



Clarke, Modet & Co.

COLOMBIA

E-MAIL: clarkemodet@clarkemodet.com.co
BOGOTÁ, A.A. 92397

47
#1

SEÑORES
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

. SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
: 03058787 00000002 Folios: 26
: 2003-07-12 17:03:06
: 002 PATENTES 3 : REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
: 2003 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: EXPEDIENTE No. 03058787 /
SOLICITANTE: ZAMBON GROUP S.p.A.
FECHA DE LA SOLICITUD: JULIO 11, 2003
TITULO. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS CON ACTIVIDAD
ANTIOTICA

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante,
en esta oportunidad por el presente escrito me permito presentar:

- **Copia certificada de la prioridad Italiana reivindicada N° MI20020A001725 de Agosto 1 de 2002.**
- **Traducción al español de la mencionada prioridad.**

Esta prioridad está siendo presentada dentro del término de 16 meses que exige la Decisión 486 de Diciembre 1 de 2.000.

Ruego a usted continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CCR/srr
p-495

7.495

0

28 N 8

TRADUCCIÓN SIMPLE DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN ITALIANO.

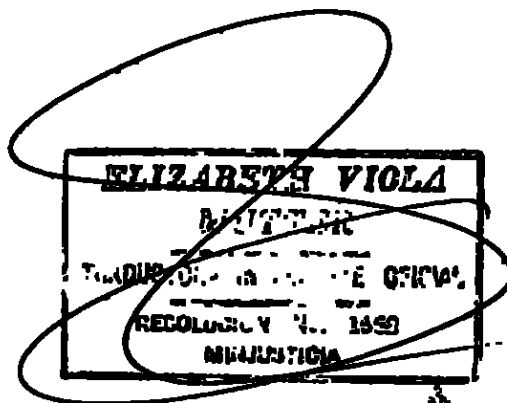
MINISTERIO DE LAS ACTIVIDADES PRODUCTIVAS
Dirección General para el Desarrollo Productivo y la Competitividad
Oficina Italiana Patentes y Marcas
Oficina G2

Autenticación de copia de documentos relativos a la solicitud de patente para:
Invencción Industrial número MI2002 A 001725.

Se declara que la copia adjunta es conforme a los documentos originales depositados con la solicitud de patente antes mencionada, cuyos datos resultan en el acta de depósito que también se adjunta.

Roma, Julio 8 del 2003.

Por el Dirigente
F.do Dra. Paola Giuliano



49 7/5

A. SOLICITANTE (I)

Residencia: VICENZA (VI)

B. REPRESENTANTE DEL SOLICITANTE ANTE EL U.I.B.M.

Denominación estudio de pertenencia: ZAMBON GROUP S.p.A.

D. TITULO clase propuesta (secc./cl./sci) A61K grupo/subgrupo 31/19

Composiciones farmacéuticas para actividad antibiótica.

ACCESO ANTICIPADO AL PUBLICO: SI: NO: X

E. INVENTORES DESIGNADOS

- 1) RAMPOLDI Luca
- 2) PIRRONE Luca
- 3) FACCIN Sarah
- 4) GRASSANO Alessandro

DOCUMENTACIÓN ADJUNTA:

Doc. 1) Ejemplares 2 PROV. Páginas 11

Doc. 3) 1 RES.

Doc. 4) 1 RES.

8) Recibos de pago, total EURO CIENTO OCHENTA Y OCHO/51

ELABORADO EL 31.07.2002

CONTINUA SI/NO SI

DEL PRESENTE CERTIFICADO SE SOLICITA COPIA AUTENTICA SI/NO

ST. ELIZABETH VIOL

#28

FIRMA DEL SOLICITANTE: Stefano Panossian

Número de Inscripción en el Registro 282 BM

OFICINA PROVINCIAL IND.COM.ART. DE MILAN CODIGO 15

NUMERO DE SOLICITUD MI2002A 001725

En el año DOS MIL DOS, el día PRIMERO (01) del mes de AGOSTO el mencionado solicitante me presentó la presente solicitud, acompañada de una (01) hoja adicional para la concesión de la patente antes indicada.

Sigue firma ilegible del Depositante y del Oficial, M. Cortonesi.

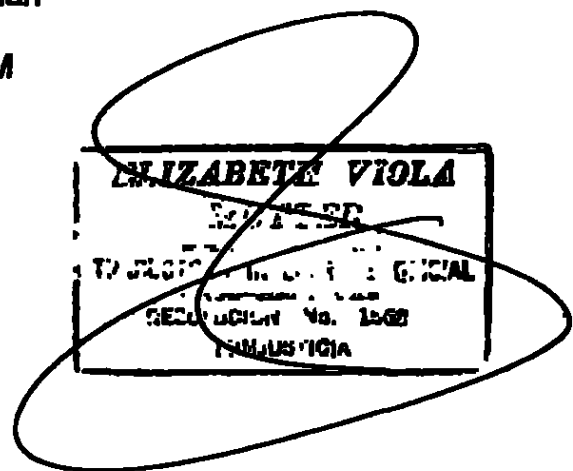
En hoja adicional número 01 SOLICITUD MI2002A 001725

E. INVENTORES DESIGNADOS

05 GUERRIERI Giovanni.

FIRMA DEL SOLICITANTE: Stefano Panossian

Número de Inscripción en el Registro 282 BM



SI
A

PROSPECTO A

RESUMEN DE INVENCION CON DISEÑO PRINCIPAL, DESCRIPCION Y JUSTIFICACION.

NUMERO DE SOLICITUD MI2002A 001725 REG. A
FECHA DE DEPOSITO: 01.08.2002.

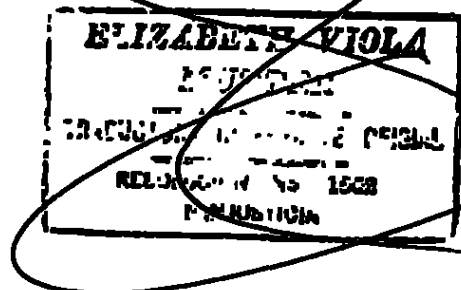
D. TITULO

Composiciones farmacéuticas para espectro antibiótico.

RESUMEN

Se describe el uso de ciertas sales y aminoácidos como estabilizadores del antibiótico Fosfomicina Trometamol y las composiciones farmacéuticas de antibióticos que los contienen.

Hay sello del Ministerio de la Industria, del Comercio y de la Artesanía, anulado con estampilla de Euro 10,33.



652
AK

Composiciones farmacéuticas para espectro antibiótico.

Descripción

La presente invención se refiere al uso de ciertas sales y aminoácidos como estabilizadores del antibiótico Fosfomicina Trometamol y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

La Fosfomicina Trometamol (que en adelante se denominará FT) (Merck Index XIII Ed., número 4277, página 755), es un conocido antibiótico utilizado para el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias y es la sustancia activa, por ejemplo, del fármaco denominado MONURIL®.

FT es un compuesto relativamente poco estable porque presenta grupos funcionales reactivos y puede degradarse fácilmente por efecto de la temperatura y de la humedad.

Lo anterior dificulta almacenar la materia prima, trabajarla y preparar las composiciones farmacéuticas (que actualmente se presentan exclusivamente bajo la forma de granulado hidrosoluble), así como conservar el producto acabado.

El granulado debe disolverse en agua y beberse. También la acidez del estómago puede causar significativos fenómenos de degradación que, de hecho, disminuyen la cantidad de sustancia activa disponible para la absorción. Ahora encontramos que, sorprendentemente, algunas sustancias, cuando se utilizan mezcladas con FT, están en capacidad de estabilizar el antibiótico, haciéndolo más manejable para las operaciones de técnica farmacéutica, permitiendo una más prolongada estabilidad del producto acabado.

Además, la degradación de FT al pH del jugo gástrico se ve disminuida cuando FT se asocia a dichas sustancias.

Por tanto, forma parte del objeto de la presente invención, la utilización de una sustancia elegida entre:

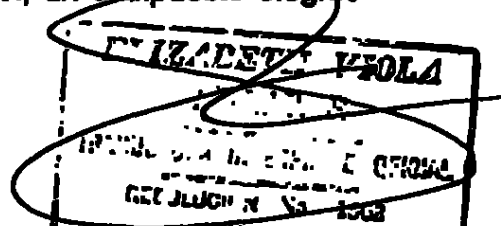
- citrato de sodio o potasio tribásico
- citrato de sodio o potasio monoácido
- fosfato de sodio o potasio tribásico
- fosfato de sodio o potasio monoácido
- carbonato de sodio o potasio
- bicarbonato de sodio o potasio
- tartrato de sodio o potasio
- arginina
- lisina

o sus mezclas,

para estabilizar la Fosfomicina Trometamol.

Constituyen un segundo objeto de la invención las composiciones farmacéuticas que contienen Fosfomicina Trometamol, un compuesto elegido entre:

- citrato de sodio o potasio tribásico
- citrato de sodio o potasio monoácido



- fosfato de sodio o potasio tribásico
- fosfato de sodio potasio monoácido
- carbonato de sodio o potasio
- bicarbonato de sodio o potasio
- tartrato de sodio o potasio
- arginina
- lisina

o sus mezclas,

y excipientes adecuados de uso farmacéutico.

De ahora en adelante, las sustancias cuyo uso es objeto de la invención, serán colectivamente indicadas como "estabilizadores", entendiendo con tal término también las mezclas de dos o más sustancias.

La dosis de estabilizador a utilizar está comprendida entre el 10% y el 100% en moles respecto a FT, preferiblemente entre el 30% y el 70%, y aún mejor, alrededor del 50%.

Entre los estabilizadores antes indicados, actualmente los preferidos son el citrato de sodio tribásico, el carbonato de sodio o potasio y la arginina.

Con FT y el estabilizador se preparan las composiciones farmacéuticas objeto de la invención, mediante la adición de excipientes de uso farmacéutico.

La forma farmacéutica de FT actualmente preferida es la de los gránulos hidrosolubles ya que, dada la relativamente alta cantidad de FT que debe suministrarse, según la posología usual (5,631 g), la solución obtenida de la disolución de los gránulos en agua ha demostrado ser la más idónea y bien aceptada por los pacientes.

Con las nuevas composiciones de la invención es posible obtener formulados en gránulos, pero es posible también preparar composiciones hidrosolubles obtenidas mediante la simple mezcla de FT, del estabilizador y de los demás eventuales excipientes.

Los excipientes adecuados para la preparación de las composiciones hidrosolubles con FT y un estabilizador, son por ejemplo saborizantes tanto naturales como artificiales, o bien aromas.

Aún cuando es posible agregar otros excipientes, útiles por ejemplo para el proceso de granulación, su uso no parece ser necesario.

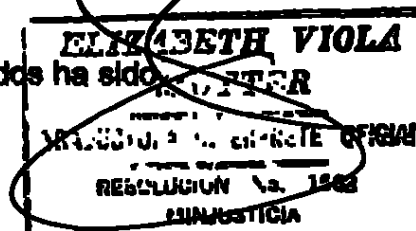
La preparación de las composiciones de la invención puede ser convenientemente efectuada, de diferentes formas.

Se puede, por ejemplo, preparar un granulado semi elaborado de FT al que sucesivamente se le mezclan el estabilizador, los aromas y el saborizante; finalmente el producto se distribuye en sobres.

También pueden mezclarse directamente todos los componentes de la fórmula. A fin de ilustrar mejor la presente invención, se suministran a continuación los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

La estabilización de FT por parte de los estabilizadores seleccionados ha sido evaluada en forma experimental con la técnica DSC.



SA
b
46

A una mezcla mecánica de FT (0,02 moles) con cada uno de los estabilizadores (0,01 moles) le fueron adicionadas 50 l de agua, (0,05% en peso).

La técnica DSC utilizada para cada mezcla (escansión 10° C/min.), permite medir el calor de reacción que se desarrolla luego de un pico de fusión de FT, debido a la reacción de degradación.

Un menor desarrollo de calor, con igual cantidad de FT, es índice de una mayor estabilización.

Hemos obtenido los siguientes valores:

FT (sustancia individual)	= 271,03 $\pm$ 16,73 (J/g)
FT+citrato de sodio tribásico(dihidrato)	= 119,19 $\pm$ 7,47(J/g)
FT+bicarbonato de sodio	= 143,32 $\pm$ 4,92(J/g)
FT+carbonato de sodio	= 115,84 $\pm$ 9,89(J/g)
FT+arginina	= 175,25 $\pm$ 9,41(J/g)

Los datos obtenidos demuestran que FT resulta efectivamente estabilizada con la adición de las sustancias antes indicadas. El calor de reacción de la degradación, con igual cantidad de FT, disminuye en porcentajes comprendidos entre el 35% y el 70% aproximadamente.

Ejemplo 2

La estabilización de FT en jugo gástrico simulado fue evaluada reproduciendo las condiciones de utilización del paciente: a 5,631 g de FT le fueron adicionadas 0.01 moles del estabilizador preseleccionado y fueron disueltos en 180 ml de agua.

La solución fue vaciada en 100 ml de jugo gástrico simulado (pH 1) y la degradación fue medida como porcentaje de recuperación del principio activo en el tiempo.

Ya después de 30 minutos la recuperación de FT sin estabilizador es del 82%, mientras que con el estabilizador la recuperación es del 90%.

Ejemplo 3

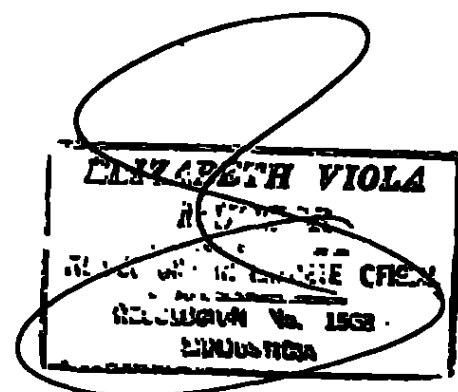
Las siguientes composiciones farmacéuticas fueron preparadas mediante la simple mezcla de los componentes.

Composición 1

Fosfomicina Trometamol	5,631 g
Citrato de sodio dihidrato	1,125 g
Aspartame	0,100 g
Aroma mandarina	0,100 g
Aroma naranja	0,100 g

Composición 2

Fosfomicina Trometamol	5,631 g
Citrato de sodio dihidrato	0,500 g
Bicarbonato de sodio	0,840 g



Aspartame	0,100 g
Aroma mandarina	0,100 g
Aroma naranja	0,100 g

Composición 3

Fosfomicina Trometamol	5,631 g
Bicarbonato de sodio	1,127 g
Carbonato de sodio	0,200 g
Sacarosa	2,000 g
Aroma mandarina	0,100 g
Aroma limón	0,100 g

Composición 4

Fosfomicina Trometamol	5,631 g
Citrato de sodio dihidrato	0,734 g
Citrato de sodio monoácido	0,987 g
Fructosa	2,500 g
Aroma mandarina	0,100 g
Aroma limón	0,100 g

Composición 5

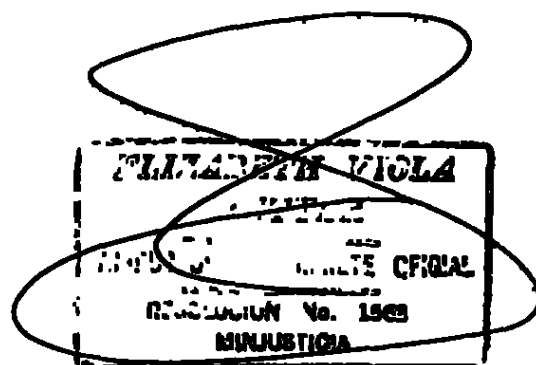
Fosfomicina Trometamol	5,631 g
L-arginina	1,470 g
Sacarina sódica	0,010 g
Sacarosa	2,100 g
Aroma mandarina	0,100 g
Aroma naranja	0,100 g

Composición 6

Fosfomicina Trometamol	5,631 g
L-arginina	0,500 g
Lisina	0,100 g
Aspartame	0,100 g
Aroma mandarina	0,100 g
Aroma naranja	0,070 g

Composición 7

Fosfomicina Trometamol	5,631 g
Citrato de sodio dihidrato	0,500 g
Carbonato de sodio	0,500 g
Aspartame	0,100 g
Aroma mandarina	0,070 g
Aroma naranja	0,070 g



56
10
58

Composición 8

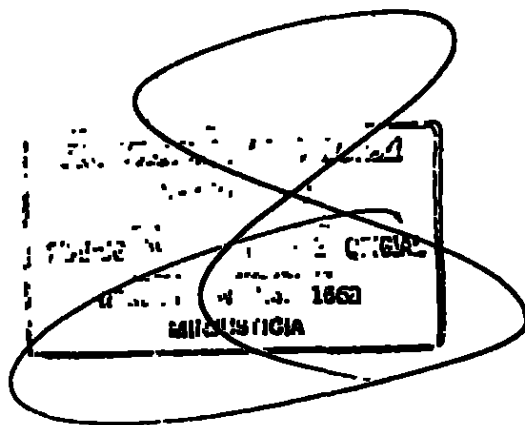
Fosfomicina Trometamol	5,631 g
Citrato de sodio dihidrato	1,000 g
L-arginina	0,050 g
Aspartame	0,070 g
Aroma naranja	0,150 g
Aroma limón	0,030 g

Composición 9

Fosfomicina Trometamol	5,631 g
Citrato de sodio dihidrato	1,800 g
Sacarina sódica	0,040 g
Sacarosa	1,500 g
Aroma mandarina	0,100 g
Aroma limón	0,100 g

Composición 10

Fosfomicina Trometamol	5,631 g
Citrato de sodio dihidrato	1,125 g
Sorbitol	1,000 g
Aspartame	0,070 g
Aroma mandarina	0,100 g
Aroma naranja	0,100 g



H5

Justificaciones

- 1. Uso de una sustancia elegida entre:**

- Citrato de sodio o potasio tribásico
- Citrato de sodio o potasio monoácido
- Fosfato de sodio o potasio tribásico
- Fosfato de sodio o potasio monoácido
- Carbonato de sodio o potasio
- Bicarbonato de sodio o potasio
- Tartrato de sodio o potasio
- Arginina
- Lisina

O sus mezclas.

para estabilizar la Fosfomicina Trometamol.

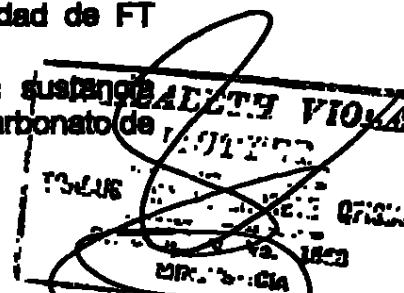
2. Uso como estabilizador de un compuesto de la justificación 1., caracterizado por el hecho que el compuesto es elegido entre citrato de sodio tribásico, carbonato de sodio arginina.
3. Uso como estabilizador de un compuesto de la justificación 1., caracterizado por el hecho que el compuesto es utilizado en una relación molar con la FT, comprendida entre el 10% y el 100%, preferiblemente entre el 30% y el 70% y, aún mejor, alrededor del 50%.
4. Composiciones farmacéuticas que contienen Fosfomicina Trometamol, un compuesto elegido entre:

- Citrato de sodio o potasio tribásico
- Citrato de sodio o potasio monoácido
- Fosfato de sodio o potasio tribásico
- Fosfato de sodio o potasio monoácido
- Carbonato de sodio o potasio
- Bicarbonato de sodio o potasio
- Tartrato de sodio o potasio
- Arginina
- Lisina

O sus mezclas.

y los excipientes adecuados de uso farmacéutico.

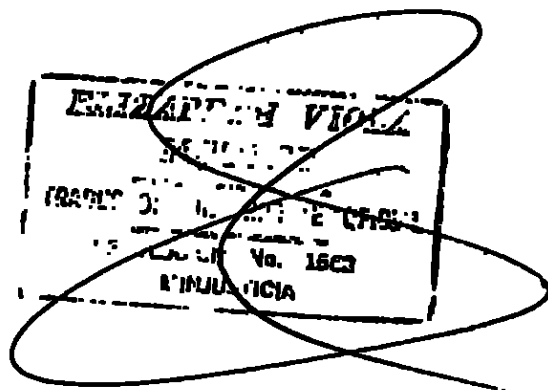
5. Una composición según la justificación 4, en forma de granulado hidrosoluble.
6. Una composición según la justificación 5 en que la cantidad de FT contenida en cada dosis, es de 5,631 g.
7. Una composición según la justificación 1., en la que la sustancia estabilizadora es elegida entre el citrato de sodio tribásico, carbonato de sodio y arginina.



8. Una composición según la justificación 1., en la que la sustancia estabilizadora es utilizada en relación molar respecto a la FT, comprendida entre el 10% y el 100%, preferiblemente entre el 30% y el 70% y, aún mejor, alrededor del 50%.

Siguen firma y sello de Stefano Panossian

Número de Inscripción en el Registro 282 BM



P495

Mod. O.E. - 1-4-7

Sg 1/2
G

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. MI2002/A 001725

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto, come certificata, e che
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

Roma, Il 6 LUG. 2003

per IL DIRIGENTE

Paola Giuliano

D.ssa Paola Giuliano

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. INCHIESTANTE (1)

1) Denominazione ZAMBON GROUP S.p.A.
Residenza VICENZA (VI) codice 0069146024
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL INCHIESTANTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome PANOSSIAN Stefano cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza ZAMBON GROUP S.p.A.
via Lillo del Duca n. 10 città BRESSO cap 20091 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez./cl./scd) A61K gruppo/sottogruppo L31/L19

Composizioni farmaceutiche ad attività antibiotica

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: sì ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) RAMPOLDI Luca 3) FACCIN Sarah
2) PIRRONE Luca 4) GRASSANO Alessandro

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

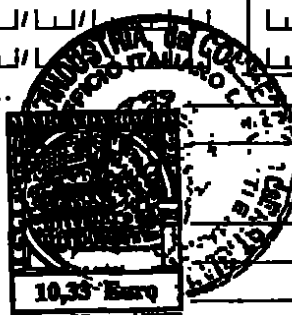
SCIoglimento RISERVE

Data N° Protocollo

1) _____
2) _____

G. SEGNALI AUSILIARI DI RACCOLTA CALIBRE IN MICROFILMARE, denominazione:

H. ANNOTAZIONI SPECIALI



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ PROV n. pag. 11
Doc. 2) ☐ PROV n. tav. 1
Doc. 3) ☒ RS
Doc. 4) ☐ RS
Doc. 5) ☐ RS
Doc. 6) ☐ RS
Doc. 7) ☐

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)....

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare).....

documenti di priorità con traduzione in italiano

designazione invenzione

documenti di priorità con traduzione in italiano

autorizzazione o atto di cessione

nomine completo del richiedente

SCIoglimento RISERVE

Data N° Protocollo

confronto singole priorità

confronto singole priorità

8) attestati di versamento, totale EURO CENTOOTTANTOTTO/51

COMPIUTO IL 31/07/2002

FIRMA DEL(LE) INCHIESTENTE(LE)

Stefano Panossian

obbligatorio

CONTINUA SI/NO SI

N. iscriz. Albo 282 RM

DEL PRESENTE ATTO SI INCHIESTE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

MILANO

codice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 001725

Reg. A.

L'anno milanesissimo DUEMILADUE

il giorno UNO

del mese di AGOSTO

Il(he) richiedente(he) soprindicato(he) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, depositando n. _____

_____ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprindicato.

1. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE DOBANTE

IL DEPOSITANTE

Stefano Panossian



L'UFFICIALE DOBANTE

M. CORTONEST

A. RICHIEDENTE (1)

Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice
Denominazione		
Residenza		codice

E. INVENTORI DESIGNATI

COGNOME NOME	COGNOME NOME
05 GURRIERI Giovanni	

F. PRIORITÀ

azione e organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	collegato S/N	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo

Firma del (1) RICHIEDENTE (1)

Stefano Panossian
N. iscriz. Albo 282 RM

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 001725 REG. ADATA DI DEPOSITO 01.08.2002
DATA DI RILASCIO

62

B. TITOLO

Composizioni farmaceutiche ad attività antibiotica

L. RIASSUNTO

Viene descritto l'uso di certi sali e amminoacidi come stabilizzanti dell'antibiotico Fosfomicina Trometamolo e le composizioni farmaceutiche di antibiotici che li contengono.

M. DISEGNO



[Handwritten marks: a large 'A' with a diagonal line through it, and the numbers '63' and '5' below it.]

Composizioni farmaceutiche ad attività antibiotica

Descrizione

MI 2002A 001725

La presente invenzione riguarda l'uso di certi sali e amminoacidi come stabilizzanti dell'antibiotico Fosfomicina Trometamolo e le composizioni farmaceutiche che li contengono.

La Fosfomicina Trometamolo (d'ora in avanti FT) (Merck Index XIII Ed., n. 4277, pag. 755) è un noto antibiotico usato per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie ed è la sostanza attiva, ad esempio, del farmaco denominato MONURIL®.

FT è un composto relativamente poco stabile perché presenta gruppi funzionali reattivi e può facilmente degradarsi per effetto della temperatura e dell'umidità.

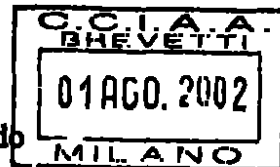
Ciò rende difficile stoccare la materia prima, lavorarla e preparare le composizioni farmaceutiche (che oggi sono esclusivamente sotto forma di granulato idrosolubile) e conservare le confezioni pronte.

Per l'uso il granulato viene disciolto in acqua e bevuto. Anche l'acidità dello stomaco può causare significativi fenomeni di degradazione che, di fatto, diminuiscono la quantità di sostanza attiva disponibile all'assorbimento.

Abbiamo ora sorprendentemente trovato che alcune sostanze, quando usate in miscela con FT, sono in grado di stabilizzare l'antibiotico rendendolo più maneggevole per le operazioni di tecnica farmaceutica e rendendo stabile più a lungo le confezioni pronte.

Inoltre, la degradazione di FT al pH del succo gastrico risulta diminuita quando FT è associata a dette sostanze.

Forma pertanto oggetto della presente invenzione l'uso di una sostanza scelta tra:



7/18
64

- 3 -

- sodio o potassio citrato tribasico
- sodio o potassio citrato monoacido
- sodio o potassio fosfato tribasico
- sodio o potassio fosfato monoacido
- sodio o potassio carbonato
- sodio o potassio bicarbonato
- sodio o potassio tartrato
- arginina
- lisina

o loro miscele,

per stabilizzare la Fosfomicina Trometamolo.

Costituiscono un secondo oggetto dell'invenzione le composizioni farmaceutiche che contengono Fosfomicina Trometamolo, un composto scelto tra:

- sodio o potassio citrato tribasico
- sodio o potassio citrato monoacido
- sodio o potassio fosfato tribasico
- sodio o potassio fosfato monoacido
- sodio o potassio carbonato
- sodio o potassio bicarbonato
- sodio o potassio tartrato
- arginina
- lisina

o loro miscele,

ed adatti eccipienti d'uso farmaceutico.

65
9/10
19

- 4 -

D'ora in avanti, le sostanze il cui uso è oggetto dell'invenzione verranno collettivamente indicate come "stabilizzanti", intendendo con tale termine anche le miscele di due o più sostanze.

La dose di stabilizzante da usare è compresa tra il 10% ed il 100% in moli rispetto a FT, preferibilmente tra il 30% ed il 70% e ancor più preferibilmente attorno al 50%.

Tra gli stabilizzanti sopra riportati, i preferiti risultano ad oggi essere il sodio citrato tribasico, il sodio o potassio carbonato o bicarbonato e l'arginina

Con FT e lo stabilizzante vengono preparate le composizioni farmaceutiche oggetto dell'invenzione mediante l'aggiunta di eccipienti d'uso farmaceutico.

La forma farmaceutica di FT ad oggi preferita è quella dei granuli idrosolubili in quanto, data la relativamente alta quantità di FT da somministrare secondo la corrente posologia (5,631 g), la soluzione ottenuta dalla dissoluzione dei granuli in acqua è quella che si è dimostrata più idonea e ben accettata dai pazienti.

Con le nuove composizioni dell'invenzione è possibile ottenere formulati in granuli ma è anche possibile preparare composizioni idrosolubili ottenibili per semplice miscelazione di FT, dello stabilizzante e degli altri eventuali eccipienti.

Adatti eccipienti per la preparazione delle composizioni idrosolubili contenenti FT ed uno stabilizzante sono ad esempio dolcificanti sia naturali che artificiali oppure aromi.

Anche se è possibile aggiungere altri eccipienti, utili ad esempio per il processo di granulazione, il loro uso non sembra essere necessario.

La preparazione delle composizioni dell'invenzione può essere convenientemente eseguita in diversi modi.

66 ~~78~~

- 5 -

Si può, ad esempio, preparare un granulato semi lavorato di FT al quale vengono miscelati successivamente lo stabilizzante, gli aromi e i dolcificanti ed infine il tutto viene ripartito in bustine.

In alternativa si possono miscelare direttamente insieme tutti i componenti della formulazione.

Con lo scopo di meglio illustrare la presente invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

Esempio 1

La stabilizzazione di FT da parte degli stabilizzanti prescelti è stata valutata sperimentalmente con la tecnica DSC.

Una miscela meccanica di FT (0,02 moli) con ciascuno degli stabilizzanti (0,01 moli) è stata addizionata di 50 µl di acqua (0,05% in peso).

La tecnica DSC usata per ciascuna miscela (scansione 10°C/min.) permette di misurare il calore di reazione che si sviluppa dopo il picco di fusione di FT, dovuto alla reazione di degradazione.

Un minor sviluppo di calore, a parità di quantità di FT, è indice di una maggiore stabilizzazione.

Abbiamo ottenuto i seguenti valori:

FT (sostanza singola) = 271,03±16,73 (J/g)

FT + sodio citrato tribasico (diidrato) = 119,19± 7,47 (J/g)

FT+sodio bicarbonato = 143,32± 4,92 (J/g)

FT+sodio carbonato = 115,84± 9,89 (J/g)

FT+arginina = 175,25± 9,41 (J/g)

I dati ottenuti mostrano come FT risulti effettivamente stabilizzata con l'aggiunta



67
b
2

- 6 -

delle sostanze sopra indicate. Il calore di reazione della degradazione, a parità di quantità di FT, si abbassa in percentuali comprese tra 35 e 70% circa.

Esempio 2

La stabilizzazione di FT in succo gastrico simulato è stata valutata riproducendo le condizioni d'uso del paziente: 5,631 g di FT sono stati addizionati di 0.01 moli dello stabilizzante prescelto e dissolti in 180 ml di acqua.

La soluzione è stata versata in 100 ml di succo gastrico simulato (pH 1) e la degradazione è stata misurata come percentuale di recupero del principio attivo nel tempo.

Già dopo 30 minuti il recupero di FT senza stabilizzante è dell'82% mentre con lo stabilizzante il recupero è del 90%.

Esempio 3

Le seguenti composizioni farmaceutiche sono state preparate per semplice miscelazione dei componenti.

Composizione 1

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio citrato diidrato	1,125 g
Aspartame	0,100 g
Aroma mandarino	0,100 g
Aroma arancio	0,100 g

Composizione 2

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio citrato diidrato	0,500 g
Sodio bicarbonato	0,840 g

68
ST
✓

- 7 -

Aspartame 0,100 g

Aroma mandarino 0,100 g

Aroma arancio 0,100 g

Composizione 3

Fosfomicina Trometamolo 5,631 g

Sodio bicarbonato 1,127 g

Sodio carbonato 0,200 g

Saccarosio 2,000 g

Aroma mandarino 0,100 g

Aroma limone 0,100 g

Composizione 4

Fosfomicina Trometamolo 5,631 g

Sodio citrato diidrato 0,734 g

Sodio citrato monoacido 0,987 g

Fruttosio 2,500 g

Aroma mandarino 0,100 g

Aroma limone 0,100 g

Composizione 5

Fosfomicina Trometamolo 5,631 g

L-arginina 1,470 g

Saccarina sodica 0,010 g

Saccarosio 2,100 g

Aroma mandarino 0,100 g

Aroma arancio 0,100 g

69

- 8 -

Composizione 6

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
L-arginina	0,500 g
Lisina	0,100 g
Aspartame	0,100 g
Aroma mandarino	0,100 g
Aroma arancio	0,070 g

Composizione 7

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio citrato diidrato	0,500 g
Sodio carbonato	0,500 g
Aspartame	0,100 g
Aroma mandarino	0,070 g
Aroma arancio	0,070 g

Composizione 8

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio citrato diidrato	1,000 g
L-arginina	0,050 g
Aspartame	0,070 g
Aroma arancio	0,150 g
Aroma limone	0,030 g

Composizione 9

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio citrato diidrato	1,800 g

41
20
20

- 9 -

Saccarina sodica	0,040 g
Saccarosio	1,500 g
Aroma mandarino	0,100 g
Aroma limone	0,100 g

Composizione 10

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio citrato diidrato	1,125 g
Sorbitolo	1,000 g
Aspartame	0,070 g
Aroma mandarino	0,100 g
Aroma arancio	0,100 g



71

Rivendicazioni

1. Uso di una sostanza scelta tra:

- sodio o potassio citrato tribasico
- sodio o potassio citrato monoacido
- sodio o potassio fosfato tribasico
- sodio o potassio fosfato monoacido
- sodio o potassio carbonato
- sodio o potassio bicarbonato
- sodio o potassio tartrato
- arginina
- lisina

o loro miscele,

per stabilizzare la Fosfomicina Trometamolo.

2. Uso come stabilizzante di un composto della rivendicazione 1, caratterizzato

dal fatto che il composto è scelto tra sodio citrato tribasico, sodio carbonato o arginina.

3. Uso come stabilizzante di un composto della rivendicazione 1, caratterizzato

dal fatto che il composto viene impiegato in un rapporto molare con la FT compreso tra 10% e 100%, preferibilmente tra 30% e 70% e ancor più preferibilmente attorno al 50%.

4. Composizioni farmaceutiche che contengono Fosfomicina Trometamolo, un

composto scelto tra:

- sodio o potassio citrato tribasico
- sodio o potassio citrato monoacido

577
72
jk

- 11 -

- sodio o potassio fosfato tribasico
- sodio o potassio fosfato monoacido
- sodio o potassio carbonato
- sodio o potassio bicarbonato
- sodio o potassio tartrato
- arginina
- lisina

o loro miscele,

ed adatti eccipienti d'uso farmaceutico.

5. Una composizione secondo la rivendicazione 4, sotto forma di granulato idrosolubile.
6. Una composizione secondo la rivendicazione 5 in cui la quantità di FT contenuta per singola dose è di 5,631 g.
7. Una composizione secondo la rivendicazione 1 in cui la sostanza ad attività stabilizzante è scelta tra sodio citrato tribasico, sodio carbonato e arginina.
8. Una composizione secondo la rivendicazione 1 in cui la sostanza ad attività stabilizzante viene impiegata in rapporto molare rispetto alla FT compreso tra 10% e 100%, preferibilmente tra 30% e 70% ed ancor più preferibilmente attorno al 50%.

Stefano Panossian
N. iscriz. Albo 282 BM

