



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

# UIBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>101997900589031</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>11/04/1997</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>11/10/1998</b>

<b>Priorità</b>	9607564.3
<b>Nazione Priorità</b>	GB
<b>Data Deposito Priorità</b>	

<b>Priorità</b>	9622028.0
<b>Nazione Priorità</b>	GB
<b>Data Deposito Priorità</b>	

<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K		

Titolo

**COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CON RIVESTIMENTO ENTERICO**

## DESCRIZIONE

RM 97 A 000207

a corredo di una domanda di brevetto per invenzione  
avente per titolo:

"Composizioni farmaceutiche con rivestimento enterico"

a nome: NOVARTIS AG

- - - - -

## DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce all'acido  
micofenolico.

L'acido micofenolico, qui indicato anche come  
MPA, è stato isolato la prima volta nel 1896 ed è sta-  
to estesamente studiato come prodotto farmaceutico di  
potenziale interesse commerciale. E' noto che esso ha  
attività antitumorale, antivirale, immunosoppressiva,  
antipsoriasi e antinfiammatoria [si veda, ad es. W. A.  
Lee et al., Pharmaceutical Research (1990), 7, pagg.  
161-166 e i riferimenti ivi citati]. Sono stati pub-  
blicati lavori sull'MPA come agente anticancro dagli  
scienziati della Lilly, si veda ad es. M. J. Sweeney  
et al., Cancer Research (1972), 32, 1795-1802, e dagli  
scienziati della ICI, si vedano ad es. i brevetti GB  
1.157.099 e 1.203.328, e come agente immunosoppressi-  
vo, si veda ad es. A. Mitsui et al. J. Antibiotics  
(1969) 22, pagg. 358-363. Nell'articolo sopra menzio-  
nato di W. A. Lee et al. si riporta che sono stati

fatti tentativi per aumentare la biodisponibilità o la specificità dell'MPA realizzandone dei derivati. Si riteneva che la scarsa biodisponibilità dell'acido fosse causata da fattori indeterminati, come la complessazione del farmaco nel lume gastrointestinale, una stretta finestra di assorbimento, una metabolizzazione prima dell'assorbimento, ecc.. E' stata descritta la preparazione dell'estere morfolino etilico, anche noto come micofenolato di mofetile (a volte indicato qui come MMF), che presentava una biodisponibilità considerevolmente superiore a quella dell'MPA (100% per MMF e 43% per MPA). Questo derivato è stato recentemente introdotto in commercio come immunosoppressore per il trattamento o la prevenzione del rigetto di trapianto d'organo o di tessuto, a dosaggi giornalieri compresi tra circa 200 mg e circa 3 g per os, ad es. circa 2 g per os. La "compliance" dei pazienti con l'MMF non è ideale, tra l'altro a causa di effetti collaterali, ad es. effetti collaterali gastrointestinali, la cui origine non è nota.

Abbiamo ora trovato, dopo un'esaustiva sperimentazione, che i sali micofenolati, quando dotati di un rivestimento enterico o adattati per essere rilasciati nella parte superiore dell'intestino, ad es. nel duodeno, nel digiuno o nell'ileo, sono prodotti farmaceu-

tici efficaci e ben tollerati, particolarmente per indicazioni immunosoppressive, specialmente per il trattamento o la prevenzione del rigetto di allotrapianto o xenotrapianto d'organo, di tessuto o cellulare, ad es. dopo un trapianto, o per il trattamento o la prevenzione di patologie immuno-mediate (patologie autoimmuni), e presenta interessanti caratteristiche di biodisponibilità e di stabilità. Inoltre, è richiesta la somministrazione di un numero inferiore di forme di dosaggio unitarie rispetto all'MMF, il che comporta una più facile somministrazione.

La presente invenzione fornisce, in un suo aspetto, una composizione farmaceutica comprendente un sale microfenolato, la composizione essendo atta a rilasciare micofenolato nella parte superiore del tratto intestinale (indicata nel seguito come una composizione dell'invenzione). La composizione può essere così adattata in qualunque maniera convenzionale, preferibilmente con mezzi atti a prevenire il rilascio del micofenolato nello stomaco e a garantire detto rilascio nella parte superiore del tratto intestinale. In un suo ulteriore aspetto, l'invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente un sale micofenolato farmaceuticamente accettabile rivestito.

Tali sali sono sali cationici, ad es. sali di

metalli alcalini, specialmente sali di sodio. I sali micofenolati di sodio sono noti, ad es., dal brevetto sudafricano No. 68/4959. Noi preferiamo usare il sale monosodico, il quale può essere ottenuto in forma cristallina per ricristallizzazione da acetone/etanolo, se necessario con acqua; p.f. 189-191°C.

L'invenzione fornisce, più specificamente, una composizione solida con rivestimento enterico in forma di dosaggio unitaria per somministrazione orale, il nucleo della composizione contenendo micofenolato di sodio in forma solida o liquida.

Il termine "nucleo" comprende micofenolato di sodio (o altro sale cationico), se desiderato in miscela con ulteriori materiali fisiologicamente accettabili tali da poter essere racchiusi in un rivestimento enterico. Il termine "nucleo" comprende, in senso lato, non solo compresse, pellets o granuli, ma anche capsule, ad es. capsule morbide o dure di gelatina o di amido. Tali nuclei possono essere prodotti in maniera convenzionale. Abbiamo trovato che i sali micofenolati, in particolare il sale sodico, sono particolarmente interessanti per la produzione di compresse. Quando si usano nuclei per compresse, queste hanno preferibilmente una durezza compresa tra circa 10 e 70 N.

I pellets o granuli, dopo l'applicazione del rivestimento enterico come descritto qui di seguito, possono essere utilizzati come tali oppure per riempire capsule, ad es. capsule di gelatina dura. Se desiderato, le capsule possono alternativamente essere dotate di rivestimento enterico, ad es. realizzato in maniera convenzionale.

Altri ingredienti farmaceuticamente accettabili possono essere presenti nei nuclei, ad es. quelli convenzionalmente utilizzati nella preparazione di composizioni farmaceutiche, come cariche, ad es. lattosio, agenti che aumentano la scorrevolezza, ad es. silice e lubrificanti, ad es. stearato di magnesio.

Il termine "rivestimento enterico" comprende qualunque rivestimento farmaceuticamente accettabile che impedisca il rilascio dell'ingrediente attivo nello stomaco e che si disintegri sufficientemente nel tratto intestinale (per contatto con succhi approssimativamente neutri o alcalini) per permettere l'assorbimento del principio attivo attraverso le pareti del tratto intestinale. Numerosi test in vitro per determinare se o meno un rivestimento sia classificabile enterico sono stati pubblicati nelle farmacopee di vari paesi.

Più specificamente, il termine "rivestimento

enterico" come qui usato si riferisce ad un rivestimento che rimane intatto per almeno 2 ore, in contatto con succhi gastrici artificiali come HCl a pH 1 a 36-38°C, e preferibilmente, si disintegra successivamente entro 30 minuti in succhi intestinali artificiali, come una soluzione tamponata di  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  a pH 6,8.

Lo spessore del rivestimento può variare e dipende tra l'altro dalla sua permeabilità in acqua e acidi. Un tipico rivestimento può essere di circa 16-30 mg, ad es. da 16-20 a 25 mg, su una capsula di gelatina di misura 1. Simili spessori possono essere applicati in altre formulazioni.

In generale, si ottengono risultati soddisfacenti con un rivestimento di spessore pari a 5-100  $\mu\text{m}$ , preferibilmente 20-80  $\mu\text{m}$ . Il rivestimento viene opportunamente scelto da polimeri macromolecolari. Adatti polimeri sono elencati, ad es., in L. Lachman et al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3<sup>a</sup> Ed., 1986, pagg. 365-373, in H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, pagg. 355-359, in Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4<sup>a</sup> Ed. Vol. 7, pagg. 739-742 e 766-778, (Springer Verlag, 1971) e in Remington's Pharmaceutical Sciences, 13<sup>a</sup> Ed., pagg. 1689-1691 (Mack Publ. Co., 1970), e comprendono, ad es., derivati esterei di cellulosa, eteri

di cellulosa, resine acriliche, come copolimeri di metacrilato e copolimeri di acido maleico e derivati dell'acido ftalico.

Le pellicole preferite sono realizzate con ftalato e trimellitato di acetato di cellulosa, copolimeri di acido metacrilico, ad es. copolimeri derivati da acido metilacrilico e suoi esteri, contenenti almeno il 40% di acido metilacrilico e specialmente ftalato di idrossipropil-metilcellulosa.

I metilacrilati comprendono quelli di peso molecolare al di sopra dei 100.000 dalton, basati, ad es., su metilacrilato e metil- o etil-metilacrilato in un rapporto di circa 1:1. Prodotti tipici comprendono Endragit L, ad es. L 100-55, commercializzato dalla Rohm GmbH, Darmstadt, Germania.

Tipici ftalati di acetato di cellulosa hanno un contenuto di gruppi acetilici del 17-26% e un contenuto di ftalato dal 30-40%, con una viscosità di circa 45-90 cP.

Tipici trimellitati di acetato di cellulosa hanno un contenuto di gruppi acetilici del 17-26%, un contenuto di gruppi di trimellitilici del 25-35% con una viscosità di 15-20 cS. Un esempio di un adatto trimellitato di acetato di cellulosa è il prodotto commerciale CAT (Eastman Kodak Company, USA).

Gli ftalati di isopropil-metilcellulosa hanno tipicamente un peso molecolare da 20.000 a 100.000 dalton, ad es. da 80.000 a 130.000 dalton, un contenuto di gruppi idrossipropilici dal 5 al 10%, un contenuto di gruppi metossilici dal 18 al 24% e un contenuto di gruppi ftalilici dal 21 al 35%.

Un esempio di un adatto ftalato di acetato di cellulosa è il prodotto commerciale CAT (Eastman Kodak, Rochester, N.Y., USA).

Esempi di adatti ftalati idrossipropil-metilcellulosa sono i prodotti commerciali aventi un contenuto di gruppi idrossipropilici del 6-10%, un contenuto di gruppi metossilici del 20-24%, un contenuto di gruppi ftalilici dal 21-27%, un peso molecolare di circa 84.000 dalton, e che sono noti con il marchio HP 50, e sono disponibili dalla Shin-Etsu Chemical Co., Tokyo, Giappone, nonché quelli aventi un contenuto di gruppi idrossipropilici, un contenuto di gruppi metossilici e un contenuto di gruppi ftalilici del 5-9%, del 18-22% e del 27-35% rispettivamente, e un peso molecolare di 78.000 dalton, noti con il marchio HP 55, e disponibili dallo stesso fornitore.

Un rivestimento preferito è HP 50.

Il rivestimento enterico può essere realizzato in una maniera convenzionale, in modo tale che i nu-

clei vengano spruzzati con una soluzione del rivestimento enterico.

Adatti solventi per il rivestimento enterico sono ad esempio i solventi organici, ad es. un alcool come l'etanolo, un chetone come l'acetone, idrocarburi alogenati come  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o miscele di tali solventi, come ad es. etanolo/acetone, ad es. da 1:1 a 10:1.

Convenientemente, a tale soluzione viene aggiunto un ammorbidente come di-n-butilftalato o triacetina, ad es. in un rapporto tra materiale di rivestimento e ammorbidente da 1:circa 0,05 a 1:circa 0,3.

Se desiderato, per gli ftalati di cellulosa e gli altri materiali di rivestimento acidi può essere realizzato un sale di ammonio, e si può utilizzare una soluzione acquosa.

Un'apparecchiatura di rivestimento a letto fluidizzato può essere utilizzata per il rivestimento.

Convenientemente, i nuclei vengono trattati a temperatura ambiente o riscaldate a  $40^\circ\text{C}$ , ad es. per mezzo di aria tiepida a  $40-70^\circ\text{C}$ , prima della spruzzatura. Per evitare l'adesione dei nuclei la procedura di spruzzatura viene preferibilmente interrotta ad intervalli di tempo prestabiliti e i nuclei vengono riscaldate di nuovo. Tuttavia, è anche possibile procedere senza interruzione della procedura di spruzza-

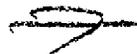
tura, ad es. con una regolazione automatica della quantità di materiale spruzzato, tenendo conto della temperatura dell'aria esausta e/o dei nuclei.

La pressione di spruzzatura può variare entro ampi intervalli, e in generale risultati soddisfacenti vengono ottenuti con una pressione di spruzzatura da circa 1 a circa 1,5 bar.

Le composizioni dell'invenzione sono utili come immunosoppressori, come indicato da prove standard.

L'attività e le caratteristiche delle composizioni dell'invenzione possono essere evidenziate in:

- a) prove cliniche standard, ad es. osservando i primi episodi di rigetto acuto o il fallimento del trattamento sei mesi dopo il trapianto di rene, o il mantenersi di uno stato libero da rigetto entro sei mesi dall'inizio del trattamento secondo l'invenzione. Le composizioni dell'invenzione vengono som-  
ministrate ad una dose nel campo da 0,5 a 2,0  
g/giorno, ad es. circa 1,5 g/giorno, e riducono  
l'incidenza del rigetto acuto quando somministrate  
durante il periodo attorno all'intervento di trapianto, e mantengono uno stato libero da rigetto in pazienti che sono a tre mesi o più dopo il trapianto. Quindi, le composizioni dell'invenzione possono essere somministrate durante le iniziali 72 ore do-



po il trapianto, ad una dose di circa 0,5 g somministrati due volte al giorno in combinazione con uno steroide convenzionale e una ciclosporina, ad es. come il NEORAL, nel quale la dose di ciclosporina è quella convenzionale, circa  $8 \pm 3$  mg/kg per trapianti renali. La dose di steroide che deve essere somministrata è circa 2,5 mg/kg per 4 giorni dopo il trapianto, 1 mg/kg in seguito per una settimana, quindi 0,6 mg/kg per due settimane e infine 0,3 mg/kg per un mese, per il prednisone.

e in

- b) prove standard su animali, ad es. osservando il rigetto di allotrapianto del rene nel ratto. In questa prova, un rene prelevato da un ratto Fischer 344 femmina viene trapiantato nel dotto renale di un ratto ricevente WF nefrectomizzato unilateralmente (lato sinistro), usando un'anastomosi capo contro capo. L'anastomosi ureterica è anch'essa capo contro capo. Il trattamento comincia il giorno del trapianto e viene continuato per 14 giorni. Viene effettuata una nefrectomia controlaterale sette giorni dopo il trapianto, lasciando il ricevente totalmente dipendente dalle prestazioni del rene del donatore. La sopravvivenza del trapianto è presa come parametro per un trapianto funzionale.

Dosi tipiche delle composizioni dell'invenzione sono da circa 1 a 30 mg/kg per os.

Le composizioni dell'invenzione sono particolarmente utili per le seguenti affezioni:

- a) Trattamento e prevenzione del rigetto di allotrapianto o xenotrapianto di organo, tessuto o cellule nativi o transgenici, ad es. per il trattamento dei soggetti ricettori di trapianto di cuore, polmone, cuore-polmone combinato, fegato, rene, pancreas, pelle, cellule degli isolotti pancreatici, cellule neuronali o cornea, compresi il trattamento e la prevenzione del rigetto acuto, il trattamento e la prevenzione del rigetto iperacuto, ad es. associato con rigetto di xenotrapianto, e il trattamento e la prevenzione del rigetto cronico, ad es. associato con il rigetto trapianto-vasi. Le composizioni dell'invenzione sono anche indicate per il trattamento e la prevenzione del rigetto trapianto-contro-ospite, come quello conseguente al trapianto di midollo osseo.
- b) Trattamento e prevenzione di malattie autoimmuni, ad es. malattie immuno-mediate e affezioni infiammatorie, in particolare affezioni infiammatorie con una eziologia che comprende una componente immunologica, come l'artrite (ad esempio l'artrite reuma-

toide, l'artrite cronica progressiva e l'artrite deformante) e malattie reumatiche. Specifiche malattie immunomediate per cui le composizioni dell'invenzione possono essere utilizzate comprendono i disordini ematologici autoimmuni (incluse, ma non limitate ad esse, l'anemia emolitica, l'anemia aplastica, l'anemia eritrocitica pura e la trombocitopenia idiopatica), il lupus eritematoso sistemico, la policondrite, lo scleroderma, la granulomatosi di Wegener, la dermatomiosite, la poliomiosite, l'epatite attiva cronica, la cirrosi biliare primaria, la miastenia grave, la psoriasi, la sindrome di Steven-Johnson, il pemfigo, la psilosi idiopatica, le malattie intestinali infiammatorie autoimmuni (comprese ad es. la colite ulcerativa e la malattia di Crohn), l'oftalmopatia endocrina, la malattia di Graves, la sarcoidosi, la sclerosi multipla, il diabete giovanile (diabete mellito tipo I), l'uveite non infettiva (anteriore e posteriore), la cheratocongiuntivite secca e la cheratocongiuntivite primaverile, la fibrosi polmonare interstiziale, l'artrite psoriatica, la vasculite e la glomerulonefrite (con o senza sindrome nefrotica, ad es. compresa la sindrome nefrotica idiopatica o la nefropatia da cambio minimo) e la dermatomiosite

giovanile.

Naturalmente, i dosaggi appropriati delle composizioni dell'invenzione varieranno, ad es. in dipendenza dall'affezione da trattare (ad esempio, il tipo di patologia o la natura della resistenza), il sale di MPA utilizzato, l'effetto desiderato e la via di somministrazione.

In generale, tuttavia, si ottengono risultati soddisfacenti con la somministrazione, ad es. per via orale, a dosaggi dell'ordine da circa 1 a circa 30 mg di sale per kg di peso corporeo animale per giorno, somministrato una volta o in dosi refratte fino a 4 volte al giorno. Adatti dosaggi giornalieri per pazienti sono quindi nell'ordine da 200 mg a 3 g per os di sale ad es. da circa il 50 al 100% del dosaggio di micofenolato di mofetile. Per il sale monosodico preferito il dosaggio del sale è circa due terzi del dosaggio di micofenolato di mofetile.

Forme di dosaggio unitario rappresentative contengono da circa 50 mg, ad es. 100 mg a circa 1,5 g del sale micofenolato farmaceuticamente accettabile.

Le caratteristiche di biodisponibilità delle composizioni dell'invenzione possono essere determinate in maniera convenzionale, ad es. per somministrazione orale a cani beagle. I dosaggi sono tipicamente

di 50 mg di sale per animale, ad es. circa 3-5 mg di sale/kg di peso corporeo dell'animale. I cani sono adulti (circa 10 kg, ad es. 6-14 kg), tenuti a digiuno. Tre ore dopo la somministrazione i cani ricevono 200 g di cibo. Campioni di sangue vengono prelevati dalla vena cefalica prima della somministrazione e 10, 30 e 45 minuti, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 e 24 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di MPA libero vengono determinati con analisi HPLC (con rilevamento con UV).

In una prova di biodisponibilità relativa come precedentemente descritta in cani beagle maschi, 3,8 mg di sale/kg di peso animale sono stati somministrati per via orale, con la composizione secondo l'Esempio 1 come di seguito descritta e con una formulazione di MPA o di MMF corrispondente alla composizione dell'Esempio 1, ma contenente una quantità identica di MPA o di MMF disponibile in commercio.

I risultati sono i seguenti:

(segue tabella)

	Es. 1	MPA	MMF
AUC [ng·h·ml <sup>-1</sup> ] (biodisponibilità relativa di MPA)			
media	4612 (218)	3579 (174)	2709 (100)
mediana	4204 (168)	2911 (182)	2513 (100)
DS	939	1889	1363
CV	20	53	50
C <sub>max</sub> [ng/ml] (C <sub>max</sub> relativa)			
media	5391 (313)	3683 (227)	2052 (100)
mediana	5359 (367)	2719 (172)	1462 (100)
DS	1847	2504	945
CV (%)	34 (46)	68 (87)	46 (0)

I coefficienti di variazione (CV) dell'AUC (area sotto la curva) (20%) e della C<sub>max</sub> (concentrazione massima) (34%) della composizione dell'Esempio 1 sono significativamente inferiori a quelli delle composizioni di riferimento, indicando una minore variabilità, tra un soggetto e l'altro e nello stesso soggetto, con la composizione dell'Esempio 1.

L'area sotto la curva (AUC) e la C<sub>max</sub> con la composizione dell'Esempio 1 sono maggiori di quelle delle composizioni di riferimento.

Naturalmente, le vantaggiose caratteristiche di biodisponibilità delle presenti composizioni possono essere accertate in prove cliniche standard di biodi-

sponibilità. Ad esempio, dosi da 200 mg a 1,5 g della composizione dell'Esempio 1 e di MPA e di MMF possono essere somministrate a 12 volontari sani in dosaggi singoli in un esperimento di crossover. Aumentati valori di AUC e di  $C_{max}$  possono essere osservati per la composizione dell'Esempio 1.

Le composizioni della presente invenzione sono tollerate sorprendentemente meglio dell'MMF, inducendo minori effetti collaterali gastrointestinali come diarrea e bruciore. Esse mostrano minori effetti collaterali a lungo termine, ad es. nel colon.

Le composizioni dell'invenzione possono essere somministrate come l'unico principio attivo o insieme ad un altro immunosoppressore, ad es. con una somministrazione simultanea o separata di altri immunosoppressori. Ad esempio, in applicazioni immunosoppressive come la prevenzione o il trattamento del rigetto trapianto-contro-ospite, del rigetto di trapianto o di patologie immuno-mediate, le composizioni dell'invenzione possono essere utilizzate in combinazione con ciclosporine o ascomicine, o con i loro analoghi immunosoppressori, ad es. ciclosporina A, FK-506 (tacrolimus), ecc., rapamicina; corticosteroidi; ciclofosfamide; azatioprina; metotrexato; brequinar; leflunomide; mizoribina; deossispergualina; loro analoghi,

e anticorpi monoclonali immunosoppressori, ad es. anticorpi monoclonali a recettori leucocitici, ad es. MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CTLA4, B7, CD45 o CS58 o loro ligandi; o altri composti immunomodulatori.

Quando le composizioni dell'invenzione vengono co-somministrate con tali altri immunosoppressori, i dosaggi degli altri immunosoppressori possono essere ridotti, ad es. a da un mezzo a un terzo dei loro dosaggi quando utilizzati da soli.

Dosaggi rappresentativi da usare per la ciclosporina sono ad es. da 1 a 10, ad es. da 1 a 2 mg/kg/giorno.

La presente invenzione fornisce, secondo un altro aspetto, l'uso, il metodo e le composizioni come definiti qui di seguito nelle rivendicazioni.

Nella misura in cui i dettagli degli eccipienti non sono qui descritti, questi sono noti o disponibili, ad esempio in Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seconda Edizione, a cura di Ainley Wade e Paul J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, USA e Pharmaceutical Press, Londra; e Lexicon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, a cura di H. P. Fiedler, 4<sup>a</sup> Edizione, Editore Cantor, Aulendorf, ed edizioni precedenti.

Nel seguito viene riportata una descrizione, a scopo esclusivamente esemplificativo, di composizioni secondo la presente invenzione.

ESEMPIO 1

Composizione

Contenuto delle capsule

sale monosodico di MPA	53,43 mg (= 50 mg MPA)
lattosio (miscela 1:1 di 100/200 mesh)	256,57 mg
silice (Aerosil)	3,10 mg
stearato di magnesio	1,55 mg
	<hr/>
	314,65 mg

La capsula è della misura 1.

Rivestimento enterico (circa 17 mg)

ftalato di idrossipropil-

metil cellulosa (HP 50) 9 parti

triacetina 1 parte

Procedura

Gli ingredienti della capsula vengono mescolati, e con essi vengono riempite capsule di misura 1. Le capsule vengono rivestite in un rivestitore a letto fluidizzato con una soluzione degli ingredienti del rivestimento enterico (contenente il 10% di acetone). Il rivestimento su ciascuna capsula è di circa 17 mg. Le capsule sono conformi alla prova per rivestimento

enterico qui descritta e non si disintegrano entro due ore in succhi gastrici artificiali (pH 1, HCl). Le composizioni sono stabili, ad es. per 2 anni a temperatura ambiente. Se desiderato capsule più grandi contenenti 534,3 mg di sale monosodico di MPA possono essere prodotte in maniera analoga riducendo la quantità di lattosio. Queste sono ben tollerate nelle prove cliniche.

ESEMPIO 2

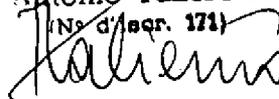
Capsule di misura 1 vengono prodotte come nell'Esempio 1. Una soluzione per rivestimento enterica è stata realizzata come segue:

ftalato di idrossipropil-

metil cellulosa (HP 50)	270 g
triacetina	30 g
acetone	900 g
etanolo	1800 g

600 g di questa soluzione di rivestimento enterico sono stati utilizzati per 1 kg di capsule (circa 2400). La quantità di rivestimento applicata a ciascuna capsula era di circa 25 mg, dando un spessore di pellicola di 5-6 mg/cm<sup>2</sup>.

UN MANDATARIO  
per se e per gli altri  
Antonio Taliercio  
(No. d'isr. 171)



ING. BARZANO & ZANARDO ROMA S.p.A.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente un sale micofenolato, la composizione essendo atta a rilasciare micofenolato nella parte superiore del tratto intestinale.

2. Composizione farmaceutica comprendente un sale micofenolato farmaceuticamente accettabile dotato di rivestimento enterico.

3. Uso di un sale micofenolato o composizione farmaceuticamente accettabile dotati di rivestimento enterico secondo le rivendicazioni 1 o 2 nella preparazione di un medicamento immunosoppressivo, in particolare per la prevenzione o il trattamento del rigetto di allotrapianto o xenotrapianto d'organo, tessuto o cellule, nativi o transgenici; per il trattamento o la prevenzione di patologie immuno-mediate e/o infiammatorie; facoltativamente con la simultanea o separata somministrazione di un altro immunosoppressore.

4. Metodo per trattare immunosoppressivamente un paziente che comprende il somministrare una quantità terapeuticamente efficace di un micofenolato o una composizione farmaceuticamente accettabili dotati di rivestimento enterico secondo le rivendicazioni 1 o 2 ad un soggetto che abbia bisogno di tale immunosoppressione, facoltativamente con la somministrazione

simultanea o separata di un altro immunosoppressore.

5. Composizione contenente un sale micofenolato o una composizione farmaceuticamente accettabili dotati di rivestimento enterico secondo la rivendicazione 1 o 2 e un altro immunosoppressore per la somministrazione simultanea, sequenziale o separata.

6. Composizione, uso o metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui il sale di sodio è il sale monosodico.

7. Composizione, uso o metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui è presente un altro immunosoppressore, ad es. una ciclosporina.

---

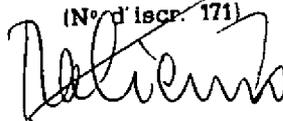
ROMA, 11 APR. 1997

p.p. NOVARTIS AG

ING. BARZANO' & ZANARDO ROMA S.p.A.

A14446/FDI

UN MANDATARIO  
per se e per gli altri  
Antonio Taliercio  
(N° d'iscr. 171)



ING. BARZANO' & ZANARDO ROMA S.p.A.