



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101982900001307
Data Deposito	23/12/1982
Data Pubblicazione	23/06/1984

Titolo

Compresse masticabili di acetilsalicilato di lisina

RECORDATI

INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.P.A.

Prof. D. Nardi

D. Nardi

SIC
MPA:Z

DESCRIZIONE

dell'invenzione avente per titolo

COMPRESSE MASTICABILI DI ACETILSALICILATO DI LISINA

a nome Recordati Industria Chimica e Farmaceutica

S.p.A., con sede in Milano, via M. Civitali 1, di

nazionalità italiana

depositata il **23 DIC. 1982**

con il n°

24927A/82

RIASSUNTO

L'acetilsalicilato di lisina, da solo e/o in associazione con altri farmaci adatti, può essere somministrato sotto forma di compresse masticabili.

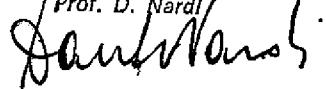
Queste compresse sono ben tollerate, di gusto gradevole, stabili nel tempo e di elevata compliance da parte del paziente.

Per la facilità e comodità d'uso, esse sono particolarmente indicate nell'automedicazione in caso di forme algiche minori, negli stati febbrili ed influenzali.

Nonostante sia stato introdotto in terapia circa ottanta anni fa, l'acido acetilsalicilico (ASA) rappresenta tuttora uno dei prodotti più largamente diffusi.

Fra le molte attività terapeutiche, le più importanti

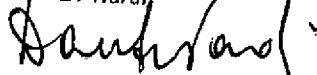




ti sono l'attività antinfiammatoria, antipiretica ed analgesica. E' proprio grazie a queste proprietà che l'acido acetilsalicilico viene usato da solo o in varie associazioni in tutte le sindromi morbose caratterizzate dalla presenza di flogosi sia primitive che secondarie, particolarmente se accompagnate da dolore ed ipertermia.

Nel caso dell'acido acetilsalicilico, è stata studiata anche a fondo l'influenza della forma farmaceutica sulla biodisponibilità. Questo, fra l'altro, per cercare di ridurre gli effetti collaterali a livello gastrico (ad esempio con preparazioni gastroresistenti), oppure per accelerare l'assorbimento e di conseguenza ottenere una pronta risposta terapeutica, oppure per rallentare l'assorbimento di una parte della dose e permettere il protrarsi dell'effetto terapeutico. Si è visto anche che la dissoluzione è un fattore determinante ad esempio nelle forme farmaceutiche solide orali, e ci sono numerosi dati in letteratura su prodotti a base di ASA aventi formulazioni diverse che influenzano la dissoluzione, l'assorbimento e, di conseguenza, i livelli ematici raggiungibili.

Antiaciidi e sostanze tamponanti a volte sono combinate con l'ASA nel tentativo di ridurre l'irritazione gastrica. Spesso, però, la quantità di sostanza



tamponante è insufficiente ad innalzare significativamente il pH dello stomaco.

L'ASA è disponibile anche in preparazioni effervescenti altamente tamponanti in cui, per l'assorbimento molto rapido, i livelli ematici di salicilemia nel sangue sono più elevati e gli effetti gastrolesivi sono inferiori rispetto alle compresse normali. Tali preparazioni però si prestano soprattutto per usi occasionali in quanto dosi ripetute possono portare ad alcalinizzazione delle urine ed ad una conseguente diminuzione della salicilemia.

Esse per altro non possono essere somministrate a pazienti con dieta a basso contenuto di sodio.

Ricerche farmacologiche e cliniche hanno ora ampiamente dimostrato che un sale dell'acido acetilsalicilico, l'acetilsalicilato di lisina, non solo conserva inalterate tutte le proprietà terapeutiche dell'acido acetilsalicilico ed in particolare le attività antinfiammatoria, antipiretica ed antalgica, ma le possiede in forma esaltata e ciò vale particolarmente per l'attività antalgica. Attualmente l'acetilsalicilato di lisina (LASA) è in commercio sotto forma di fiale per uso parenterale e come sospensione estemporanea granulare per uso orale.

E' oggetto della presente invenzione l'impiego del-

l'acetilsalicilato di lisina, da solo o in associazione con altri farmaci, sotto forma di compresse masticabili. Come associazione, nel senso dell'invenzione, si può considerare ad esempio quella con vitamina C, antistaminici, analgesici minori, caffèina. Con questa nuova forma farmaceutica si mantengono inalterate le proprietà di un sale solubile di ASA, ottenendo in più una buona compliance del paziente ed una notevole facilità d'uso. Le compresse masticabili sono ben tollerate, di sapore gradevole e stabili nel tempo.

Con la forma farmaceutica oggetto della presente invenzione, è possibile sfruttare al massimo i vantaggi di un sale solubile di ASA dovuti alla rapidità d'azione terapeutica. Questa, è legata agli alti livelli ematici di acetilsalicilemia e di salicilemia raggiungibili senza ricorrere all'uso delle fiale.

In tal modo le compresse masticabili di LASA sono molto ben adatte per trattamenti di automedicazione. Con questo termine si intende qui la capacità del paziente di potersi somministrare il medicamento senza ricorrere a persone o agenti esterni. Così nel caso sia difficile, o almeno scomodo, procurarsi il mezzo per sciogliere ad esempio la forma granulare (guida di veicoli, locale pubblico), la compres-

Dent Nardi

sa masticabile diventa di utilità e facilità estrema.

Con l'acetilsalicilato di lisina in compresse masticabili si ottengono valori di acetilsalicilemia e di salicilemia notevolmente superiori rispetto a quelli che si hanno con identiche quantità di ASA, ed inoltre questi livelli si instaurano più precocemente e si mantengono per un periodo di tempo più lungo. Rispetto alle compresse tradizionali di ASA, le compresse masticabili di LASA per la maggiore solubilità del principio attivo, per il fatto di non dover disgregarsi nello stomaco, permettono un più breve tempo di contatto con la mucosa gastrica e di conseguenza una migliore tollerabilità.

Nel caso delle compresse effervescenti l'ASA quando posto in acqua si scioglie per effetto della salificazione,

viceversa nel caso delle compresse masticabili di LASA

l'acido acetilsalicilico che è già salificato con la lisina è totalmente solubile, senza che sia necessaria

la preventiva dissoluzione e senza apporto di sodio.

La composizione delle compresse masticabili di LASA

prevede l'impiego di acetilsalicilato di lisina in

presenza di altri aminoacidi che fungono da tampone

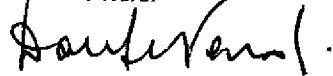
e da stabilizzanti (ad es. glicina). Il dosaggio è

compreso tra 180 e 1800 mg, che corrispondono rispet-

tivamente a 100 e 1000 mg di acido acetilsalicilico.

Si possono inoltre aggiungere i soliti diluenti tra-





dizionali a base di zuccheri (saccarosio, mannitollo, lattosio), amido, lubrificanti compatibili con l'ASA (talco, silicone, acido stearico), aromatizzanti (a base di menta, liquirizia, anice, lampone, fragola, albicocca, cola, ecc.), edulcoranti (saccarina, sodio saccarinato), agenti correttivi del sapore (NaCl, glutammato sodico, betaina) ed altri eccipienti adatti.

Affinchè le compresse masticabili siano stabili nel tempo, la loro preparazione richiede una tecnologia di produzione completamente a secco, con miscelazioni di polveri e compressione diretta in ambienti ad umidità controllata, e con successivo confezionamento adatto a prevenire il contatto del LASA con l'acqua.

I seguenti Esempi servono ad illustrare meglio l'invenzione ma non a limitarla in alcun modo.

ESEMPIO 1

In un'impastatrice di acciaio si fanno assorbire 14 g di dimetilpolisilossano 200 (350 cs) su 271 g di talco purificato. Le polveri vengono scaricate e quindi fatte passare per un mulino a coltelli con rete da 70 mesh. Le polveri sono quindi riportate nell'impastatrice, si uniscono 71,4 g di acido stearico e si mescola accuratamente.

Danish Nardi

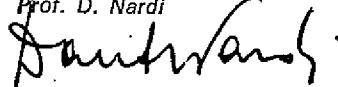
In un mulino a coltelli con rete da 70 mesh si polverizzano 28,6 g di sodio saccarinato e 75 g di aroma di arancio in polvere, poi si unisce il tutto al lubrificante. Lubrificanti ed aromatizzanti sono miscelati con 3214,3 g di LASA, 357 g di acido aminoacetico e 53,6 g di silice precipitata, poi le polveri sono ridotte con un granulatore rotante, poste in un miscelatore a doppio cono ed omogeneizzate assieme a 5915,1 g di saccarosio. La miscela delle polveri è compressa in una comprimitrice rotativa. Il confezionamento delle compresse finite viene eseguito in strips termosigillati realizzati con alluminio e polietilene da 30 μ . Tutte le operazioni sono effettuate in locali climatizzati a 20°C e con umidità relativa compresa tra il 16 e il 20%.

Ogni compressa masticabile contiene 900 mg di LASA. Alle compresse descritte sopra si aggiungono eventualmente 32 g di colorante E 100 lacca.

ESEMPIO 2

In un mulino a coltelli con rete da 70 mesh si polverizzano 28,5 g di sodio saccarinato e 89 g di aroma in polvere cola, poi si aggiungono 80 g del lubrificante politetrafluoroetilene.

Il lubrificante e gli aromatizzanti sono quindi miscelati in un apposito recipiente con 2121 g di LA



SA, 236 g di acido aminoacetico e 54 g di silice precipitata, e le polveri sono ridotte con granulatore rotante munito di rete da 50 mesh.

Le polveri ottenute sono quindi poste in un miscelatore a doppio cono ed omogeneizzate assieme a 596 g di paracetamolo pellettizzato per compressione diretta al 10% di amido di mais e 6825,5 g di saccharosio. L'ulteriore lavorazione viene eseguita come descritto nell'Esempio 1.

Ogni compressa contiene 594 mg di LASA e 150 mg di paracetamolo.

ESEMPIO 3

In un'impastatrice si fanno assorbire 14 g di dimetilpolisilossano 200 (350 cs) su 271 g di talco purificato. Si scaricano le polveri, le si passano in un mulino a coltelli, e le si riportano nell'impastatrice assieme a 71 g di acido stearico. Si mescola quindi accuratamente.

In un mulino a coltelli si polverizzano 28,5 g di sodio saccarinato, 14 g di ciprozeptadina cloridrato (antistaminico noto) e 75 g di aroma di menta in polvere. I lubrificanti e queste polveri sono intimamente miscelati sino a perfetta diluizione della ciprozeptadina cloridrato. In un recipiente di acciaio si mescolano quindi i lubrificanti, gli aromatiz-

Dantward

zanti e la ciproeftadina con 2121 g di LASA, 236 g di acido aminoacetico e 53,5 g di silice precipitata. La lavorazione seguente avviene come descritto nell'Esempio 1. Ogni compressa contiene 594 mg di LASA e 4 mg di ciproeftadina cloridrato.

ESEMPIO 4

In un mulino a coltelli con rete da 70 mesh si pon-
verizzano 28,5 g di sodio saccarinato e 75 g di aro-
ma d'arancio in polvere, poi si uniscono alla misce-
la 15 g di acidi grassi idrogenati (Sterotex) e
71 g di acido stearico. Lubrificanti e aromatizzan-
ti sono quindi versati in un apposito recipiente e
miscelati con 1607 g di LASA, 178,5 g di acido ami-
noacetico e 53,5 g di silice precipitata. Le polve-
ri ottenute sono ridotte in un granulatore rotante.

Queste polveri vengono quindi versate in un miscela-
tore a doppio cono assieme a 1179 g di Vitamina C
microincapsulata al 60% e 6992,5 g di saccarosio.

Dopo avere omogeneizzato si segue la lavorazione
dell'esempio 1. Ogni compressa contiene 450 mg di
LASA e 200 mg di Vitamina C.

ESEMPIO 5

Si procede come nell'Esempio 3 sostituendo però
l'aroma di menta con aroma di pompelmo in polvere.
Poi al posto della ciproeftadina cloridrato si im-



Dandurans

piegano 7 g di clorfeniramina maleato e 2000 g di saccarosio. Per la miscelazione, granulazione e successiva omogeneizzazione si usano:

LASA	1607	g
acido aminoacetico	178,5	g
silice precipitata	53,5	g
vitamina C microincapsulata al 60%	893	g
saccarosio	4730,5	g

La procedura è poi quella dell'Esempio 1. Ogni compressa contiene 450 mg di LASA in associazione con 150 mg di Vitamina C, 2 mg di clorfeniramina maleato e 20 mg di caffea. Queste compresse sono particolarmente indicate per l'uso anti-influenzale.

ESEMPIO 6

Si macinano in un mulino 31 g di sodio saccarinato e 93,7 g di una miscela di aromi di fragola e lampone in polvere. Le polveri ottenute sono unite al lubrificante costituito da 297 g di talco e 62,5 g di acido stearico. I lubrificanti ed aromatizzanti sono quindi miscelati in un apposito recipiente con 1125 g di LASA, 125 g di acido aminoacetico e 93,7 g di silice precipitata e le polveri sono ridotte in un granulatore rotante con rete da 50 mesh. Si versa il tutto in un miscelatore a doppio cono e si aggiungono 8165,5 g di saccarosio.

Danckwerts

Seguendo poi la procedura descritta nell'Esempio 1 si ottengono delle compresse particolarmente adatte per uso pediatrico che contengono 180 mg di LASA ciascuna.

RIVENDICAZIONI

1. Compresse masticabili di acetilsalicilato di lisina ad attività analgesica, comprendenti una quantità effettiva di acetilsalicilato di lisina, i soliti eccipienti farmaceuticamente accettabili, ed una sostanza tampone e stabilizzante.
2. Compresse masticabili secondo la rivendicazione 1, comprendenti anche una quantità effettiva di Vitamina C.
3. Compresse masticabili secondo la rivendicazione 1, comprendenti anche una quantità effettiva di una sostanza antistaminica.
4. Compresse masticabili secondo la rivendicazione 1, comprendenti anche una quantità effettiva di un analgesico minore.
5. Compresse masticabili secondo la rivendicazione 1, comprendenti anche una quantità effettiva di caffea.
6. Una compressa masticabile secondo le rivendicazioni da 1 a 5, dove la quantità effettiva di acetilsalicilato di lisina è compresa tra 180 e

Dantvar

1800 mg, corrispondenti a 100-1000 mg di acido

acetilsalicilico.

7. Una nuova formulazione farmaceutica di acetilsalicilato di lisina sotto forma di compresse masticabili che comprendono una quantità effettiva di acetilsalicilato di lisina da solo, e/o in associazione con altri farmaci adatti, tamponi e stabilizzanti, e i soliti eccipienti farmaceuticamente accettabili.

8. Compresse masticabili secondo la rivendicazione 1. o 7., dove gli eccipienti comprendono ad esempio diluenti tradizionali, amido, lubrificanti, aromatizzanti, agenti correttivi del sapore ed edulcoranti.

9. Compresse masticabili per il trattamento di forme algiche minori, stati febbrili ed influenzali comprendenti acetilsalicilato di lisina nella quantità definita dalla rivendicazione 6., un eccipiente definito nella rivendicazione 8., una sostanza tampone e stabilizzante, e/o altri farmaci adatti secondo le rivendicazioni da 2. a 5.

10. Compresse masticabili secondo la rivendicazione 9., di gusto gradevole, ben tollerate e stabili nel tempo, dove la sostanza tampone e stabilizzante è ad esempio glicina.

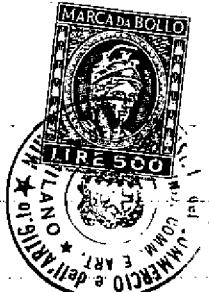
Milano, 23 dicembre 1982.

RECORDATI

INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.P.A.

Prof. D. Nardi

D. Nardi



l'Ufficiale Rogante
(Italia Russa)

D. Nardi