



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101990900130562
Data Deposito	11/07/1990
Data Pubblicazione	11/01/1992

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	J		

Titolo

METODO PER OTTENERE UNA RAPIDA SOSPENSIONE IN ACQUA DI FARMACI INSOLUBILI
--

"METODO PER OTTENERE UNA RAPIDA SOSPENSIONE IN ACQUA DI FARMACI INSOLUBILI"

Della EURAND INTERNATIONAL S.p.A.

TESTO DELLA DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda un processo per ottenere una formulazione farmaceutica, adatta alla somministrazione di farmaci ed in particolare di microcapsule di farmaci in forma di bustina monodose il cui contenuto viene versato in acqua al momento dell'uso.

11 LUG. 1990

2090 8A/90

Nella descrizione e nelle rivendicazioni che seguono useremo per lo più i termini microcapsule o farmaci microincapsulati, ma la presente invenzione si applica anche a particelle solide di farmaci (polveri, cristalli, granuli) che sono insolubili o poco solubili in acqua o liquidi potabili (latte, succhi di frutta ecc.) e di cui si vuole ottenere una sospensione estemporanea ed omogenea.

Nella descrizione e nelle rivendicazioni che seguono il termine:

- "microcapsule" viene usato per indicare particelle di farmaco, polveri, cristalli, granuli, pellets ed anche goccioline liquide, ricoperte con una membrana polimerica
- "microincapsulazione" è genericamente il processo utilizzato per l'applicazione della membrana
- "sacchetto o bustina monodose" è un contenitore che contiene una singola dose di farmaco più gli eccipienti della formulazione
- "sostanze addensanti o sospendenti" sono sostanze che si sciolgono in acqua e che ne aumentano la densità e viscosità permettendo di sospendervi particelle solide.

La microincapsulazione è un processo noto da tempo e consiste nella ricopertura di sostanze con un film continuo a base di polimeri naturali o sintetici.

I processi di microincapsulazione sono numerosi. Molti di questi ed i relativi

brevetti sono citati e descritti nei volumi "Microcapsules and Microencapsulation Techniques" (edito nel 1976) e "Microcapsules and other Capsules. Advance since 1975" (edito nel 1979) entrambi di M.H. Guttcho. Tra i processi preferiti si menzionano quelli descritti nei brevetti U.S.A. 3.196.827 e 3.253.944 di D.E. Wurster, che descrivono metodi di ricopertura meccanici consistenti nello spruzzare la membrana attorno a particelle utilizzando opportuni apparecchi, e quelli citati nei brevetti U.S.A. 3.415.758 ,3.155.590 3.341.416, che descrivono metodi di ricopertura chimico-fisici basati sulla coacervazione o separazione di fase, in cui il polimero costituente la membrana viene sciolto in un adatto solvente o veicolo della microincapsulazione e la sostanza da sciogliere viene sospesa in questa soluzione e tenuta in agitazione.

La coacervazione del polimero attorno alla sostanza da ricoprire viene ottenuta in diverse maniere, come ad esempio variazione di temperatura, aggiunta di un altro polimero più solubile nel veicolo, aggiunta di un non solvente del polimero costituente la membrana, ecc. La membrana può essere indurita e quindi le microcapsule vengono separate dal veicolo ad esempio per filtrazione o centrifugazione ed infine essiccate.

In campo farmaceutico la microincapsulazione viene impiegata per ottenere il mascheramento di sapori sgradevoli, per rallentare il rilascio del farmaco, per impedire l'irritazione data da contatto di farmaci con la mucosa gastrointestinale, per proteggere i farmaci dalla degradazione, per separare farmaci reattivi tra loro, per trasformare il farmaco in una forma più facilmente utilizzabile come, ad esempio, convertirlo dallo stato liquido in una polvere costituita da microcapsule.

Una comune forma di dosaggio per la somministrazione di farmaci per via orale, ed in particolare di farmaci microincapsulati, è costituita da buste monodose. Questa

poi è la soluzione più conveniente, per non dire l'unica, nel caso si debbano somministrare alti dosaggi di farmaci. Buste monodose contenenti microcapsule sono state preparate nel passato, talvolta anche in scala industriale, come citato nel volume "Microencapsulation" di J.R. Nixon, Cap. 7, pag. 93.

Ma spesso esse presentavano diversi svantaggi dovuti soprattutto alla idrorepellenza dei polimeri costituenti la membrana delle microcapsule (ad esempio polimeri a base cellulosica o sostanze cerosi) ed al peso specifico delle sostanze microincapsulate e quindi alle microcapsule stesse.

Infatti quando il contenuto delle bustine veniva versato, come d'uso, in un bicchiere d'acqua o in succhi di frutta o nel latte, le microcapsule sedimentavano sul fondo del bicchiere oppure galleggiavano sulla superficie, aderendo in parte alle pareti del bicchiere stesso. Ciò comportava una notevole imprecisione nella quantità di farmaco assunto oltre ad una scarsa accettabilità da parte del paziente che vedeva galleggiare delle particelle o sentiva in bocca e in gola una sgradevole sensazione di raschiamento quando arrivava ad ingerire il contenuto sul fondo del bicchiere dove si trovava la massa delle particelle sedimentate.

L'aggiunta alla formulazione di sostanze addensanti potrebbe ritardare e forse anche eliminare la separazione delle microcapsule, ma in pratica ha dato risultati negativi perchè a contatto con l'acqua queste sostanze tendono a formare dei grumi che si sciolgono lentamente e solo ricorrendo ad una vigorosa agitazione meccanica. Si è provato a disperdere queste sostanze addensanti insieme agli altri componenti della formulazione miscelandole negli usuali mescolatori per polveri. Anche con questo accorgimento non si è potuta evitare la formazione di grumi, che è stata solo parzialmente ridotta.

Gli inconvenienti sopracitati sono stati per la maggior parte risolti con

l'invenzione descritta nel brevetto italiano N°1183574 che riguarda una formulazione ed un metodo per ottenerla caratterizzato dal fatto che:

- 1) si micronizza un agente addensante;
- 2) si sospende l'agente addensante in una soluzione organica contenente anche una sostanza legante;
- 3) si applica per spruzzo questa sospensione sulla superficie di una sostanza facilmente solubile in acqua (zucchero, sorbitolo); e
- 4) si essicca il prodotto ottenuto che una volta mescolato con le microcapsule e gli aromatizzanti viene utilizzato per riempire le buste monodose.

Quando il contenuto delle bustine viene versato in acqua e si agita, come descritto negli esempi del brevetto citato, si ottiene nel tempo di ca. 1 minuto una sospensione omogenea delle microcapsule.

Nella pratica però si è visto che i pazienti, dopo aver versato il contenuto della bustina in acqua, non agitano con un cucchiaino per almeno 60 secondi, ma smettono di agitare dopo 20-30 secondi al massimo. Dopo questo tempo l'addensante non è ancora sufficientemente sciolto per cui non si ottiene una sospensione omogenea e gli inconvenienti precedentemente citati vengono eliminati solo parzialmente.

Si è reso quindi necessario trovare un sistema che riducesse i tempi di mescolamento. Durante le ricerche fatte a questo scopo, si è sorprendentemente trovato che se alla formulazione si aggiungono una sostanza acida ed una basica, si ottiene l'addensamento del liquido e la sospensione omogenea delle microcapsule mescolando solo per 15-20 secondi.

E' necessario però che le sostanze, acida e basica, siano intimamente mescolate con la sostanza addensante e perciò devono essere solubili, o sospese in forma di polvere micronizzata, nel solvente organico impiegato per l'applicazione della

sospensione contenente l'addensante.

Con questa invenzione il tempo per cui occorre agitare si riduce ad 1/3-1/4 rispetto a quello del precedente brevetto, rendendo il prodotto accettabile al consumatore e soprattutto più facilmente e completamente assumibile;

E' importante notare che l'aggiunta di una sostanza acida ed una basica alla formulazione non viene fatta per ottenere l'effervescenza; anzi questa è da evitarsi perchè, come si è visto sperimentalmente, la formazione di bolle di anidride carbonica tende a portare a galla i granuli ricoperti con l'agente addensante e ritarda la dissoluzione di questo dando luogo ad un effetto contrario a quello desiderato.

La quantità di anidride carbonica che si forma deve cioè essere appena sufficiente a mantenere separate tra di loro le singole particelle permettendo così una rapida idratazione dell'addensante.

Quindi, come si è determinato sperimentalmente, per ottenere l'effetto desiderato, cioè una rapida idratazione dell'addensante e tempi brevi di mescolamento, è necessario che le sostanze, basica e acida, siano:

- intimamente mescolate con l'addensante stesso; cioè si ottiene sciogliendole nel solvente in cui viene sospeso l'addensante, oppure nel caso non siano solubili, micronizzandole con la stessa granulometria dell'addensante e sospendendole insieme ad esso;
- in quantità tale da non dar luogo ad effervescenza ma sufficiente per ottenere l'effetto desiderato;
- in un adatto rapporto tra loro e con l'addensante.

Come già citato le microcapsule possono essere preparate con diversi sistemi purchè la membrana che ricopre il farmaco sia costituita da un polimero approvato per

uso farmaceutico.

Le microcapsule saranno composte usualmente dal 3% al 50% in peso di polimero e dal 50% al 97% in peso di farmaco. Il polimero costituente la membrana deve essere permeabile o solubile nei succhi gastrointestinali in modo da permettere il rilascio del farmaco ed il suo assorbimento.

Il polimero preferenzialmente usato è l'etilcellulosa, ma come esempio illustrativo e non limitativo possiamo citare anche altri polimeri quali poliacrilati, e polimetacrilati, polivinilcloruro, polivinilalcol, polietilene, poliamidi, polisilossani, cellulosa acetato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato, polivinil acetato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, cellulosa acetato trimellitato, copolimeri dell'acido maleico, derivati dell'acido ftalico, ed anche polimeri di origine naturale come gelatina, gomma arabica e Shellac.

Per quanto riguarda i farmaci contenuti nelle microcapsule qualsiasi sostanza farmacologicamente attiva sia in forma liquida che polverulenta, in forma cristallina che granulare, può essere ricoperta con una membrana polimerica ricorrendo ad un adatto metodo di microincapsulazione. Come esempio illustrativo ma non limitativo si citano come farmaci: teofillina, Aminofillina, acido acetilsalicilico, paracetamolo, Ibuprofen, Cimetidina, Destrometorfano HBr, Noscapina HCl, Fenilefrina HCl, Dicloxacillina Sodica, Flucloxacillina Sodica, Bacampicillina, Metoclopramide, Pseudoefedrina, Ambroxolo HCl.

Per quanto riguarda la quantità di sostanze acida e basica da impiegare è preferibile che il rapporto in peso tra la somma delle quantità di tali sostanze, acida o basica, è l'addensante sia compreso tra 1:1,5 e 1:5.

Per quanto riguarda invece la proporzione da impiegare tra sostanza acida e

sostanza basica è preferibile che il rapporto in peso tra le sostanze, acida e basica, sia compreso tra 1:1 e 1:1,5.

Si descrive ora il processo oggetto dell'invenzione. Esso consiste nel disperdere la sostanza addensante in mezzo agli altri componenti e preferibilmente, ma non limitativamente, gli agenti edulcoranti, in una maniera tale che, quando il contenuto della busta monodose viene versato in acqua od in altro mezzo acquoso, si abbia una rapida dissoluzione dell'agente addensante il quale, in 15-20 secondi conferirà al mezzo una viscosità sufficiente a mantenere in sospensione omogenea le microcapsule in modo da evitare formazione di grumi e soprattutto separazione delle microcapsule (galleggiamento e sedimentazione).

Il processo consiste sostanzialmente nelle seguenti operazioni:

- 1) micronizzare, macinare, o comunque utilizzare le sostanze addensanti con una granulometria inferiore a 150 μm o meglio 75 μm ;
- 2) micronizzare, macinare o comunque utilizzare una sostanza acida o basica, non solubile nel solvente, avente la stessa granulometria della sostanza addensante;
- 3) sospendere la sostanza addensante, in polvere fine, in una soluzione contenente un legante; l'addensante deve essere insolubile o comunque poco solubile nel solvente in cui viene sciolta la sostanza legante; questa, a sua volta, oltre ad essere ovviamente solubile nel solvente, deve essere anche solubile in acqua in modo da "legare" le particelle di addensante al supporto più sotto descritto, ma anche da "liberarle" rapidamente una volta a contatto con l'acqua;
- 4) sospendere o sciogliere le sostanze basica e acida, nella sospensione di cui al punto precedente;
- 5) applicare la sospensione così ottenuta sui granuli o cristalli di uno o più componenti della formulazione da mettere nella busta monodose.

Un adatto mescolatore quale ad esempio mescolatore planetario, una bassina, un mescolatore a pale orizzontali controrotanti, un mescolatore discontinuo a principio centrifugo vorticoso, o simili, vengono posti cristalli o granuli di uno dei componenti della formulazione. Preferibilmente a tale scopo si usa l'edulcorante o altro eccipiente solubile in acqua così come si possono anche utilizzare miscele dei diversi componenti la formulazione.

La sospensione descritta nei punti 3) e 4) viene quindi versata lentamente o spruzzata nel mescolatore in una o più fasi. Si mescola in modo da ottenere una distribuzione omogenea della sospensione attorno ai granuli o cristalli dell'(o degli) eccipiente solido.

6) Il prodotto così ottenuto viene essiccato in stufa o in letto fluido o nel mescolatore stesso. Il solvente evapora e le particelle di addensante rimarranno "incollate" ed omogeneamente disperse attorno ai granuli o cristalli di eccipienti solidi.

Il prodotto ottenuto viene infine setacciato.

Quali sostanze addensanti di possibile impiego si citano come esempio illustrativo ma non limitativo: Alginati, Carragenina, Agar-Agar, Gomma Adragante, Gomma Xantana, Gomma Guar, Gomma di Carruba, Gomma Karaya, Amido di mais modificato, Cellulosa cristallina da sola od in combinazione con altri idrocolloidi (es. AVICEL RC-591 della FMC Corporation). Quali leganti si citano come esempio illustrativo ma non limitativo: metilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossipropilcellulosa, idrossibutilcellulosa, polietilenglicoli, polivinilalcoli, polivinilpirrolidone, gelatina, amidi, amidi modificati, gomma arabica.

Quali eccipienti inerti, sui quali può essere applicata la sospensione contenente l'addensante si citano come esempio illustrativo ma non limitativo: Saccarosio,

Lattosio, Levulosio, Mannitolo, Sorbitolo secco, Maltodestrine, Glicocolle, Alanina, Pentaeritrite.

Quali sostanze acide si citano come esempio illustrativo ma non limitativo: acido tartarico, acido citrico, acido maleico, acido ascorbico, acido fumarico.

Quali sostanze basiche si citano come esempio illustrativo ma non limitativo : sodio bicarbonato, potassio bicarbonato, sodio carbonato ed altri sali dell'acido carbonico solubili in acqua.

Per facilitare la penetrazione dell'acqua si può anche aggiungere un tensioattivo; come esempio illustrativo ma non limitativo si citano: sodio diottilsulfosuccinato, sodio laurilsolfato, i vari esteri di sorbitolo e di Sorbitani con acidi grassi, ecc.

Il tensioattivo può essere aggiunto in qualsiasi fase dell'operazione, anche se è preferibile aggiungerlo nella fase 3) del processo sopradescritto, oppure mescolarlo in forma micronizzata agli altri eccipienti solidi.

Le bustine monodose possono essere realizzate con diversi materiali, ma quello preferito, in quanto dà maggiori garanzie di impermeabilità, è il foglio di alluminio accoppiato con carta e con una pellicola di materiale plastico atossico e termosaldabile.

Le buste monodose vengono riempite con una adatta macchina utilizzando una torre di caricamento in cui viene posta la miscela delle microincapsule del farmaco, del granulare preparato con il procedimento sopradescritto e degli altri eccipienti necessari per la formulazione finale come ad esempio aromatizzanti e coloranti. Preferibilmente, però, per una migliore precisione di dosaggio, si usano macchine con doppia torre di caricamento in cui vengono separatamente immessi nella bustina le microcapsule del farmaco e la miscela degli altri eccipienti;

Gli esempio che seguono devono essere intesi semplicemente come illustrativi del procedimento della presente invenzione, senza che con essi si intenda minimamente limitare l'ambito e la portata del procedimento stesso.

ESEMPIO 1

A) Preparazione del granulare sospendente

Porre in un beaker da 1 litro 750 g di alcool etilico 95%.

Aggiungere 51 g di polivinilpirrolidone K30, 3 g di saccarina acida, 51 g di acido citrico e mantenere sotto agitazione fino a soluzione completa. Aggiungere, sempre sotto agitazione, 69 g di sodio bicarbonato micronizzato (granulometria inferiore a 75) μ m e 210 g di gomma Xantana avente granulometria inferiore a 75 μ m. Agitare fino ad ottenere una sospensione omogenea.

Applicare questa sospensione sulla superficie di granuli di sorbitolo aventi granulometria inferiore a 700 μ m.

Per eseguire questa operazione la sospensione viene versata su 2616 g di granuli di sorbitolo posti in un mescolatore a pale orizzontali controrotanti.

Essiccare il granulato per 14 ore a ca. 40°C in armadio a circolazione d'aria e vagliarlo attraverso rete da 700 μ m.

B) Preparazione delle buste monodose

In un mescolatore a cubo miscelare omogeneamente 2000 g del granulare ottenuto in a) con 912 g di sorbitolo granulare e 88,2 g di microcapsule di Ambroxolo HCl aventi una membrana di etilcellulosa e titolo di 850 mg/g.

Frazionare la miscela in bustine monodose di carta/alluminio/politene termosaldate.

3000 mg di miscela contengono 75 mg di Ambroxolo HCl.

C) Il contenuto di una busta è stato versato in mezzo bicchiere d'acqua (ca.

50ml) ed agitato con un cucchiaino per ca. 15 secondi ottenendo una sospensione omogenea adatta all'assunzione.

ESEMPIO 2

A) Preparazione del granulare sospendente

Porre in un beaker da 2 litri, 700 ml di alcool etilico 95%. Aggiungere 72 g di polivinilpirrolidone K30 4,5 g di saccarina acida, 77,7 g di acido tartarico ed agitare fino a soluzione completa

Aggiungere, sempre sotto agitazione, 110 g di potassio bicarbonato macinato (granulometria inferiore a 50 μ m) e 500 g di gomma Guar (granulometria inferiore a 50 μ m).

Agitare fino ad ottenere una sospensione omogenea.

Applicare questa sospensione sulla superficie di granuli di lattosio aventi granulometria inferiore a 700 μ m.

Per eseguire questa operazione porre in una impastatrice da laboratorio 3000 g di lattosio granulare ed impastare con la sospensione ottenuta precedentemente.

Lasciare essiccare il granulato sotto cappa e vagliarlo attraverso rete da 700 μ m.

Essiccare il granulato per 14 ore a ca. 40°C in armadio a circolazione d'aria ed eliminare la frazione inferiore a 250 μ m.

B) Preparazione delle buste monodose

Porre in un mescolatore a V 250 g del granulare ottenuto in A), 50 g di lattosio granulare, 97 g di ibuprofene microcapsule aventi membrana di cellulosa acetato ftalato e titolo di 909 mg/g, 1 g di talco e 2 g di aroma menta.

Frazionare la miscela in bustine monodose di carta/alluminio/politene termosaldate.

4 g di miscela contengono 800 mg di ibuprofene.

C) Il contenuto di una busta è stato versato in mezzo bicchiere d'acqua (ca. 50 ml) ed agitato con un cucchiaino per ca. 25 secondi ottenendo una sospensione omogenea adatta all'assunzione.

ESEMPIO 3

A) Preparazione del granulare sospendente.

Porre in un beaker da 5 litri, 2000 ml di alcool etilico 95%.

Aggiungere 170 g di polivinilpirrolidone K30, 260 g di acido citrico anidro ed agitare fino a soluzione completa.

Aggiungere, sempre sotto agitazione, 340 g di sodio bicarbonato macinato (granulometria inferiore a 100 μ m) e 1090 g di gomma xantana (granulometria inferiore a 100 μ m).

Agitare fino ad ottenere una sospensione omogenea.

Applicare questa sospensione sulla superficie di granuli di saccarosio aventi granulometria compresa tra 210-700 μ m.

Per eseguire questa operazione la sospensione viene spruzzata su 8140 g di granuli di saccarosio posti in una bassina a fondo piatto da laboratorio.

Essiccare il granulato nella bassina stessa e setacciare attraverso rete da 850 μ m.

B) Preparazione delle buste monodose

Porre in un mescolatore a cubo 2000 g del granulare ottenuto in A), 620 g di Saccarosio granulare, 880 g di potassio cloruro microcapsulare (titolo 860 mg/g, membrana etilcellulosa, P.R. 8:1), 0,5 g di talco, 1,5 g di Aroma Amarena.

Frazionare la miscela in bustine monodose di carta/alluminio/ politene termosaldate.

3500 mg di miscela contengono 750 mg di potassio cloruro.

C) Il contenuto di una busta è stato versato in mezzo bicchiere d'acqua (ca. 50 ml) ed agitato con un cucchiaino per ca. 15 secondi ottenendo una sospensione omogenea datta all'assunzione.

ESEMPIO 4

A) Preparazione del granulare sospendente

Porre in un beaker da 1 litro, 250 ml di alcool etilico 95%.

Aggiungere 20 g di polivinilpirrolidone K30, 1 g di saccarina acida, 12,5 g di acido citrico anidro ed agitare fino a soluzione completa.

Aggiungere, sempre sotto agitazione, 16,25 g di sodio bicarbonato macinato (granulometria inferiore a 50 μ m) e 110 g di gomma Xantana (granulometria inferiore a 50 μ m).

Applicare questa sospensione sulla superficie di granuli di sorbitolo aventi granulometria inferiore a 700 μ m.

Agitare fino ad ottenere una sospensione omogenea.

Per eseguire questa operazione la sospensione viene versata su 840 g di granuli di sorbitolo posti in una impastatrice da laboratorio. Essiccare il granulato in letto fluido e setacciare attraverso rete da 850 ed eliminare la frazione inferiore a 250 μ m.

B) Preparazione delle bustine monodose

Porre in un mescolatore a cubo 2000 g del granulare A) 1190 g di sorbitolo granulare, 350 g di Teofillina MIC (titolo 860 mg/g, membrana etilcellulosa, P.R. 8:1), 10 g di talco, 50 g di aroma fragola.

Frazionare la miscela in bustine monodose di carta/alluminio /polietilene termosaldate.

3500 mg di miscela contengono 300 mg di Teofillina

C) Il contenuto di una busta è stato versato in mezzo bicchiere di acqua (ca. 50 ml) ed agitato con un cucchiaino per ca. 15 secondi ottenendo una sospensione omogenea adatta all'assunzione.

ESEMPIO 5

Per verificare il vantaggio del metodo descritto in questa invenzione rispetto al granulare oggetto del brevetto italiano N°1183574 è stato preparato un granulare sospendente con lo stesso metodo usando gli stessi eccipienti citati nell'esempio 3 al punto A) ma senza acido citrico e senza sodio bicarbonato.

Sono state preparate buste monodose con lo stesso metodo e la stessa composizione riportate nell'esempio 3 al punto B).

Il contenuto di queste buste è stato versato nella stessa quantità di acqua riportata nell'esempio 3 al punto C) e si è mescolato con un cucchiaino: per ottenere una sospensione omogenea è necessario mescolare per 55-75 secondi, cioè un tempo 3-4 volte superiore a quello dello esempio 3.

ESEMPIO 6

Per verificare il vantaggio del metodo descritto in questa invenzione rispetto alle buste monodose preparate secondo i metodi usuali gli eccipienti descritti nell'esempio 3 al punto A e cioè 260 g di acido citrico, 340 di sodio bicarbonato e 1090 g di gomma Xantana vengono granulati con 170 g di polivinilpirrolidone in soluzione alcolica in modo da ottenere granuli inferiore a 700 µm.

Questo granulato è stato mescolato con 8140 g di saccarosio avente granulometria compresa tra 210 e 700 µm.

Sono state preparate buste monodose con lo stesso metodo e la stessa composizione riportate nell'esempio 3 al punto B).

Il contenuto di queste buste è stato versato nella stessa quantità di acqua

riportata nell'esempio 3 al punto C) e si è mescolato con un cucchiaino trovando che per ottenere una sospensione delle microcapsule è necessario mescolare per più di due minuti ed inoltre questa sospensione non è omogenea ma sono presenti alcuni grumi dovuti ad una irregolare dispersione ed idratazione dell'addensante.

RIVENDICAZIONI

1. Metodo per la preparazione di una formulazione adatta alla formazione di una sospensione estemporanea omogenea di particelle solide ed in particolare di farmaci microencapsulati, detta sospensione essendo costituita da agenti addensanti o sospendenti ed altri eccipienti ed essendo dispersa attorno a particelle di uno o più dei componenti della formulazione, caratterizzato dal fatto che, per accelerare la dissoluzione dell'agente addensante e la sospensione omogenea delle microcapsule o delle particelle solide, si aggiungono alla formulazione una sostanza acida ed una basica in quantità tali da ottenere una rapida idratazione dell'addensante con tempi brevi di mescolamento.

2. Metodo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che le sostanze, acida e basica, vengono intimamente mescolate con la sostanza addensante e perciò devono essere solubili o sospese in forma di polvere micronizzata alla stessa granulometria dell'addensante, nel solvente impiegato per l'applicazione della sospensione contenente l'addensante.

3. Metodo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che la preparazione della formulazione comprende le seguenti operazioni: a) micronizzazione o macinazione dell'agente addensante;
b) micronizzazione o macinazione delle sostanze, acida e basica;
c) sospensione dell'agente addensante in una soluzione di un legante opportuno ed aggiunta delle sostanze, acida e basica, a detta sospensione;

riportata nell'esempio 3 al punto C) e si è mescolato con un cucchiaino trovando che per ottenere una sospensione delle microcapsule è necessario mescolare per più di due minuti ed inoltre questa sospensione non è omogenea ma sono presenti alcuni grumi dovuti ad una irregolare dispersione ed idratazione dell'addensante.

RIVENDICAZIONI

1. Metodo per la preparazione di una formulazione adatta alla formazione di una sospensione estemporanea omogenea di particelle solide ed in particolare di farmaci microencapsulati, detta sospensione essendo costituita da agenti addensanti o sospendenti ed altri eccipienti ed essendo dispersa attorno a particelle di uno o più dei componenti della formulazione, caratterizzato dal fatto che, per accelerare la dissoluzione dell'agente addensante e la sospensione omogenea delle microcapsule o delle particelle solide, si aggiungono alla formulazione una sostanza acida ed una basica in quantità tali da ottenere una rapida idratazione dell'addensante con tempi brevi di mescolamento.

2. Metodo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che le sostanze, acida e basica, vengono intimamente mescolate con la sostanza addensante e perciò devono essere solubili o sospese in forma di polvere micronizzata alla stessa granulometria dell'addensante, nel solvente impiegato per l'applicazione della sospensione contenente l'addensante.

3. Metodo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che la preparazione della formulazione comprende le seguenti operazioni: a) micronizzazione o macinazione dell'agente addensante;
b) micronizzazione o macinazione delle sostanze, acida e basica;
c) sospensione dell'agente addensante in una soluzione di un legante opportuno ed aggiunta delle sostanze, acida e basica, a detta sospensione;

d) dispersione della sospensione attorno a particelle di uno o più componenti della formulazione; ed

(e) essiccazione e setacciatura del prodotto ottenuto.

4. Metodo secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che in luogo dell'operazione (a) vengono utilizzati agenti addensanti o sospendenti che si trovano in commercio già con una granulometria inferiore a 150 μ m o meglio ancora inferiore a 75 μ m.

5. Metodo secondo la rivendicazione 3 o 4, caratterizzato dal fatto che l'addensante deve essere insolubile o comunque poco solubile nel solvente in cui viene sciolto il legante il quale a sua volta deve essere solubile in acqua ed in solventi organici.

6. Metodo secondo la rivendicazione 3 o 4, caratterizzato dal fatto che alla sospensione vengono aggiunte sostanze acide e basiche.

7. Metodo secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che il rapporto in peso tra la somma delle quantità di sostanze, acida e basica, e l'addensante varia tra 1: 1,5 e 1:5.

8. Metodo secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che il rapporto in peso tra le sostanze, acida e basica, varia tra 1:1 e 1:1,5.

9. Metodo secondo la rivendicazione 3 o 4, caratterizzato dal fatto che il componente attorno alle cui particelle viene dispersa la sospensione è un eccipiente inerte e particolarmente un edulcorante.

10. Metodo secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che la sostanza acida viene scelta dal gruppo esemplificativo comprendente: acido tartarico, acido citrico, acido piruvico, acido malico, acido ascorbico, acido fumarico.

11. Metodo secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che la sostanza basica viene scelta dal gruppo esemplificativo comprendente sodio bicarbonato, potassio bicarbonato, sodio carbonato ed altri sali dell'acido carbonico solubili in acqua.

12. Metodo secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che la sostanza addensante viene scelta dal gruppo esemplificativo comprendente: Alginati, Carragenina, Agar-Agar, Gomma Adragante, Gomma Xantana, Gomma Guar, Gomma di Carruba, Gomma Karaya, Amido di Mais modificato, carbossimetilcellulosa, cellulosa cristallina da sola od in combinazione con altri idrocolloidi (AVICEL RC-591 della FMC Corporation).

13. Metodo secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che il legante solubile in acqua ed in solventi organici viene scelto dal gruppo esemplificativo comprendente: metilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossipropilcellulosa, idrossibutilcellulosa, polietilenglicoli, polivinilalcoli, polivinilpirrolidone, gelatina, amidi, amidi modificati.

14. Metodo secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che l'eccipiente inerte viene scelto dal gruppo esemplificativo comprendente: Saccarosio, Lattosio, Levulosio, Mannitolo, Sorbitolo secco, Maltodestrine, Glicocolle, Alanina, Pentaeritrite.

15. Metodo secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che la gomma Xantana, impiegata come addensante è quella nota con il nome commerciale di Keltrol.

16. Metodo secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che alla formulazione viene aggiunto un tensioattivo per accelerare la bagnabilità dell'agente addensante.

17. Formulazione preparata secondo una o più delle rivendicazioni precedenti quando impiegata in bustine monodose, per ottenere una sospensione omogenea di particelle solide di farmaci, microincapsulati e non, quando il contenuto della bustina viene versato in acqua o in altro liquido a base acquosa.

18. Formulazione secondo la rivendicazione 17, caratterizzata dal fatto che le particelle di farmaci sono costituite da microcapsule di farmaci ricoperti con membrana polimerica.

19. Formulazioni secondo la rivendicazione 17, in cui il farmaco microincapsulato è Ibuprofene, Ambroxolo HCl, Teofillina Potassio Cloruro.

20. Formulazione adatta alla formazione di una sospensione estemporanea omogenea di particelle solide di farmaci, microincapsulati o no, ogni qual volta preparate secondo il metodo di una o più delle rivendicazioni 1-16 e con particolare riferimento agli esempi riportati in precedenza.

pp. EURAND INTERNATIONAL S.p.A.

Il mandatario:

RICCARDI Sergio
Consulente in Proprietà Industriale

