



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101994900368695
Data Deposito	20/05/1994
Data Pubblicazione	20/11/1995

Priorità	9306430
Nazione Priorità	FR
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

MICRO-GRANULI OTTENUTI TRAMITE ESTRUSIONE-SFERONIZZAZIONE CONTENENTI UNA CICLODESTRINA.

Descrizione a corredo di una domanda di brevetto per
Invenzione dal titolo: Micro-granuli ottenuti tramite
estrusione-sferonizzazione contenenti una
ciclodestrina.

A nome: ROQUETTE FRERES Société Anonyme

di nazionalità francese

con sede in: 62136 LESTREM (FRANCE)

Inventori designati: 1) GIORDANO Ferdinando - TORRE
D'ISOLA PV 2) GAZZANIGA Andrea - SANTA GIULIETTA PV
3) FOSSATI Ernesto - NOVI LIGURE AL 4) LEFEVRE
Philippe - MERVILLE (FRANCE).

Depositata il 20 MAGGIO 1994

N. TO 94A000400

DESCRIZIONE

La presente invenzione ha per oggetto dei micro-
granuli ottenuti tramite estrusione-sferonizzazione e
di cui l'eccipiente è costituito da almeno una
ciclodestrina.

E' ugualmente mirata all'utilizzazione di questi
micro-granuli nei campi della farmacia, della sanità
degli animali e dell'agrochimica, così come al
procedimento per l'ottenimento di questi micro-
granuli. L'invenzione concerne ugualmente
l'utilizzazione di una ciclodestrina come eccipiente
per la fabbricazione di micro-granuli tramite
estrusione-sferonizzazione.



La tecnica di estrusione-sferonizzazione è l'associazione di una tecnica di agglomerazione, l'estrusione, e di una tecnica di formazione, la sferonizzazione, che permette di ottenere delle particelle solide sferiche presentanti numerosi vantaggi: presentazione piacevole, facile smaltimento, possibilità di incorporare delle quantità considerevoli di principi attivi, rivestimento perfetto e uniforme, facile riempimento delle capsule, etc..

L'operazione di estrusione consiste nel preformare una massa umida forzandola attraverso ad una filiera in modo da ottenere degli agglomerati di materia sotto forma di filamenti più o meno lunghi di diametro differente (estrusi). Questi vengono in seguito sottoposti all'operazione di sferonizzazione, effettuata tramite centrifugazione specifica in uno sferonizzatore, cosa che permette di arrotondare i frammenti di filamento allo scopo di ottenere degli sferoidi di superficie omogenea e di grandezza uniforme. Questi sferoidi, o micro-granuli sferici, costituiscono una forma originale che presenta numerosi vantaggi, in particolare per l'industria farmaceutica, campo nel quale sono stati utilizzati principalmente fino ad oggi. Si può citare in

particolare il loro interesse nelle forme orali a liberazione controllata, come ad esempio le capsule, che sono la forma secca più diffusa dopo le compresse.

Le esigenze della tecnica, in particolare nel campo farmaceutico, impongono che questi micro-granuli presentino delle eccellenti caratteristiche fisiche, in particolare per quello che concerne il loro aspetto, la loro ripartizione granulometrica, la loro resistenza all'abrasione e le loro proprietà di smaltimento.

Gli eccipienti più utilizzati oggi giorno nella tecnica di estrusione-sferonizzazione sono costituiti da mescole a base di cellulosa micro-cristallina e di lattosio.

E' ben noto all'uomo del mestiere che la cellulosa micro-cristallina costituisce un eccipiente di prim'ordine per queste tecniche in conseguenza della sua grande porosità superficiale e del suo carattere fortemente capillare, che contribuiscono all'ottenimento di micro-granuli sferoidali che presentano delle resistenze all'usura e allo schiacciamento elevate.

Queste proprietà particolarmente ricercate per i micro-granuli sono tanto più marcate, quando la cellulosa micro-cristallina viene utilizzata con

concentrazioni elevate che possono superare il 30% in peso dei micro-granuli.

Per altro, come lo indica un gran numero di studi, l'aumento della concentrazione della cellulosa micro-cristallina nei micro-granuli accresce proporzionalmente la disponibilità dei principi attivi contenuti in questi ultimi. Questo aumento resta tuttavia, in alcuni casi, insufficiente in conseguenza della natura poco solubile della cellulosa micro-cristallina.

In altri casi, questo aumento della disponibilità degli attivi costituisce un inconveniente, che rende necessario procedere a delle operazioni supplementari di rivestimento di questi micro-granuli con l'aiuto di differenti coadiuvanti a base di cere naturali, di polimeri sintetici o ancora di derivati lipidici. Tuttavia, tali operazioni generano un sovracosto rendendo queste tecniche di estrusione-sferonizzazione inapplicabili a certi campi.

Al giorno d'oggi, è dunque sempre più ricercato il poter disporre di micro-granuli contenenti dei principi attivi la cui disponibilità verrà regolata in funzione del momento nel quale questi principi attivi dovranno essere resi accessibili, vale a dire istantaneamente, progressivamente o tardivamente. Ciò

è notoriamente il caso nel campo delle industrie farmaceutiche o agrochimiche.

D'altra parte, è richiesto dall'uomo del mestiere per delle ragioni evidenti di resa, dei mezzi che permettono di vincolare questi principi attivi a dei tenori elevati.

Infine, le tecniche di estrusione-sferonizzazione sono particolarmente considerate per la fabbricazione di micro-granuli indirizzati a servire da vettori per dei principi attivi la cui messa in opera è delicata. Si tratta molto generalmente di principi attivi onerosi. E' dunque importante che a mezzo di tali tecniche, si possa assicurare che la perdita di principi attivi sia ridotta.

Ne deriva da ciò che precede che esisteva un bisogno reale di mettere a disposizione delle industrie farmaceutiche, della sanità animale ed agrochimica, un eccipiente di estrusione-sferonizzazione che permettesse di ottenere dei micro-granuli sferici resistenti all'usura ed allo schiacciamento e che rendessero possibile incorporare grandi quantità di principi attivi a liberazione controllata.

L'invenzione ha dunque per scopo di sopperire agli inconvenienti dell'arte anteriore e di fornire

dei mezzi atti a rendere la tecnica di estrusione-sferonizzazione applicabile ad un più gran numero di attivi e rispondente a diverse esigenze della pratica.

E la società richiedente ha avuto il merito di trovare che questo scopo era raggiunto nel momento in cui si ricorre nella tecnica di estrusione-sferolizzazione per quanto riguarda l'eccipiente, ad una composizione a base di almeno una coclodestrina.

La società richiedente ha notoriamente constatato che in modo sorprendente ed inatteso i micro-granuli ottenuti tramite estrusione-sferonizzazione secondo l'invenzione presentano tra l'altro come vantaggio la possibilità di incorporare delle grandi quantità di attivi in vista di una liberazione controllata.

Senza voler essere legati da una qualsiasi teoria, sembra che l'originalità dell'invenzione sia dovuta al fatto che non solamente la ciclodestrina è adatta a sostituirsi, in quanto eccipiente, agli zuccheri o derivati convenzionalmente utilizzati come ad esempio il lattosio, il mannitolo o ancora a tutte o a parte delle cellulose micro-cristalline, ma ugualmente al fatto che la ciclodestrina conserva la sua attitudine a formare dei composti d'inclusione con i principi attivi.

Per tanto, secondo una prima forma di realizzazione vantaggiosa dell'invenzione, la ciclodestrina sarà utilizzata come sostituto totale o parziale della cellulosa micro-cristallina, conferendo ai micro-granuli ottenuti tramite estrusione-sferonizzazione, una velocità di dissoluzione superiore a quella dei micro-granuli secondo la tecnica anteriore, cosa che porterà, nella misura in cui un attivo sarà stato messo in opera, ad una biodisponibilità immediata di quest'ultimo.

Secondo un'altra forma di realizzazione vantaggiosa dell'invenzione, la formazione di composti d'inclusione di principi attivi con la ciclodestrina, realizzata durante l'impastatura degli ingredienti che precedono la tappa di estrusione, conferirà ai micro-granuli così ottenuti un'attitudine a liberare immediatamente il composto d'inclusione, ma evitando qualsiasi liberazione anticipata del principio attivo.

Per altro, le proprietà complessanti della ciclodestrina utilizzata in quanto eccipiente possono permettere di formulare, secondo questa tecnica di estrusione-sferonizzazione, dei principi attivi che non erano utilizzabili fino ad ora. In effetti, il ruolo solubilizzante e/o stabilizzante della ciclodestrina rende possibile l'utilizzazione di

principi attivi insolubili o poco solubili nell'acqua o incompatibili con gli eccipienti abituali, grazie alla formazione di composti d'inclusione. Permette ancora di associare assieme nei medesimi micro-granuli degli attivi incompatibili tra di loro.

Nel quadro dell'invenzione, si intende con il termine "ciclodestrina", l'alpha-, la beta-, o la gamma-ciclodestrina o loro composti, così come i derivati di queste ciclodestrine. Si può ricordare che l'alpha-, la beta- e la gamma-ciclodestrina sono dei macro-cicli contenenti rispettivamente 6, 7 e 8 motivi glucosidici. Il termine "derivato" deve essere compreso come comprendente ogni macro-ciclo quale viene d'essere definito, nel quale l'una almeno delle funzioni alcoliche di un motivo glucosidico costituente è sostituita, da un raggruppamento od una molecola che possono essere di taglia e di funzionalità molto diverse, come ad esempio un raggruppamento alchile o idrossialchile e segnatamente un raggruppamento etile, dimetile o idrossipropile. Il termine "derivato" ingloba anche i polimeri di ciclodestrine ottenuti ad esempio tramite reazione di ciclodestrine con dei reattivi polifunzionali.

Di preferenza, si utilizza, nel quadro dell'invenzione, almeno una ciclodestrina scelta nel

gruppo costituito dall'alpha-ciclodestrina, la beta-ciclodestrina o la gamma-ciclodestrina, idrossipropil-beta-ciclodestrina, la dimetil-beta-ciclodestrina o l'etil-beta-ciclodestrina. La messa in opera di beta-ciclodestrina sembra particolarmente vantaggiosa.

I micro-granuli secondo l'invenzione contengono tra 1 e 98%, e di preferenza tra 10 e 90% in peso di ciclodestrina o di composti di inclusione.

I principi attivi atti ad essere messi in opera nel quadro dell'invenzione sono scelti tra tutti i tipi di principi attivi e segnatamente tra i principi attivi farmaceutici, per la sanità animale o ancora agrochimici.

Tra gli attivi farmaceutici si possono citare gli anti infiammatori (quali ad esempio il chetoprofene, il naproxene, il piroxicam, la prednisolone, il cortisone), gli analgesici (quale ad esempio il paracetamolo), gli antibiotici, gli anestetici, gli antimicrobici, gli antiparassitari, gli antiparkinson, gli antidepressivi, i sedativi, gli ormoni, i contraccettivi, gli ipoglicemici, gli antineoplasici, etc...

Tra i principi attivi per la sanità animale, si possono citare i fattori di crescita, le vitamine, gli oligo elementi, il sorbitolo, gli zuccheri, i

pigmenti, gli enzimi, etc...

Tra i principi attivi fitosanitari, si possono citare i fertilizzanti, i pesticidi, gli erbicidi, etc...

Generalmente, si utilizzerà in seno a detti micro-granuli, un rapporto ponderale tra ciclodestrina e principi attivi compreso tra 1/1 e 10/1, di preferenza compreso tra 2/1 e 9/1 e ancor più preferibilmente compreso tra 4/1 e 8/1.

La presenza caratteristica di ciclodestrina in seno ai micro-granuli non impedisce in nessun modo che questi possano essere coadiuvati a mezzo di prodotti abitualmente utilizzati in questa tecnica di estrusione-sferonizzazione tali quali segnatamente degli eccipienti del tipo cellulosa micro-cristallina, lattosio o altri, degli agenti lubrificanti, degli agenti disintegranti o ancora degli agenti anti aderenti.

In particolare, può essere vantaggioso associare alla ciclodestrina, per la preparazione di micro-granuli conformi all'invenzione, una quantità appropriata di una cellulosa micro-cristallina in vista di accrescere sensibilmente le proprietà fisico-meccaniche di detti micro-granuli. In questo caso, il rapporto ponderale ciclodestrina-cellulosa è compreso

tra 0,1 e 10, di preferenza tra 0,5 e 8.

A questo titolo, un vantaggio particolare dell'invenzione risiede nel fatto che a proprietà fisico-meccaniche identiche, i micro-granuli ottenuti con l'impiego della ciclodestrina e della cellulosa micro-cristallina non necessitano di fare ricorso a delle quantità così importanti di cellulosa come nel caso di micro-granuli secondo l'arte anteriore. Questo costituisce non solamente un vantaggio determinante sul piano economico ma contribuisce ugualmente a rendere possibile l'utilizzo di una più grande varietà di principi attivi in conseguenza della diminuzione notoria della quantità di liquido necessaria per l'ammollamento.

Per quanto concerne il metodo di preparazione dei micro-granuli secondo l'invenzione, questo resta semplice e non necessita in alcun modo di disporre di apparecchiature e di altri mezzi tecnici di messa in opera costosi e/o delicati.

Così il procedimento secondo l'invenzione consiste nel mettere a contatto in un'impastatrice a corpo fisso o rotante, almeno una ciclodestrina, eventualmente associata alla cellulosa micro-cristallina e/o ad un'altro eccipiente, e il principio attivo, fino all'ottenimento di una miscela omogenea

dei composti. Alla mescola fisica così ottenuta, si addiziona il liquido di ammolamento (acqua e/o etanolo). In pratica, la quantità di liquido di ammolamento introdotta nell'impastatrice rappresenta dal 20 al 90 % in peso della mescola attivo/eccipiente. La massa umida risultante viene impastata ed è introdotta in seguito in una macchina per l'estrusione in condizione di temperatura e di velocità convenzionali per dare dei filamenti che sono a questo punto introdotti in uno sferonizzatore. I micro-granuli di forma sferica così ottenuti sono fatti essiccare, ad esempio in un essiccatoio a letto d'aria fluidizzata.

In modo vantaggioso, si presterà attenzione a che la preparazione della mescola sia fatta in condizioni che assicurino al meglio l'ottenimento di una miscelazione intima tra ciclodestrina e principio attivo, che conferisce a detta mescola una buona attitudine alla formazione di un complesso tra la ciclodestrina e la materia attiva. Nella pratica, una durata dell'impastatura compresa tra 5 e 30 minuti permette di raggiungere questo scopo. Questa durata sarà ben inteso influenzata dall'efficacia del sistema di impastatura.

Secondo un'altra forma di realizzazione

dell'invenzione, può essere vantaggioso preparare dei micro-granuli a partire dalla ciclodestrina, ovvero da una mescola ciclodestrina-cellulosa e/o lattosio in assenza di principi attivi. In questo caso, il principio attivo potrà essere aggiunto ulteriormente tramite messa a contatto con il suddetto micro-granulo tramite tutti i mezzi conosciuti quali l'assorbimento, il rivestimento, etc...

Nel caso del rivestimento, il mezzo preferito nel quadro della presente invenzione, il principio attivo o la mescola di principio attivo viene sciolta precedentemente o dispersa in una soluzione di rivestimento costituita generalmente da degli zuccheri, dei polimeri sintetici, delle cere, dei derivati lipidici e/o delle ciclodestrine. Questa soluzione contenente il o i principi attivi viene in seguito applicata alla superficie di detti micro-granuli tramite tecniche classiche per questi casi: aspersione, ricoprimento con pellicola, immersione, etc...

In modo preferito, può essere previsto nel quadro del rivestimento di procedere ad un'incapsulamento o una complessazione totale o parziale del/dei principi attivi tramite la ciclodestrina precedentemente alla preparazione della soluzione od alla dispersione di

rivestimento. Questa tecnica sarà tanto più apprezzata quanto si è a confronto con problemi di solubilità o d'insolubilità di principi attivi o ancora di incompatibilità di principi attivi tra di loro.

Inoltre, è ugualmente possibile avendo fatto ricorso ad un tale complessazione influenzare la liberazione del o dei principi attivi al momento della messa in opera dei micro-granuli conforme all'invenzione.

Il metodo suddetto di realizzazione particolare dell'invenzione non è limitato al solo caso in cui il micro-granulo risulta dall'estrusione-sferonizzazione di una miscela non contenente della materia attiva, ma può essere vantaggiosamente impiegato se per ragioni tecniche o economiche si vuole aumentare in maniera determinante la quantità di attivo per granulo, o ancora se si cerca una liberazione dell'attivo in tempi differenti, o ancora se si desidera essere in presenza di micro-granuli aventi degli attivi di natura differente e/o di disponibilità differente.

I micro-granuli ottenuti secondo uno dei procedimenti che sono stati descritti potranno essere utilizzati tali e quali o nella preparazione di prodotti finiti.

Questi micro-granuli si mostrano particolarmente

adatti ad una utilizzazione per la liberazione controllata dei principi attivi farmaceutici, per esempio per riempimento di capsule.

Per un'applicazione nel campo agrochimico, i microgranuli saranno vantaggiosamente utilizzati tali e quali.

L'invenzione potrà essere ancora meglio compresa degli esempi che seguono e che tengono conto di certi modi di realizzazione particolarmente vantaggiosi dell'invenzione.

ESEMPIO 1

30 Kg di beta-ciclodestrina (commercializzata dalla Società Richiedente sotto il marchio KLEPTOSE^R) vengono introdotti in un granulatore ad alta velocità Patterson-Kelley. Si aggiunge in seguito 10 litri di liquido di ammolamento costituito da una miscela di acqua/etanolo in un rapporto di 1/1 in volume, in ragione di un litro per minuto (1/mn). L'insieme viene miscelato per 30 minuti. La massa umida così preparata viene passata in un estrusore NICA E4 (diametro di apertura della maglia: 1 mm, velocità di alimentazione: 25 gr/mn - velocità di estrusione: 35 gr/mn). I piccoli filamenti così ottenuti vengono allora introdotti in uno sferonizzatore NICA S2-450, ruotante ad una velocità di 500 gr/mn per 9 mn.

Si procede infine ad una essiccazione in letto d'aria fluidizzato ad una temperatura di 70° C per 30 mn.

ESEMPIO 2

10 Kg di beta-ciclodestrina KLEPTOSE^R e 20 Kg di cellulosa micro-cristallina (commercializzata da FMC con il marchio AVICEL PH101) vengono introdotti in un granulatore ad alta velocità Patterson-Kelley. Dopo la mescola a secco di questi composti per 7 mn, si aggiunge in seguito, alla velocità di 1 l/mn, 23 litri d'acqua distillata, poi l'insieme è impastato per 25 mn. La massa umida così preparata viene passata nell'estrusore NICA E4 (diametro di apertura della maglia: 1 mm, velocità d'alimentazione: 35 dr/mn, velocità di estrusione: 35 gr/mn). I piccoli filamenti così ottenuti sono allora introdotti nello sferonizzatore NICA S2-450, ruotante ad una velocità di 500 gr/mn per 6 mn.

Si procede infine ad un'essiccazione in letto d'aria fluidizzata ad una temperatura 80° C per 30 mn.

ESEMPIO 3

27 Kg di beta-ciclodestrina KLEPTOSE^R e 3,4 Kg di cellulosa micro-cristallina AVICEL PH101 vengono introdotti in un granulatore a forte velocità Patterson-Kelley. Dopo mescola a secco di questi

composti per 7 mn, si aggiunge in seguito alla velocità di 1 l/mn, 14 litri di acqua distillata poi l'insieme viene impastato per 15 mn. La massa umida così preparata viene passata nell'estrusore NICA E4 (diametro di apertura della maglia: 1 mm, velocità di alimentazione: 30 gr/mn, velocità di estrusione: 30 gr/mn). I piccoli filamenti così ottenuti sono allora introdotti nello sferonizzatore NICA S2-450, ruotante ad una velocità di 800 gr/mn per 9 mn.

Si procede infine ad un'essiccazione in letto d'aria fluidizzata ad una temperatura di 80° C per 30 mn.

ESEMPIO COMPARATIVO 4

Questo esempio è stato realizzato con le condizioni conosciute dell'arte anteriore, con la messa in opera di 30 Kg di cellulosa micro-cristallina AVICEL PH101 e di 36 litri di acqua distillata.

Per una proporzione identica di eccipiente, i micro-granuli degli esempi 1, 2 e 3, nei quali la beta-ciclodestrina rimpiazza in tutto (esempio 1) o in parte (esempi 2 e 3) la cellulosa cristallina, presentante, in rapporto ai micro-granuli dell'arte anteriore (esempio 4), delle caratteristiche di densità, di forma, e di omogeneità di taglia assolutamente soddisfacenti. Per altro, il loro tasso

di friabilità, rappresentativo della resistenza all'usura ed allo schiacciamento, è corretto, sebbene leggermente superiore, per i micro-granuli totalmente esenti da cellulosa micro-cristallina, rispetto a quello dei micro-granuli dell'arte anteriore.

Secondo le tecniche convenzionali, i micro-granuli secondo gli esempi 1, 2 e 3 sono destinati a subire un trattamento ulteriore di rivestimento tramite una dispersione acquosa di polimeri e di uno o più principi attivi che possono essere sotto forma di composti d'inclusione.

ESEMPIO 5

0,9 kg Ketopropene, 4,1 Kg di beta-ciclodestrina KLEPTOSE^R e 1 Kg di cellulosa micro-cristallina AVICEL PH101 vengono introdotti in un granulatore ad alta velocità Patterson-Kelley. Dopo miscelazione a secco di questi composti per 5 mn, si aggiunge in seguito, a una velocità di 1 l/mn, 3 litri di acqua distillata, poi l'insieme viene impastato per 10 mn. La massa umida così preparata viene passata nell'estrusore NICA E4 (diametro di apertura della maglia: 1 mm, velocità di alimentazione: 35 gr/mn, velocità di estrusione: 35 gr/mn). I piccoli filamenti così ottenuti vengono allora introdotti nello sferonizzatore NICA S2450 ruotante alla velocità di 800 gr/mn per 9 mn.

Si procede in seguito ad essiccazione in letto d'aria fluidizzata ad una temperatura 70° C per 15 mn.

ESEMPIO 6

Si prepara in precedenza dei composti di inclusione beta-ciclodestrina-chetopropene con l'aggiunta di acqua in una miscela polverulenta equimolecolare di beta-ciclodestrina KLETPOSE^R e di chetopropene, poi impastatura per 20 mn ed essiccazione a 45° C per una notte.

5 Kg di composti d'inclusione così ottenuti e 1 Kg di cellulosa micro-cristallina AVICEL PH101 vengono introdotti in un granulatore ad alta velocità Patterson-Kelley. Dopo miscelazione a secco di questi componenti per 5 mn, si aggiunge in seguito, ad una velocità di 1 l/mn, 2,5 litri di acqua distillata poi l'insieme viene impastato per 10 mn. La massa umida così preparata viene passata nell'estrusione NICA E4 (diametro di apertura della maglia: 1 mm, velocità di alimentazione: 35 gr/mn, velocità di estrusione: 35 gr/mn). I piccoli filamenti così ottenuti vengono allora introdotti nello sferonizzatore NICA S2-450, ruotante ad una velocità di 800 gr/mn per 9 mn.

Si procede infine ad un'essiccazione in un letto d'aria fluidizzata ad una temperatura di 70° C per 15 mn.

ESEMPIO COMPARATIVO 7

Questo esempio è stato realizzato secondo le condizioni di messa in opera dell'arte anteriore a partire da 5,1 Kg e di cellulosa micro-cristallina AVICEL PH101 e da 0,9 Kg di chetoprofene, e aggiunta di 6 litri d'acqua.

ESEMPIO 8

1,1 Kg di paracetamolo, 8,9 Kg di betaciclodestrina KLEPTOSE^R e 2 Kg di cellulosa micro-cristallina AVICEL PH101 vengono introdotti in un granulatore ad alta velocità Patterson-Kelley. Dopo miscelazione a secco di questi composti per 6 mn, si aggiunge in seguito, ad una velocità di circa 0,5 l/mn, 5 litri d'acqua distillata poi l'insieme viene impastato per 10 mn. La massa umida così preparata viene passata nell'estrusore NICA E4 (diametro d'apertura della maglia: 1 mm, velocità di alimentazione: 35 gr/mn, velocità di estrusione: 25 gr/mn). I piccoli filamenti così ottenuti vengono allora introdotti nello sferonizzatore NICA S2-450 ruotante ad una velocità di 500 gr/mn per 9 mn.

Si procede in seguito ad un'essiccazione in letto d'aria fluidizzata ad una temperatura di 80° C per 60 mn.

ESEMPIO 9

Si prepara in precedenza dei composti di inclusione beta-ciclodestrina-paracetamolo, con aggiunta d'acqua in una mescola polverulenta equimolecolare di beta-ciclodestrina KLEPTOSE^R e di paracetamolo, poi impastatura per 20 mn ed essiccazione a 45° C per una notte.

10 Kg dei composti d'inclusione così ottenuti e 2 Kg di cellulosa micro-cristallina AVICEL PH101 vengono introdotti in un granulatore ad alta velocità Patterson-Kelley. Dopo miscelazione a secco di questi composti per 6 mn, si aggiunge in seguito, ad una velocità di circa 0,5 l/mn 6 litri d'acqua distillata poi l'insieme viene impastato per 12 mn. La massa umida così preparata viene passata nell'estrusore NICA E4 (diametro di apertura della maglia: 1 mn, velocità di alimentazione: 35 gr/mn, velocità di esclusione: 25 tr/mn). I piccoli filamenti così ottenuti vengono allora introdotti nello sferonizzatore NICA S2-450, ruotante ad una velocità di 500 gr/mn per 9 mn.

Si procede in seguito ad un'essiccazione a letto d'aria fluidizzata ad una temperatura di 70° C per 60mn.

Delle misure di scioglimento dei micro-granuli ottenuti secondo gli esempi 5, 6 e 7 sono stati realizzati con l'aiuto di un'apparecchiatura a paletta

rotante (velocità di 25 gr/mn a 25° C).

I risultati ottenuti dopo 30 minuti sono i seguenti: si ottiene uno scioglimento dei micro-granuli secondo l'invenzione (esempi 5 e 6) del 58% mentre la dissoluzione dei micro-granuli secondo l'arte anteriore (esempio comparativo 7) non è che del 10%.

Di conseguenza, i micro-granuli secondo l'invenzione presentano effettivamente uno scioglimento migliorato, senza tuttavia rendere immediatamente accessibile il(i) principio(i) attivo(i) sotto forma di composto(i) d'inclusione che contengono.

RIVENDICAZIONI

1. Micro-granulo ottenuto tramite estrusione-sferonizzazione, caratterizzato dal fatto che contiene almeno una ciclodestrina come eccipiente.
2. Micro-granulo secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la ciclodestrina rappresenta dall' 1 al 98% in peso, di preferenza dal 10 al 90% in peso, del micro-granulo.
3. Micro-granulo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1 o 2 caratterizzato dal fatto che la ciclodestrina è scelta nel gruppo costituito da alpha-ciclodestrine, beta-ciclodestrine, idrossipropil-beta-ciclodestrine, dimetil-beta-ciclodestrine e di preferenza la beta-ciclodestrina.
4. Micro-granulo secondo una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 3 caratterizzato dal fatto che contiene tra l'altro uno o più additivi scelti tra gli eccipienti del tipo cellulosa micro-cristallina e lattosio, e di preferenza la cellulosa micro-cristallina, gli agenti lubrificanti, gli agenti disintegranti, e gli agenti anti aderenti.
5. Micro-granulo secondo una qualunque delle

rivendicazioni da 1 a 4 caratterizzato dal fatto che è rivestito tramite una soluzione di rivestimento costituita da zuccheri, polimeri, cere e/o derivati lipidici, e comportante di preferenza una ciclodestrina.

6. Micro-granulo secondo una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 5 caratterizzato dal fatto che contiene almeno un principio attivo scelto tra gli attivi farmaceutici, gli attivi per la sanità animale e gli attivi agrochimici.
7. Micro-granulo secondo la rivendicazione 6 caratterizzato dal fatto che l'attivo è in tutto o in parte sotto forma di un complesso con la ciclodestrina.
8. Procedimento per la preparazione di micro-granuli per estrusione-sferonizzazione caratterizzato dal fatto che:
 - si introduce in un impastatore almeno una ciclodestrina, eventualmente associata ad un altro eccipiente e/o ad almeno un principio attivo,
 - si addiziona il liquido di ammolamento costituito da acqua e/o etanolo, poi si impasta la miscela,
 - si sottomette la massa umida risultante ad una



estrusione in condizione di temperatura e di velocità appropriate,

- si introducono gli estrusi ottenuti in uno sferonizzatore per formare dei micro-granuli sferici,

- si sottomettono questi micro-granuli a essiccazione.

9. Procedimento di preparazione di micro-granuli tramite estrusione-sferonizzazione secondo la rivendicazione 8 caratterizzato dal fatto che i micro-granuli ottenuti sono sottomessi ad una tappa supplementare di rivestimento.

10. Utilizzazione di una ciclodestrina in quanto eccipiente per la fabbricazione di micro-granuli tramite estrusione-sferonizzazione.

p.i. ROQUETTE FRERES Société Anonyme

MANDATARI NOMINATI:

G. Zanardo - P. Coletti - G. Loti - R. Appoloni
G. Di Francesco - M. Giuli - A. Zappella

(firma)

[Handwritten signature]
(per sé e per gli altri)

