

Brevetto europeo No. 3439637

Domanda di brevetto europeo No. 17726142.7

Data di deposito: 04 aprile 2017

Classificazione IPC: A61K9/16, A61K9/20, A61K31/606

5 Classificazione CPC: A61K9/1694 (EP,US); A61K31/606 (EP,US); A61K9/1623 (US);  
A61K9/1635 (EP); A61K9/1652 (US); A61K9/2013 (US); (+)

Priorità: Italiana No. 2016UA02293 del 05 aprile 2016

Titolo: PROCESSO PER FORMULAZIONI SOLIDE DI MESALAZINA

Richiedente: SOFAR S.p.A.

10 Via Firenze, 40  
20060 Trezzano Rosa (MI)  
Italia

Inventore: LABRUZZO, Carla

\*\*\*\*\*

15 DESCRIZIONE

[0001] La presente invenzione riguarda un processo per preparare forme farmaceutiche solide comprendenti una quantità di mesalazina compresa tra il 75 e il 95%, ovvero tra 1000 e 1600 mg di farmaco per unità posologica. Inoltre, la presente invenzione riguarda un granulato e/o compresse ottenute/ottenibili col processo dell'invenzione, preferibilmente rivestite per consentire il rilascio controllato del farmaco.

20 [0002] Infine, la presente invenzione riguarda l'uso del granulato e/o delle compresse come medicamento, preferibilmente per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche preferibilmente a carico dell'intestino.

#### **STATO DELL'ARTE**

25 [0003] Diversi studi riguardanti il comportamento del paziente indicano che solo circa la metà dei pazienti che escono da uno studio medico con una prescrizione farmaceutica assume il farmaco conformemente alle direttive del medico.

[0004] L'aderenza alle prescrizioni farmaceutiche, comunemente indicata col termine compliance, è generalmente definita come la tendenza di un paziente ad assumere i farmaci in accordo con la prescrizione del medico. In particolare, la percentuale di compliance è determinata come la percentuale delle dosi prescritte effettivamente assunte dal paziente in un determinato periodo di tempo.

5 [0005] La conseguenza più scontata della mancanza di compliance è che la malattia non può essere migliorata e/o curata. Ne consegue che la qualità della vita del paziente peggiora e lo stesso dicasi per il costo dell'assistenza sanitaria.

10 [0006] Particolarmente frequenti sono i casi di mancanza di compliance associati a schemi terapeutici e posologici complessi, come nei casi di soggetti affetti da una condizione cronica. Infatti, la non-compliance dei pazienti agli schemi terapeutici nel caso delle malattie croniche è oramai largamente documentata e confermata dalla ricorrenza dei sintomi, in particolare, nei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali, come la colite ulcerosa ed il morbo di Crohn. Infatti, questi pazienti sono costretti all'assunzione ripetuta del farmaco allo scopo di raggiungere il dosaggio terapeutico giornaliero efficace. Questo schema terapeutico impegnativo è correlato alle tecniche formulative attualmente disponibili per questi farmaci che non consentono l'introduzione di elevate quantità del principio attivo nelle  
15 singole formulazioni. La mesalazina o acido 5-aminosalicilico (5-ASA) è un esempio di questa tipologia di farmaci. Essa è una molecola ad attività antiinfiammatoria, largamente utilizzata per il trattamento delle malattie croniche infiammatorie del tratto intestinale. La mesalazina viene normalmente somministrata per via orale o rettale. Le formulazioni farmaceutiche orali attualmente disponibili sul mercato consentono al principio attivo di oltrepassare lo stomaco, e spesso anche l'intestino tenue, così da rilasciare il farmaco in modo sito-specifico in corrispondenza del sito dell'infiammazione,  
20 dove lo stesso può agire in modo topico a diretto contatto con la mucosa.

[0007] Per ottenere la sito-specificità e l'efficacia topica, le formulazioni farmaceutiche solide di mesalazina sono di solito rivestite da uno o più strati che ne consentono il controllo del rilascio.

25 [0008] È estremamente importante garantire la massima compliance del paziente al trattamento con la mesalazina poiché, per esempio, i pazienti con colite ulcerosa che non sono aderenti alla terapia hanno un rischio di recidiva cinque volte più alto rispetto ai pazienti con maggior compliance. Inoltre, come detto precedentemente, il protrarsi della malattia

ha un forte impatto negativo sulla salute e sulla qualità di vita dei pazienti e comporta un aumento delle ospedalizzazioni, delle visite mediche e della spesa farmaceutica per successivo ricorso a terapie alternative sicuramente più costose e caratterizzate da un peggior profilo di tollerabilità (es. steroidi sistemici, immunosoppressori, farmaci biologici).

5 [0009] Alla luce di quanto prima riportato, risulta molto sentita l'esigenza di mettere a punto un metodo che consenta di preparare formulazioni farmaceutiche solide ad alto contenuto di principio attivo e che contemporaneamente consenta di mantenere le caratteristiche critiche di una formulazione farmaceutica solida, in particolare friabilità, durezza, disgregazione e uniformità di peso, soprattutto in relazione alla successiva fase di rivestire la formulazione. Questo consente come nel caso della mesalazina di mettere a disposizione del paziente una formulazione farmaceutica solida ad alto contenuto di principio attivo e quindi la possibilità di assumere il farmaco un numero limitato di volte se non una sola volta al giorno. Di conseguenza il paziente riesce ad essere maggiormente aderente al trattamento terapeutico e quindi a curarsi, migliorare lo stato della sua salute e sgravare il sistema sanitario dai costi alti associati alla scarsa compliance.

10 [0010] Il richiedente ha trovato una risposta alle esigenze di cui sopra con un processo secondo le annesse rivendicazioni che permette di preparare formulazioni (forme) farmaceutiche solide con una quantità di mesalazina compresa tra il 75 e il 95%, ovvero tra 1000 e 1600 mg di farmaco per unità posologica.

15 [0011] Di seguito la presente invenzione sarà descritta in maniera dettagliata anche facendo riferimento alle seguenti definizioni che la completano e sarà illustrata a scopo esemplificativo e non limitativo.

#### **DEFINIZIONI**

20 [0012] Nel contesto della presente invenzione per mesalazina si intende l'acido 5-ammino-2-idrossibenzoico, o l'acido 5-amminosalicilico o 5-ASA e/o suoi sali, preferibilmente esteri, eventualmente coniugati e/o modificati chimicamente.

[0013] Preferibilmente la mesalazina come ingrediente attivo farmaceuticamente ha almeno una delle seguenti caratteristiche:

- 25 - densità apparente variabile da 0,15 a 0,35 g/ml, preferibilmente da 0,2 a 0,3 g/ml dove per densità apparente si intende la densità di una polvere al versamento, misurata in g/ml; e/o
- densità impaccata  $\geq 0,4$  g/ml, dove per densità impaccata si intende la densità di una polvere sottoposta a

impaccamento mediante specifico test e si misura in g/ml; e/o

- distribuzione delle dimensioni delle particelle (PSD, Particle Size Distribution) per il 100% delle particelle  $\leq 90$   $\mu\text{m}$  (micron), preferibilmente  $\leq 70\mu\text{m}$ ; di cui:

- D90 compreso tra 30 e 45 $\mu\text{m}$ , preferibilmente tra 35 e 40  $\mu\text{m}$ ; e/o

5 - D50 compreso tra 5 e 20 $\mu\text{m}$ , preferibilmente tra 10 e 15  $\mu\text{m}$ .

Dove per distribuzione delle dimensioni delle particelle si intende la distribuzione su base statistica delle dimensioni di una polvere/granulato misurata in  $\mu\text{m}$ ; per D90 si intende il valore dimensionale al di sotto del quale si trova il 90% della popolazione; per D50 si intende il valore dimensionale al di sotto del quale si trova il 50% della popolazione. Nel contesto della presente invenzione per formulazione solida gastroresistente si intende una forma farmaceutica solida orale in grado di superare il tratto gastrico rimanendo integra, in modo da non rilasciare il farmaco in essa contenuto nello stomaco/duodeno, ciò allo scopo di proteggere la molecola, nello specifico il principio attivo mesalazina, dall'ambiente gastrico ed evitare che venga assorbita

10 [0014] Nel contesto della presente invenzione per formulazione solida a rilascio modificato si intende una forma farmaceutica in cui il profilo di liberazione del principio attivo è determinato dalla formulazione farmaceutica. Nel contesto della presente invenzione per granulato si intende il risultato della trasformazione di particelle di polveri in aggregati solidi aventi di proprie caratteristiche di resistenza e porosità. In particolare, in questo contesto esso costituisce lo stadio intermedio per la preparazione di compresse, bustine, capsule, preparazioni estemporanee di forme liquide. Preferibilmente in questo contesto il granulato ha almeno una delle seguenti caratteristiche:

- densità media del granulato variabile da 0,65 a 0,85 g/ml; e/o

20 - granulometria per il 100%  $\leq 1,5\text{mm}$ .

[0015] Nel contesto della presente invenzione per durezza si intende la resistenza della compressa alla rottura, misurata come forza: N, Kp ecc. Nel contesto della presente invenzione per friabilità si intende la resistenza delle compresse allo stress meccanico, misurata come perdita di peso percentuale dopo test convenzionale.

25 [0016] Nel contesto della presente invenzione per disgregazione si intende il tempo di disfacimento delle compresse, misurata in minuti con test convenzionale.

## DESCRIZIONE DETTAGLIATA

[0017] La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di una formulazione farmaceutica solida comprendente il 70-95%, preferibilmente l'80-90% di mesalazina e/o un suo sale, preferibilmente ad uso orale, detto processo comprendente le fasi di:

- 5 (i) preparare un letto di polvere comprendente mesalazina e/o un suo sale ed eventualmente anche almeno un eccipiente farmacologicamente accettabile;
- (ii) aggiungere alla polvere secondo la fase (i) una soluzione acquosa comprendente il 10-20% di un agente legante, preferibilmente polivinilpirrolidone, in modo da ottenere un granulato detto granulato essendo caratterizzato da un contenuto di umidità variabile dal 20 al 40%;
- 10 (iii) essiccare il granulato ottenuto dalla fase (ii) fino ad un contenuto di umidità inferiore o uguale al 3,0%, preferibilmente compresa tra il 2,5 e il 3,0%;
- (iv) miscelare il granulato essiccato secondo la fase (iii) con almeno un agente disgregante;
- (v) aggiungere acqua al granulato ottenuto dalla fase (iv) fino a raggiungere un contenuto di umidità variabile dal 3,0 al 3,5%; e
- 15 (vi) compattare il granulato, preferibilmente dopo aver aggiunto almeno un agente lubrificante.

[0018] Preferibilmente nella fase (i) gli eccipienti sono almeno un agente diluente e/o un agente disgregante.

[0019] Gli agenti diluenti secondo la presente invenzione sono preferibilmente scelti tra: cellulosa, polioli, derivati dell'amido e loro miscele. Più preferibilmente, detti diluenti sono scelti tra: mannitolo, amido, amido di mais, cellulosa microcristallina, maltodestrina e loro miscele.

- 20 [0020] Gli agenti disgreganti secondo la presente invenzione sono preferibilmente scelti tra: derivati dell'amido, derivati della cellulosa e del polivinilpirrolidone, preferibilmente sodio carbossimetil amido, croscarmellosa sodica, crospovidone, amido modificato e amido pregelatinizzato.

- 25 [0021] Gli agenti leganti secondo la presente invenzione sono preferibilmente scelti tra: polivinilpirrolidone, povidone, preferibilmente PVP K30, e derivati della cellulosa, preferibilmente: idrossipropilmetil cellulosa, idrossipropilcellulosa, carbossimetilcellulosa o una loro miscela.

- [0022] La soluzione acquosa di agente legante è preferibilmente addizionata tramite un ugello, che può o meno essere in pressione, ed è preferibilmente alimentato da una pompa peristaltica. La soluzione viene aggiunta al letto di polvere e in seguito, eventualmente si addiziona ulteriore acqua fino a raggiungere uno sforzo della pala del miscelatore che varia preferibilmente da 1000 a 1800 Nm e/o un livello di acqua nella miscela in polvere variabile preferibilmente dal 30% al 40%.
- 5 [0023] L'essiccamento secondo la fase (iii) è realizzato preferibilmente in forno statico, sotto vuoto o ventilato, oppure in letto fluido.
- [0024] La temperatura della fase di essiccamento varia preferibilmente da 45 a 70 °C per il forno, mentre l'aria in entrata nel caso del letto fluido ha una temperatura che varia preferibilmente da 65 a 85 °C, più preferibilmente da 70 a 80 °C.
- 10 [0025] Dopo l'essiccamento si addiziona preferibilmente un agente disgregante al granulato. Gli agenti disgreganti sono preferibilmente quelli prima descritti.
- [0026] La compattazione secondo la fase (vi) avviene preferibilmente applicando una forza compresa tra 30 e 50 KN.
- 15 [0027] Gli agenti lubrificanti secondo la presente invenzione sono preferibilmente scelti tra: silice colloidale anidra, talco, magnesio stearato, gliceril beenato, sodio stearil fumarato e loro miscele.
- [0028] Successivamente alla fase di compattazione è possibile calibrare il granulato, preferibilmente utilizzando una rete metallica caratterizzata da maglie che preferibilmente variano da 0,85 a 1,5 mm. Infine, il granulato, preferibilmente calibrato, viene miscelato con almeno un lubrificante e/o agente glidante.
- 20 [0029] Le fasi (i)-(iii) definiscono una fase del processo anche denominata granulazione ad umido.  
Le fasi (iv) e (v) definiscono una fase del processo anche denominata fase di riporto ad umidità del granulato.
- [0030] Nell'ultima fase (vi) il granulato è compattato e questa fase è anche detta granulazione a secco.
- [0031] Preferibilmente la densità apparente del granulato ottenuto/ottenibile col processo dell'invenzione varia mediamente da 0,60 a 0,75 g/ml, più preferibilmente da 0,65 a 0,75 g/ml.
- 25 [0032] Preferibilmente la densità impaccata del granulato ottenuto/ottenibile col processo dell'invenzione varia

mediamente da 0,70 a 0,85 g/ml, più preferibilmente da 0,75 a 0,85 g/ml.

[0033] Preferibilmente la dimensione media del granulato ottenuto/ottenibile col processo dell'invenzione è per il 100% delle particelle inferiore o uguale a 1,5 mm.

5 [0034] In alcune forme di realizzazione preferite dell'invenzione, il granulato ottenuto/ottenibile dal processo sopra descritto viene ulteriormente processato allo scopo di ottenere una ulteriore forma farmaceutica solida, preferibilmente compresse, anch'esse caratterizzate dal 70-95%, preferibilmente l'80-90% di mesalazina e/o un suo sale. Quindi nelle compresse la quantità di mesalazina (principio attivo) è variabile preferibilmente da 1000 a 1600 mg.

10 [0035] Preferibilmente le compresse della presente invenzione pur essendo ad alta concentrazione di mesalazina (principio attivo) sono caratterizzate da parametri fisici, in particolare friabilità, durezza, disgregazione ed uniformità di peso, che sono idonei ed ottimali a consentire una successiva fase di rivestimento per consentire il rilascio controllato di questo farmaco. Attualmente con i processi formulativi a disposizione non è possibile ottenere lo stesso risultato, mantenendo un rilascio al contempo completo ed immediato del farmaco affinché possa espletare la sua azione topica.

[0036] Preferibilmente le compresse ottenute col processo della presente invenzione sono caratterizzate da una friabilità che varia dallo 0,000% all'1.000%, più preferibilmente varia dallo 0,000% allo 0,250%.

15 [0037] Preferibilmente le compresse ottenute col processo secondo il presente invenzione sono caratterizzate da una durezza che è maggiore di 6 Kp, più preferibilmente è compresa tra 10 Kp e 30 Kp.

[0038] Preferibilmente le compresse ottenute col processo della presente invenzione sono caratterizzate da una disgregazione che sia inferiore a 15 minuti. Preferibilmente le compresse ottenute col processo della presente invenzione comprendono almeno un rivestimento (rivestimento, strato, film) per consentire il rilascio controllato del farmaco.

20 [0039] I metodi e le sostanze utilizzate per rivestire le compresse sono quelli noti nell'arte. Preferibilmente il rivestimento è un rivestimento pH dipendente che preferibilmente comprende almeno uno dei seguenti composti: polimeri e copolimeri dell'acido metacrilico, agenti plasticizzanti, pigmenti e agenti glidanti. In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione la mesalazina utilizzata presenta le seguenti caratteristiche:

25 - densità apparente variabile da 0,15 a 0,35 g/ml, preferibilmente da 0,20 a 0,30 g/ml dove per densità apparente si intende la densità di una polvere al versamento, misurata g/ml; e/o

- densità impaccata  $\geq 0,4$  g/ml, dove per densità impaccata si intende la densità di una polvere sottoposta a impaccamento mediante specifico test e si misura in g/ml; e/o

- distribuzione delle dimensioni delle particelle (PSD) per il 100% delle particelle  $\leq 90$   $\mu\text{m}$ , preferibilmente  $\leq 70$   $\mu\text{m}$ , di cui:

- 5
- D90 compreso tra 30 e 45  $\mu\text{m}$ , preferibilmente tra 35 e 40  $\mu\text{m}$ ; e/o
  - D50, compreso tra 5 e 20  $\mu\text{m}$ , preferibilmente tra 10 e 15  $\mu\text{m}$ .

10 [0040] Dove per distribuzione delle dimensioni delle particelle si intende la distribuzione su base statistica delle dimensioni di una polvere/granulato misurata in  $\mu\text{m}$ ; per D90 si intende il valore dimensionale al di sotto del quale si trova il 90% della popolazione; per D50 si intende il valore dimensionale al di sotto del quale si trova il 50% della popolazione.

15 [0041] Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda un granulato ottenuto/ottenibile con il processo sopra descritto. Detto granulato è preferibilmente caratterizzato da una quantità di mesalazina e/o un suo sale variabile dal 70 al 95%, preferibilmente dall'80 al 90%, e/o da una densità media variabile da 0,65 a 0,85 g/ml, di cui preferibilmente la densità apparente varia da 0,60 a 0,75 e/o più preferibilmente da 0,65 a 0,75 g/ml e la densità impaccata varia mediamente da 0,70 a 0,85 g/ml più preferibilmente da 0,75 a 0,85 g/ml da e/o da una dimensione media per il 100% inferiore o uguale a 1,5 mm. Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda delle compresse ottenute/ottenibili mediante processo sopra descritto caratterizzate da una quantità di mesalazina e/o un suo sale variabile dal 70 al 95%, preferibilmente dall'80 al 90% ovvero da 1000 a 1600 mg e preferibilmente da almeno uno dei seguenti parametri fisici:

- 20
- friabilità variabile preferibilmente dallo 0,000% all'1.000%, più preferibilmente variabile dallo 0,000% allo 0,250%; e/o
  - durezza preferibilmente maggiore di 6 Kp, più preferibilmente compresa tra 10 Kp e 30 Kp; e/o
  - disgregazione preferibilmente inferiore a 15 minuti.

25 [0042] Preferibilmente le compresse sono gastroresistenti e/o a rilascio modificato. Un ulteriore aspetto dell'invenzione riguarda il granulato e/o le compresse prima descritte o un processo per produrre un medicamento, preferibilmente per uso nel trattamento di una patologia a base infiammatoria, più preferibilmente di tipo cronico.

[0043] Le patologie croniche infiammatorie a cui la presente invenzione fa riferimento sono preferibilmente quelle a carico del tratto intestinale, più preferibilmente la colite ulcerosa o il morbo di Crohn.

[0044] Il trattamento è per uso preferibilmente topico. Preferibilmente la somministrazione è orale.

#### **ESEMPIO**

5 [0045] Il procedimento oggetto della presente invenzione è stato a titolo di esempio utilizzato per la preparazione di formulazioni farmaceutiche solide ad alto contenuto di mesalazina come principio attivo, in particolare in quantità di 1200 mg/cpr.

[0046] La prima fase prevede la miscelazione a secco di una composizione comprendente gli ingredienti in Tabella I:

10

Tabella I

	<b>%</b>
Mesalazina	83,33
Cellulosa microcristallina	2,85
Sodio amido glicolato	2,50
Amido di Mais	2,08
Mannitolo	1,56

[0047] In particolare, in questo esempio di realizzazione sono state miscelate le quantità riportate in Tabella II.

Tabella II

<b>Quantità</b>	<b>Kg</b>
MESALAZINA	200,00
CELLULOSA MICROCRISTALLINA	6,85
MANNITOLO	3,75

SODIO AMIDO GLICOLATO	6,00
AMIDO	5,00

5 [0048] In seguito, il processo prevede una fase di granulazione ad umido (wet granulation). Nello specifico è stata utilizzato uno High Shear Mixer.

[0049] La granulazione ad umido consiste nel bagnare la miscela della Tabella II in forma di letto di polvere con una soluzione acquosa all'11% di polivinilpirrolidone K30 (PVPK30) alimentata da una pompa peristaltica che, in particolare, lavora alla portata di 4 L/min.

10 [0050] Allo scopo di raggiungere la fine fase (end point) di granulazione, generalmente si aggiunge altra acqua. Di solito, si ritiene raggiunta la fine fase della granulazione ad umido quando lo sforzo della pala del miscelatore misurato è tra 1000-1800 Nm ed un contenuto di acqua del 30-40%.

[0051] Segue una fase di essiccamento che avviene in un forno statico, che può essere ventilato oppure sottovuoto, ad una temperatura compresa tra 55-60 °C. Questa fase può anche essere eseguita in un letto fluido.

15 [0052] Il granulato è considerato essiccato quando la perdita all'essiccamento (LOD- Loss On Drying) è inferiore/uguale al 2,5-3,0%.

[0053] A questo punto del processo il contenuto residuo di acqua nel prodotto è fondamentale. Infatti, è stato dimostrato che un livello di umidità relativa compreso tra il 2,5-3,5% consente di passare alle fasi successive fino alla compressione, ottenendo così le caratteristiche dei nuclei desiderate.

20 [0054] Essendo difficile controllare tale parametro durante l'essiccamento è necessario ribagnare il granulato allo scopo di rispettare i limiti sopra riportati. Quindi, terminata la fase di essiccamento, si esegue una fase di riporto ad umido.

[0055] Nel caso del letto fluido tale passaggio può avvenire in un'attrezzatura in continuo, dopo la fase di essiccamento.

25 [0056] Viene poi eseguita una fase di compattazione del granulato preventivamente miscelato con disgregante e magnesio stearato mediante compattatore a rulli applicando una pressione compresa tra 35 e 45 kN. Successivamente, a valle di questo sistema vi è un granulatore oscillante che ha lo scopo di calibrare il nastro che esce dai rulli producendo

così un granulato di dimensioni inferiori a 1,5 mm.

[0057] Segue un'ulteriore fase di miscelazione con solo magnesio stearato.

[0058] Infine, una comprimitrice rotativa consente di ottenere delle compresse di principio attivo che potranno essere rivestite in modo da risultare gastroresistenti. Di seguito è riportata nella Tabella III la composizione delle compresse di mesalazina gastroresistenti ottenute col procedimento della presente invenzione.

Tabella III

<b>COMPONENTI NUCLEO</b>	<b>mg/cpr</b>
MESALAZINA	1200,00
CELLULOSA MICROCRISTALLINA 102	41,10
AMIDO DI MAIS	30,00
MANNITOLE	22,50
POLIVINILPIRROLIDONE K30	45,00
SODIO CARBOSSIMETILAMIDO	75,00
MAGNESIO STEARATO	26,40
<b>COMPONENTI FILM</b>	<b>mg/cpr</b>
COPOLIMERI DELL'ACIDO METACRILICO	35,72
TRIETILCITRATO	17,89
FERRO OSSIDO ROSSO	2,55
TITANIO BLOSSIDO	5,95
TALCO	17,89

10 [0059] Allo scopo di ottenere nuclei con elevata percentuale di principio attivo (high drug load) gli inventori hanno trovato critiche le caratteristiche tecniche del principio attivo utilizzato, in particolare le seguenti caratteristiche

fisiche della mesalazina: PSD - distribuzione delle dimensioni delle particelle, densità apparente e impaccata sono risultate essere critiche, in particolare, per ottenere la massima affidabilità e ripetibilità del processo.

[0060] Preferibilmente il principio attivo, nel caso della mesalazina deve possedere le caratteristiche riassunte nella Tabella IV.

5

Tabella IV

PARAMETRO	SPECIFICHE
DENSITÀ APPARENTE -g/ml	0,2-0,3
DENSITÀ IMPACCATA - g/ml	≥ 0,4
PSD - μm	100% < 70
D90 - μm	35-40
D50 - μm	10-15

## RIVENDICAZIONI

1. Un processo per la preparazione di una formulazione farmaceutica solida comprendente dal 70 al 95%, preferibilmente dall'80 al 90% di mesalazina e/o un suo sale, detto processo comprendente le fasi di:
  - 5 (i) preparare un letto di polvere comprendente mesalazina e/o un suo sale ed eventualmente anche almeno un eccipiente farmacologicamente accettabile;
  - (ii) aggiungere alla polvere secondo la fase (i) una soluzione acquosa comprendente dal 10 al 20% di un agente legante in modo da ottenere un granulato della miscela **caratterizzato da** un contenuto di umidità variabile dal 20 al 40%;
  - (iii) essiccare il granulato ottenuto dalla fase (ii) fino ad un contenuto di umidità inferiore o uguale al 3,0%, preferibilmente inferiore o uguale a 2,5;
  - 10 (iv) miscelare il granulato essiccato secondo la fase (iii) con almeno un agente disgregante;
  - (v) aggiungere acqua al granulato ottenuto dalla fase (iv) fino a raggiungere un contenuto di umidità variabile dal 3,0 al 3,5%; e
  - (vi) compattare il granulato, preferibilmente dopo aver aggiunto almeno un agente lubrificante.
2. Il processo secondo la rivendicazione 1, in cui detto eccipiente secondo la fase (i) è un agente diluente e/o un agente disgregante, dove detto agente diluente è scelto tra: cellulosa, poliolli, derivati dell'amido e loro miscele, più preferibilmente tra: mannitolo, amido, amido di mais, cellulosa microcristallina, maltodestrina e loro miscele; e/o detto agente disgregante è scelto tra: derivati dell'amido, derivati della cellulosa e del polivinilpirrolidone, preferibilmente sodio carbossimetil amido, croscarmellosa o crospovidone.
3. Il processo secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detto agente legante secondo la fase (ii) è scelto tra: polivinilpirrolidone, povidone, preferibilmente PVP K30, e derivati della cellulosa, preferibilmente: idrossipropilmetil cellulosa, idrossipropilcellulosa, carbossimetilcellulosa o una loro miscela.
4. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, in cui l'essiccamento secondo la fase (iii) è realizzato in forno statico, sotto vuoto o ventilato, preferibilmente ad una temperatura che varia da 45 a 70 °C, oppure in letto fluido preferibilmente con l'aria in entrata che varia da 65 a 85 °C, preferibilmente da 70 a 80 °C.
- 25 5. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, in cui detto agente lubrificante è scelto tra: silice

colloidale anidra, talco, magnesio stearato, gliceril beenato, sodio stearyl fumarato e loro miscele.

6. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5 comprendente ulteriormente una fase di calibrare il granulato, preferibilmente con una rete metallica **caratterizzata da** maglie che preferibilmente variano da 0,85 a 1,5 mm.
7. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6 comprendente ulteriormente una fase di miscelare il granulato, preferibilmente calibrato secondo la rivendicazione 6, con almeno un lubrificante e/o agente glidante.
- 5 8. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7 comprendente un'ulteriore fase di comprimere il granulato allo scopo di ottenere delle compresse.
9. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8, in cui le compresse comprendono almeno un rivestimento per la gastroresistenza e/o per il rilascio controllato del farmaco.
- 10 10. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, in cui la mesalazina presenta almeno una delle seguenti caratteristiche:
- densità apparente variabile da 0,15 a 0,35 g/ml, preferibilmente da 0,20 a 0,30 g/ml dove per densità apparente si intende la densità di una polvere al versamento; e/o
  - densità impaccata  $\geq 0,4$  g/ml, dove per densità impaccata si intende la densità di una polvere sottoposta a

15 impaccamento mediante specifico test; e/o

  - distribuzione delle dimensioni delle particelle (PSD) per il 100% delle particelle  $\leq 90$   $\mu\text{m}$  dove per PSD si intende la distribuzione su base statistica delle dimensioni di una polvere/granulato; e/o
  - D90, ovvero il valore dimensionale al di sotto del quale si trova il 90% della popolazione, compreso tra 30 e 45  $\mu\text{m}$ , preferibilmente tra 35 e 40  $\mu\text{m}$ ; e/o

20 - D50, ovvero il valore dimensionale al di sotto del quale si trova il 50% della popolazione, compreso tra 5 e 20  $\mu\text{m}$ , preferibilmente tra 10 e 15  $\mu\text{m}$ .
11. Un granulato ottenibile con il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7 e 10 **caratterizzato da** una quantità di mesalazina e/o un suo sale e/o un suo derivato variabile dal 70 al 95%, preferibilmente dall'80 al 90%, e/o da una densità media variabile da 0,60 a 0,85 g/ml, preferibilmente una densità apparente variabile da 0,60 a 0,75 e/o
- 25 una densità impaccata variabile da 0,70 a 0,85 g/ml e/o da una dimensione media per il 100% inferiore a 1,5 mm.

12. Compresse ottenibili col processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 9 e 11 **caratterizzate da** una quantità di mesalazina e/o un suo sale e/o un suo derivato variabile dal 70 al 95%, preferibilmente dall'80 al 90%, nello specifico da 1000 a 1600 mg e da almeno uno dei seguenti parametri fisici: friabilità variabile preferibilmente dallo 0,000% all' 1.000%, più preferibilmente variabile dallo 0,000% allo 0,250%; e/o durezza preferibilmente maggiore di 6 Kp, più preferibilmente compresa tra 10 Kp e 30 Kp; e/o, disgregazione preferibilmente inferiore a 15 minuti.
13. Il granulato secondo la rivendicazione 11, e/o le compresse secondo la rivendicazione 12 per uso come medicamento.
14. Il granulato e/o le compresse secondo la rivendicazione 13 per uso nel trattamento di patologie a base infiammatoria, preferibilmente di tipo cronico, più preferibilmente patologie croniche infiammatorie del tratto intestinale, più preferibilmente scelte tra: colite ulcerosa e morbo di Crohn.

Il sottoscritto dichiara che la presente traduzione è conforme al testo originale.



D.ssa Federica TRUPIANO (USBM-CPI-026 BM)