



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101999900778898
Data Deposito	03/08/1999
Data Pubblicazione	03/02/2001

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONI A RILASCIO CONTROLLATO DI ACIDO ACETILSALICILICO.
--

5873 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

FM/as **"COMPOSIZIONI A RILASCIO CONTROLLATO DI ACIDO
ACETILSALICILICO"**

a nome : **FARMACEUTICI FORMENTI S.p.A.**

con sede in: **Milano**

* * *

M199A 001738

L'acido acetilsalicilico (ASA) è disponibile in commercio da lungo tempo sotto forma di composizioni farmaceutiche convenzionali come compresse, gocce, supposte e simili, come ad esempi analgesico e antipiretico.

La disponibilità di formulazioni a rilascio lento o controllato è auspicabile in quanto consente di diminuire il numero di somministrazioni, mantenendo al tempo stesso la concentrazione ematica del farmaco entro l'intervallo terapeutico.

Si è ora trovato che possono essere preparate formulazioni a rilascio controllato di ASA, in modo efficace e vantaggioso, utilizzando una miscela di un polimero idrofilo in grado di assorbire acqua con l'ingrediente attivo insieme a un composto grasso lipofilo.

Pertanto la presente invenzione fornisce compresse a rilascio controllato comprendenti:

- a) ASA, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, come ingrediente attivo, incorporato in un composto grasso;
- b) un polimero idrofilo in grado di assorbire acqua;
- c) eccipienti adatti.

Il composto grasso consiste di composti idrofobi ad alto peso

molecolare, di preferenza cere, trigliceridi di acidi grassi a catena lunga, oli vegetali o minerali, acidi grassi, alcoli o glicoli ad alto peso molecolare, loro esteri ed eteri. Si preferisce l'uso di composti avente un punto di fusione che varia da almeno 30 a 150°C. Il gliceril beenato è particolarmente preferito.

Esempi di polimeri idrofili adatti comprendono polietilenglicoli, alginati, cellulose e derivati (eteri, esteri, sali), polimeri o co-polimeri dell'acido acrilico. L'idrossipropilmetilcellulosa è particolarmente preferita.

Possono inoltre essere aggiunti alla composizione dell'invenzione eccipienti convenzionali usati comunemente nella preparazione di forme di dosaggio solide orali.

Esempi di questi eccipienti comprendono lubrificanti, diluenti, agenti coloranti ecc.

Ciascuna compressa, conterrà tipicamente da 200 a 1500 mg di ingrediente attivo. La percentuale di composto grasso nella miscela con ASA varierà da circa 2 a circa 40% in peso, preferibilmente da circa 2 a 15%.

La percentuale di polimero idrofilo varia da 5 a 50% sul peso dell'ingrediente attivo, preferibilmente da 10 a 40%.

L'invenzione riguarda anche compresse multi-strato, preferibilmente a doppio strato, uno strato essendo a rilascio controllato e uno degli altri a rilascio immediato.

Le composizioni dell'invenzione possono essere preparate con un procedimento comprendente:

- a) sottoporre l'acido acetilsalicilico e i composti grassi a melt granulation;
- b) miscelazione del granulato ottenuto in a) con un composto idrofilo e con eccipienti adatti;

c) compressione della miscela ottenuta in b).

Lo stadio di melt granulation viene effettuato scaldando la miscela oltre il punto di fusione del composto grasso in letto fluido, in forno statico o in una apparecchiatura convenzionale di granulazione.

Secondo una modalità di attuazione preferita della presente invenzione il suddetto procedimento comprende la fase ulteriore di sottoporre la miscela ottenuta in b) ad una granulazione a umido o a secco prima della fase c) di compressione.

Le compresse possono essere sottoposte a filmatura allo scopo di fornire effetti di mascheramento del sapore o di ulteriore aumento delle caratteristiche di rilascio.

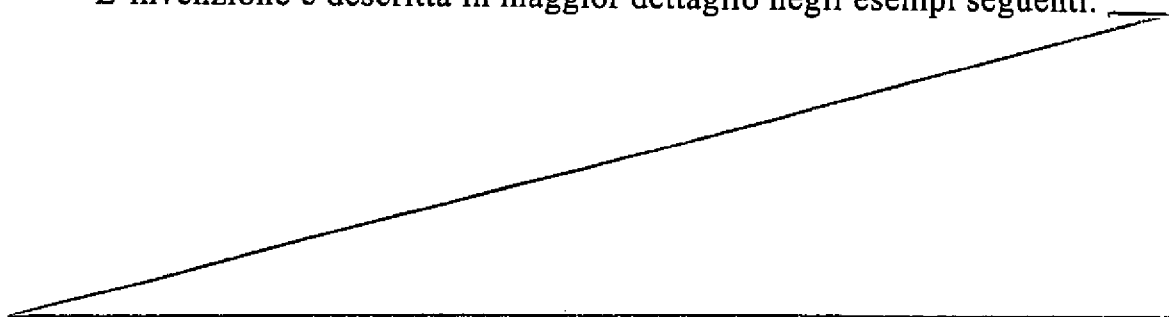
Le caratteristiche di rilascio della composizione possono essere variate regolando il rapporto fra il composto grasso e il polimero idrofilo.

Un rilascio in vitro può variare per esempio da 6-8 fino a 24 ore.

Le composizioni dell'invenzione, di conseguenza, possono essere somministrate due o anche una volta al giorno a seconda delle necessità terapeutiche da soddisfare.

Le composizioni dell'invenzione sono caratterizzate inoltre, da una notevole stabilità, probabilmente a causa dell'effetto protettivo che il composto grasso esercita sull'ingrediente attivo.

L'invenzione è descritta in maggior dettaglio negli esempi seguenti.



Esempio 1:

Ogni compressa contiene:

Acido Acetilsalicilico	1000 mg
Gliceril Beenato	50 mg
Carbomers	50 mg

Viene realizzato un processo di melt granulation con un granulatore ad alta velocità, miscelando ASA e gliceril beenato. In seguito, il granulato ottenuto è miscelato con gli altri eccipienti e sottoposto a compressione. Nella Tabella seguente è illustrato il profilo di rilascio in vitro. Il test è stato effettuato in acqua, 1000 ml, velocità di agitazione 50 rpm, 37°C, rivelazione UV a 300 nm.

Tempo (ora)	(%) Rilasciata
1	5,48
2	14,07
3	23,14
4	32,08
5	41,81
6	52,91
7	69,13
8	82,88
9	92,48
10	99,75
11	104,26
12	106,31

Esempio 2:

Ogni compressa contiene:

Acido Acetilsalicilico	1000 mg
Gliceril Beenato	50 mg
Carbomers	100 mg

Il metodo di preparazione e la determinazione del rilascio in vitro furono effettuati come in Esempio 1.

Tempo (ore)	% Rilasciata
1	6,91
2	19,98
3	36,18
4	56,39
5	81,43
6	98,70
7	106,36
8	109,37
9	109,49
10	108,81
11	109,68
12	109,55

Esempio 3:

Ogni compressa contiene:

Acido acetilsalicilico	1000 mg
Gliceril Beenato	50 mg
Carbomers	100 mg

Il metodo di preparazione e la determinazione del rilascio in vitro furono effettuati come in Esempio 1.

Tempo (ore)	(%) Rilasciata
1	2,07
2	4,81
3	7,41
4	9,60
5	11,63
6	13,53
7	15,18
8	16,78
9	18,53
10	19,98
11	21,45
12	22,81
13	23,94
14	25,30
15	26,59
16	28,01

Esempio 4:

Ogni compressa contiene:

Acido Acetilsalicilico	1000 mg
Gliceril Beenato	50 mg
Idrossipropilmetilcellulosa alta viscosità	300 mg

Il metodo di preparazione e la determinazione del rilascio in vitro furono effettuati come in Esempio 1.

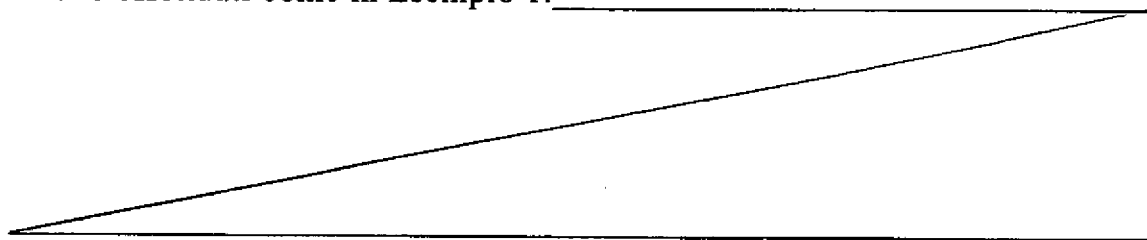
Tempo (ore)	% Rilasciata
1	3,14
2	8,03
3	12,85
4	17,53
5	22,11
6	26,09
7	29,83
8	33,06
9	36,21
10	39,06
11	41,90
12	44,72

Esempio 5:

Ogni compressa contiene:

Acido Acetilsalicilico	1000 mg
Gliceril Beenato	50 mg
Idrossipropilmetilcellulosa alta viscosità	200 mg

Il metodo di preparazione e la determinazione del rilascio in vitro furono effettuati come in Esempio 1.



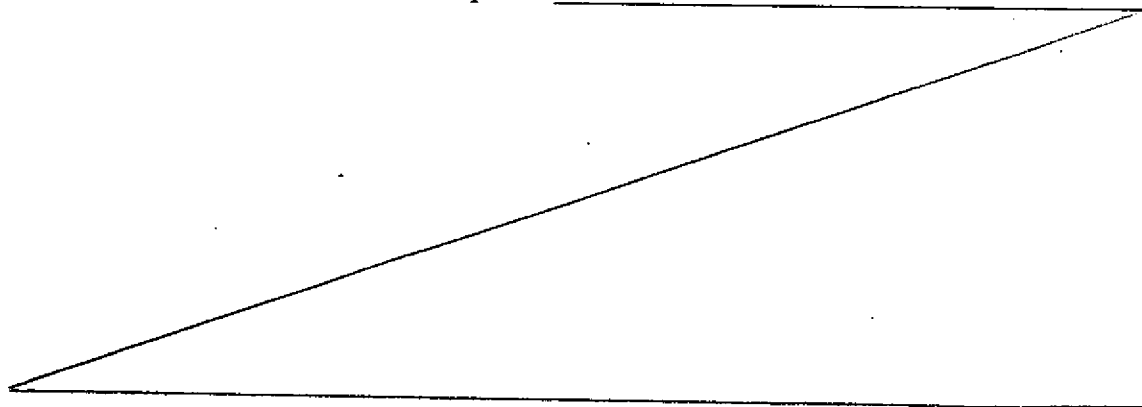
Tempo (ore)	% Rilasciata
1	4,59
2	10,24
3	16,53
4	22,65
5	27,76
6	32,77
7	37,33
8	41,09
9	44,61
10	48,04
11	51,06
12	53,93

Esempio 6:

Ogni compressa contiene:

Acido Acetilsalicilico	1000 mg
Gliceril Beenato	50 mg
Idrossipropilmetilcellulosa bassa viscosità	200 mg

Il metodo di preparazione e la determinazione del rilascio in vitro furono effettuati come in Esempio 1.



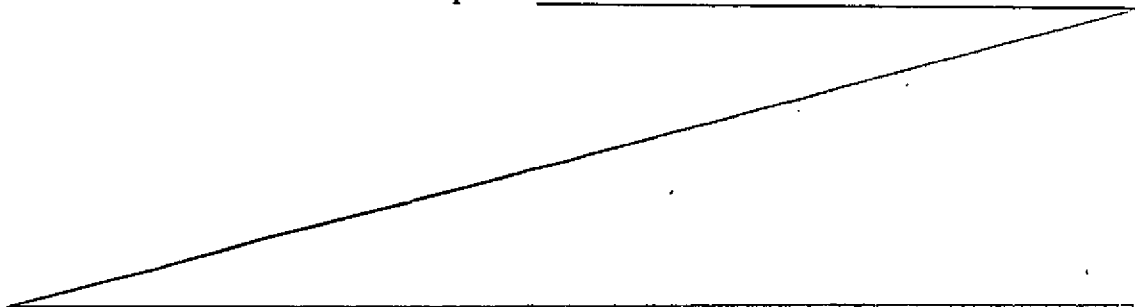
Tempo (ore)	% Rilasciata
1	5,75
2	13,33
3	21,17
4	28,71
5	35,95
6	43,06
7	50,21
8	56,80
9	63,29
10	68,94
11	74,06
12	79,07

Esempio 7:

Ogni compressa contiene:

Acido Acetilsalicilico	1000 mg
Gliceril Beenato	50 mg
Idrossipropilmetilcellulosa bassa viscosità	200 mg
Lattosio	100 mg

Il metodo di preparazione e la determinazione del rilascio in vitro furono effettuati come in Esempio 1.



Tempo (ore)	% Rilasciata
1	5,28
2	12,89
3	20,45
4	27,75
5	34,81
6	41,56
7	48,03
8	54,21
9	60,69
10	66,53
11	72,11
12	77,25
13	82,41
14	86,67
15	90,81
16	93,72

Esempio 8:

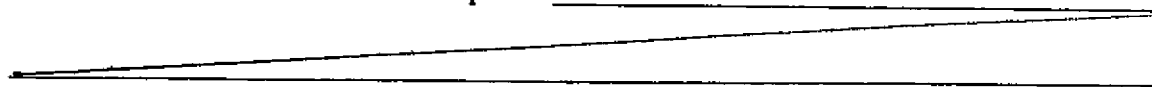
Ogni compressa contiene:

Acido Acetilsalicilico 1000 mg

Gliceril Beenato 50 mg

Idrossipropilmetilcellulosa bassa viscosità 200 mg

Il metodo di preparazione e la determinazione del rilascio in vitro furono effettuati come in Esempio 1.



Tempo (ore)	% Rilasciata
1	6,40
2	13,49
3	20,89
4	28,16
5	35,32
6	42,41
7	49,40
8	56,48
9	63,62
10	70,25
11	76,32
12	82,41
13	87,71
14	92,74
15	97,10
16	100,98

Esempio 9:

Ogni compressa contiene:

Acido Acetilsalicilico	1000 mg
Gliceril Beenato	50 mg
Lattosio	100 mg
Idrossipropilmetilcellulosa bassa viscosità	200 mg
Silice colloidale anidra	6 mg
Magnesio stearato	9 mg

Il metodo di preparazione e la determinazione del rilascio in vitro furono effettuati come in Esempio 1.

Tempo (ore)	% Rilasciata
1	7,33
2	19,01
3	30,90
4	42,69
5	53,35
6	62,86
7	70,18
8	75,86
9	80,26
10	84,13
11	87,23
12	90,02
13	92,23
14	94,26
15	96,15
16	97,22

Esempio 10:

Ogni compressa contiene:

Acido Acetilsalicilico	1000 mg
Gliceril Beenato	50 mg
Lattosio	100 mg
Idrossipropilmetilcellulosa bassa viscosità	100 mg

Il metodo di preparazione e la determinazione del rilascio in vitro furono effettuati come in Esempio 1.

Tempo (ore)	% Rilasciata
1	11,21
2	33,76
3	59,16
4	75,79
5	84,72
6	90,44
7	95,29
8	98,55
9	100,45
10	102,49
11	103,31
12	104,29
13	105,41
14	106,02
15	106,45
16	106,85

Esempio 11:

Ogni compressa contiene:

Acido Acetilsalicilico	1000 mg
Gliceril Beenato	50 mg
Idrossipropilcellulosa alta viscosità	200 mg

Il metodo di preparazione e la determinazione del rilascio in vitro

furono effettuati come in Esempio 1.

Tempo (ore)	% Rilasciata
1	3,97
2	8,45
3	11,93
4	15,04
5	17,78
6	20,01
7	22,18
8	24,15
9	26,07
10	27,62
11	29,15
12	30,91

Esempio 12:

Ogni compressa contiene:

Acido Acetilsalicilico	1000 mg
Etilcellulosa	33,5 mg
Idrossipropilmetilcellulosa bassa viscosità	200 mg

E' stato realizzato un processo di microincapsulazione con acido acetilsalicilico e etilcellulosa a partire da soluzione organica. Il prodotto ottenuto è stato miscelato con gli altri eccipienti e sottoposto a compressione.

La determinazione del rilascio in vitro fu effettuata come negli Esempi precedenti.

Tempo (ore)	% Rilasciata
1	6,95
2	15,54
3	22,81
4	28,74
5	34,09
6	38,90
7	43,60
8	48,01
9	52,47
10	56,83
11	61,32
12	65,56
13	70,03
14	74,78
15	79,44
16	84,21

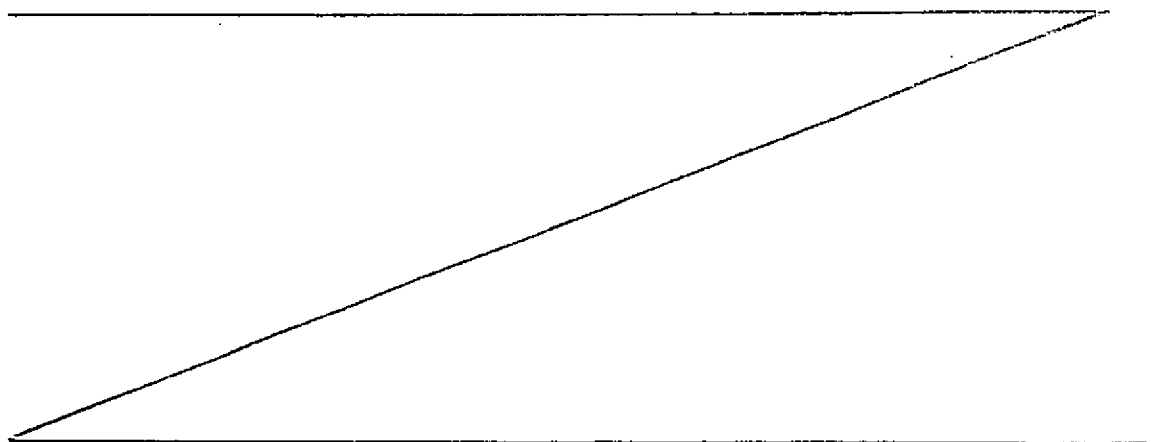
Esempio 13:

Ogni compressa contiene:

Acido Acetilsalicilico	1000 mg
Etilcellulosa	33,5 mg
Idrossipropilmetilcellulosa bassa viscosità	200 mg
Lattosio	100 mg
Silice colloidale anidra	8 mg
Magnesio stearato	15 mg

Il metodo di preparazione e la determinazione del rilascio in vitro furono effettuati come in Esempio 12.

Tempo (ore)	% Rilasciata
1	11,70
2	27,02
3	38,52
4	47,06
5	54,07
6	60,21
7	65,99
8	71,94
9	77,71
10	83,18
11	87,89
12	92,27
13	95,44
14	98,63
15	101,31
16	103,68



Esempio 14:

Ogni compressa contiene:

Acido Acetilsalicilico	1000 mg
Gliceril Beenato	60 mg
Macrogol	200 mg
Cellulosa microcristallina	50 mg
Magnesio stearato	12 mg

Il metodo di preparazione e la determinazione del rilascio in vitro furono effettuati come in Esempio 1.

Tempo (ore)	% Rilasciata
1	3,36
2	6,88
3	9,56
4	12,02
5	14,68
6	17,18
7	19,59
8	21,83
9	24,27
10	26,53
11	28,97
12	31,38
13	34,05
14	36,79
15	39,58
16	42,39

RIVENDICAZIONI

1. Compresa a rilascio controllato comprendente:
 - a) acido acetilsalicilico, o uno dei suoi sali farmaceuticamente accettabili, come ingrediente attivo, insieme a un composto grasso;
 - b) un polimero idrofilo in grado di assorbire acqua;
 - c) eccipiente adatti.
2. Compresa a rilascio controllato secondo la rivendicazione 1, in cui il composto grasso è scelto tra cere, trigliceridi di acidi grassi a catena lunga, oli vegetali o minerali, acidi grassi, alcoli o glicoli ad alto peso molecolare, loro esteri ed eteri.
3. Compresse a rilascio controllato secondo le rivendicazioni 1 o 2, in cui il polimero idrofilo è scelto tra eteri e esteri di cellulosa, alginati, polimeri o copolimeri dell'acido acrilico, polietilenglicoli.
4. Compresse a rilascio controllato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 - 3, in cui il composto grasso è gliceril beenato e il polimero idrofilo è idrossipropilmetilcellulosa.
5. Compresse a rilascio controllato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 - 4, in cui la percentuale di composto grasso rispetto al peso dell'ingrediente attivo varia da 2 a 40%.
6. Compresse a rilascio controllato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 - 5, in cui la percentuale di polimero idrofilo rispetto al peso di ingrediente attivo varia da 5 a 50%.
7. Compresse a rilascio controllato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, contenenti 1000 mg di acido acetilsalicilico o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

8. Procedimento per la preparazione di compresse a rilascio controllato secondo le rivendicazione 1-7, comprendente:

- a) incorporare l'acido acetilsalicilico e un composto grasso mediante melt granulation o compattazione ad alta pressione;
- b) miscelare il granulato grasso ottenuto in a) con un composto idrofilo e eccipienti adatti;
- c) comprimere la miscela ottenuta in b).
- d) granulare a umido o a secco dopo melt granulation.

Milano, 3 agosto 1999

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti • Bracco • Minoja S.r.l.

