione a temperatura di 27°C, sotto atmosfera di azoto, in valve costituite da PVC o alluminio.

Nelle prove di stabilità nei confronti di 5 Unità di pancreatina per g di supposta, le composizioni secondo l'invenzione sono mantenute stabili per un periodo di conservazione di 60 giorni a temperatura ambiente, mentre composizioni non standard conservate per lo stesso periodo nelle stesse condizioni perdevano circa l'80% di attività biolo-

gica.

Il trattamento appropriato comprende la somministrazione di dosi comprese fra circa 50 e circa 1000 unità, la frequenza variante da una volta al giorno a 3 volte alla settimana.

Tali dosi possono essere somministrate in più volte, per esempio in 2 o 4 applicazioni al giorno, in tal caso la dose unitaria preferita e compresa fra 50 e 100 unità.

La formulazione della presente invenzione viene quindi utilizzata per la preparazione di supposte avente un contenuto in peso tra 0,5 a 2,5 g.

Nelle prove cliniche le composizioni secondo l'invenzione non hanno provocato fenomeni sgradevoli.

Nelle prove di biodisponibilità effettuate somministrando per via rettale a scimmie Resus 200 unità di calcitonina, si sono evidenziati valori di livelli ematici superiori di circa il 50% ad una composizione di controllo, priva di derivati a lunga catena di aminoacidi N-sostituiti.

Gli esempi che seguono illustrano ulteriormente la presente invenzione.

ESEMPIO 1

Composizione contenente calcitonina sintetica di salmone

Calcitonina sintetica di salmone	200 Unità
Polietilenglicole 200	10 mg
Soluzioni acquose al 30% dialchilbetaina	6 mg
Polietilenglicole 6000	800 mg

Miscela tetraborato di sodio-acido borico	100 mg
Benzetonio cloruro	0,05 mg
Polietilenglicole 12000	83,95 mg

Si miscela la calcitonina con il polietilenglicole 200. Alla soluzione si aggiungono polietilenglicole 6000, la miscela di tetraborato di sodio e acido borico, una soluzione acquosa al 30% di alchilbetaina, benzetonio cloruro e polietilenglicole 12000. La miscela si trasferisce alla comprimitrice per preparare supposte da 1 g.

ESEMPIO 2

Composizioni contenenti calcitonina sintetica di salmone

Calcitonina sintetica di salmone	250 Unità
Soluzioni acquose al 30% dialchilamminobetaine	10 mg
Miscela tetraborato di sodio-acido borico	350 mg
Cetilpiridinio cloruro	0,10 mg
Polivinilpirrolidone	100 mg
Polietilenglicole 200	100 mg
Polietilenglicole 6000	850 mg
Polietilenglicole 12000	74,9 mg

Il procedimento di preparazione è analogo a quello descritto nell'esempio 1

ESEMPIO 3

Composizioni contenenti calcitonina sintetica di salmone

Calcitonina sintetica di salmone	250 Unità
Soluzione acquosa al 30% dialchilammidobetaina	10 mg
Soluzione acquosa al 30% di alchilglicina	10 mg

Miscela di sodio tetraborato-acido borico	400 mg
Sodio carbossimetilcellulosa	30 mg
Cetrimide bromuro	0,10 mg
Polietylenglicole 400	100 mg
Polietylenglicole 4000	150 mg
Polietylenglicole 12000	390 mg
Acido stearico	10 mg

Il procedimento di preparazione è analogo a quello descritto nell'esempio 1.

ESEMPIO 4

Capsule rettali di gelatina molle fornita dalla ditta Pharmagel, vengono riempite con la seguente formulazione, espressa in termini di unità di dosaggio:

SCT	100 U.I.
Glicerina	25 mg
PEG 200	200 mg
PEG 400	400 mg
Soluzione acquosa al 30% di alchilamminodopropiloetaina	10 mg
Tampone borato pH 4,20	50 mg

Le capsule così preparate vengono somministrate ad un gruppo di 5 volontari sani e si esegue a 30, 60 e 120' dalla somministrazione il dosaggio RIA della SCT ematica. Ad un altro gruppo di 5 volontari sani utilizzati per confronto viene somministrata per I.M. una dose equivalente (100 U.I.).

Anche in questo caso viene effettuato a 30, 60 e 120' dalla somministrazione il dosaggio RIA della SCT ematica.

I risultati vengono mediati e riportati in tabella A.

TABELLA A

VIA DI SOMMINISTRAZIONE	SCT EMATICA (mg/ml)		
	30'	60'	120'
Rettale	315	300	296
I.M.	345	353	316

ESEMPIO 5

SCT	200 U.I.
Glicerina	25 mg
PEG 400	500 mg
Soluzione acquosa di alchilimidazolincarbossilato	50 mg
Tampone borato a pH 4,25	50 mg

Queste capsule vengono somministrate ad un gruppo di 5 volontari sani e a 0, 15, 30, 60, 120'e 180' dalla somministrazione viene effettuata la misura della calcemia. Ad un altro gruppo di 5 volontari sani, utilizzato per confronto, viene invece somministrata per via I.M. una dose equivalente (100 U.I.).

Anche in questo caso viene effettuato a 0, 15, 30. 60, 120 e 180' dalla somministrazione il dosaggio del calcio ematico.

I risultati mediati sono riportati nella tabella B.

TABELLA B

VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DOSAGGIO CALCIO EMATICO (mg/ml)					
	0'	15'	30'	60'	120'	180'
Rettale	9,00	8,92	8,63	8,64	8,63	8,75
I.M.	8,96	8,76	8,60	8,32	8,47	8,78

ESEMPIO 6

L'esempio è riferito a formulazione contenente Calcitonina sintetica di salmone (SCT) somministrabile per via rettale sotto forma di microenema (1000 microenema).

SCT	100.000 U.I.
Glicerina	125 g
PEG 200	1.200 g
PEG 400	2.400 g
Soluzione acquosa al 30%	
di alchilammidopropilbetaina	52 g
Tampone borato pH 4,20	255 g

RIVENDICAZIONI

1. Composizioni farmaceutiche stabili a base di calcitonine naturali o di sintesi, per la somministrazione per via rettale, caratterizzate dal fatto di contenere come stabilizzante un derivato a catena lunga di aminoacidi N-sostituiti o miscele di essi.
2. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che il derivato a catena lunga di aminoacidi N-sostituiti è scelto fra i composti di formula:

TABELLA B

VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DOSAGGIO CALCIO EMATICO (mg/ml)					
	0'	15'	30'	60'	120'	180'
Rettale	9,00	8,92	8,63	8,64	8,63	8,75
I.M.	8,96	8,76	8,60	8,32	8,47	8,78

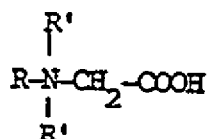
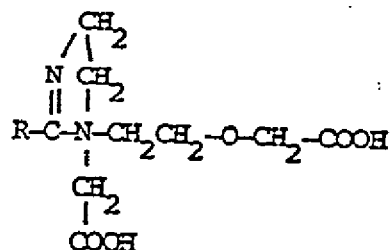
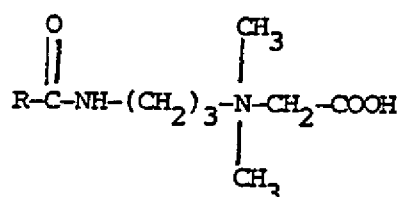
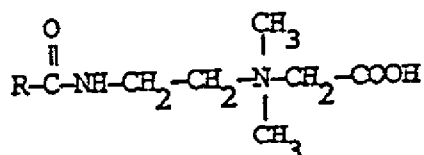
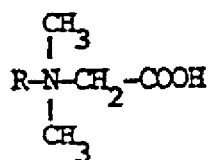
ESEMPIO 6

L'esempio è riferito a formulazione contenente Calcitonina sintetica di salmone (SCT) somministrabile per via rettale sotto forma di microenema (1000 microenema).

SCT	100.000 U.I.
Glicerina	125 g
PEG 200	1.200 g
PEG 400	2.400 g
Soluzione acquosa al 30%	
di alchilammidopropilbetaina	52 g
Tampone borato pH 4,20	255 g

RIVENDICAZIONI

1. Composizioni farmaceutiche stabili a base di calcitonine naturali o di sintesi, per la somministrazione per via rettale, caratterizzate dal fatto di contenere come stabilizzante un derivato a catena lunga di aminoacidi N-sostituiti o miscele di essi.
2. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che il derivato a catena lunga di aminoacidi N-sostituiti è scelto fra i composti di formula:



dove R è un residuo grasso e R' è un residuo grasso a basso peso molecolare.

3. Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti, caratterizzate dal fatto che il derivato a catena lunga di aminoacidi N-sostituiti è presente in concentrazione da 0,01 a 100 mg per g di formulazione.

4. Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni precedenti, ca-

rattezzate dal fatto che la calcitonina è scelta nel gruppo comprendente calcitonina di salmone, calcitonina di anguilla, calcitonina di maiale, calcitonina umana ed elcatonina.

5. Composizioni farmaceutiche secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, sotto forma di supposte a base di veicoli idrosolubili.

6. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 5 caratterizzate dal fatto che il veicolo idrosolubile è costituito da polietilenglicoli eventualmente addizionati di acqua.

7. Composizioni farmaceutiche stabili a base di calcitonine naturali o di sintesi per la somministrazione per via rettale, sotto forma di capsule gelatinose o microenema miscelate con uno stabilizzante contenente un derivato a catena lunga di aminoacidi N-sostituiti o miscele di esse, in un veicolo liquido costituito da:

a. un polietilenglicole (PEG) o miscela di essi a diverso peso molecolare, aventi consistenza fluida a temperatura ambiente, in quantità di peso superiore al 70% del peso totale della formulazione;

b. un tampone acquoso fisiologicamente accettabile, pH intorno a 4,0, in quantità di peso inferiore al 15% del peso totale della formulazione (preferibilmente un tampone borato/tetraborato sodico);

c. un alcool a tre atomi di carbonio e con tre gruppi ossidrilici (glicerolo) in concentrazione inferiore al 15% del peso totale della formulazione.

8. Composizioni farmaceutiche secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzate dal fatto di contenere calcitonina in quan-

tità compresa tra 50 e 1000 U.I.

Milano, 4 luglio 1990

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

MBianchetti

