



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

# UIBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>102000900895892</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>15/12/2000</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>15/06/2002</b>

<b>Priorità</b>	9930058.4
<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 SOTTO FORMA DI UNA SOSPENSIONE COMPRENDENTE OSSACARBAZEPINA
--

*DESCRIZIONE dell'invenzione industriale*

a nome: NOVARTIS AG.

di nazionalità: svizzera

con sede in: BASILEA, SVIZZERA

MI 2000A002717

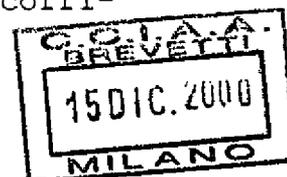
o = o = o

La presente invenzione riguarda formulazioni in sospensione per via orale di ossacarbazepina (Trileptal®).

La ossacarbazepina (10,11-diidro-10-osso-5H-dibenzo{b,f}azepin-5-carbossammide) è un anticonvulsivante noto utile nel trattamento di colpi apoplettici risultanti per esempio da un attacco epilettico. La sua preparazione è descritta per esempio nel brevetto tedesco 2.011.087.

Forme di sospensioni per somministrazione per via orale di ossacarbazepina sono note nel settore. Esse sono state sviluppate per ottenere un'ulteriore forma di dosaggio per esempio per uso pediatrico e per pazienti aventi difficoltà ad inghiottire compresse.

La Richiedente ha trovato che, in sospensioni reperibili in commercio, dopo conservazione a lungo termine, compare un rapporto viscosità/tixotropia inaspettatamente elevato, per esempio elevata viscosità e insufficiente comportamento allo scorri-



mento e compare anche un cambiamento del colore verso il bruno. L'insufficiente comportamento allo scorrimento diventa evidente sotto forma di 'grumi' che potrebbero venire ridispersi soltanto con difficoltà effettuando uno sbattimento molto energico. Il cambiamento di colore verso il bruno dovrebbe essere dovuto alla formazione di prodotti di degradazione di acido ascorbico quando esso viene aggiunto come antiossidante.

Dopo estese ricerche, la Richiedente ha trovato sorprendentemente che è possibile produrre una forma di sospensione orale di ossacarbazepina avente proprietà fisico-chimiche migliorate, in modo che viene altamente facilitato il loro impiego da parte di pazienti, per esempio bambini epilettici oppure adulti epilettici che hanno difficoltà ad inglutire compresse.

La presente invenzione, in un suo primo aspetto, riguarda una composizione farmaceutica stabile e facilmente versabile sotto forma di una sospensione che contiene ossacarbazepina e che ha, quando viene sottoposta a sbattimento, una viscosità compresa tra 5 e 52 mPa.s, per esempio 10 fino a 40 mPa.s oppure 10 fino a 30 mPa.s, per esempio 10 fino a 25 mPa.s.

Con il termine 'sbattimento' si deve intendere

che, prima dell'impiego, per esempio da parte di un paziente, il prodotto viene sottoposto ad un energico sbattimento, per esempio a mano, per un periodo di tempo compreso tra 5 secondi e 30 secondi.

La viscosità può venire misurata per esempio usando un viscosimetro Haake VT 550 (principio di Searle). Per esempio, si impiega un fuso tipo NV e si regola la velocità di taglio a  $1000 \text{ s}^{-1}$ . La temperatura di misurazione è  $20^{\circ}\text{C}$ . Il campione viene sottoposto ad energico sbattimento, per esempio a mano, prima di introdurlo in un bicchiere di misurazione. Quindi, si effettua la misurazione direttamente dopo riempimento. La sospensione può venire sottoposta ad agitazione per 5 minuti fino a  $1000 \text{ s}^{-1}$  prima di effettuare una lettura.

In un ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica sotto forma di una sospensione che contiene ossacarbazepina e uno o più polimeri cellulosici oppure loro miscele che comprende, per esempio, una miscela di carbossimetilcellulosa, per esempio il suo sale sodico, ed una cellulosa microcristallina, detta miscela essendo presente in un intervallo compreso tra 1,25% e 1,95% (g/ml), per esempio tra 1,35 e 1,65%, per esempio 1,5% della composizione totale. Preferibilmente, il rapporto tra

carbossimetil cellulosa e cellulosa microcristallina nella miscela è 1:5 fino a 1:12, per esempio 1:8 fino a 1:10. Come miscela preferita si può usare cellulosa disperdibile, per esempio nota sotto il marchio di fabbrica Avicel® RC, per esempio Avicel® RC 591, reperibile in commercio per esempio dalla FMC Corporation, USA. Avicel® RC 591 presenta le seguenti caratteristiche: contenuto di sodio carbossimetilcellulosa compreso tra circa 8,3% e circa 13,8%, viscosità compresa tra circa 39 e 91 cps, perdita all'essiccamento non superiore a 6%, metalli pesanti non superiori a 0,001%, pH compreso tra circa 6 e circa 8, residuo alla combustione non superiore a 5% (informazione del fabbricante).

La sospensione della presente invenzione mette a disposizione diversi vantaggi ivi compresi l'assenza di 'grumi' anche dopo un lungo periodo di conservazione, quando la composizione viene sottoposta a sbattimento per venire impiegata e anche una possibilità di venire versata altamente migliorata. Inoltre, tale composizione è stabile, per esempio fino a 3 anni, e viene ben tollerata nel caso di una somministrazione orale.

In una forma di realizzazione preferita, la composizione della presente invenzione comprende un an-

tiossidante. Si possono impiegare antiossidanti per proteggere ossacarbazepina da una degradazione ossidativa. Si possono scegliere gli antiossidanti da uno qualsiasi di questi composti noti nel settore, per esempio acido ascorbico, piro-solfito di sodio, glutathione oppure acido sorbico. Il tipo e la quantità di antiossidante impiegato possono venire determinati a seconda della conoscenza generale di coloro che sono esperti nel settore e può dipendere per esempio dalla concentrazione di ossacarbazepina impiegata. Per esempio, l'antiossidante, per esempio acido ascorbico può essere presente in un intervallo di 0,75 fino a 2% (g/ml), per esempio 1% della composizione totale. Inoltre, la quantità ed il tipo di antiossidante preferibilmente viene scelta in modo che esso non influisca sulla dissociazione del polimero cellulosico (dei polimeri cellulosici) oppure di loro miscele. Si possono usare antiossidanti diversi da quelli precedentemente citati purché venga soddisfatta questa condizione.

Come alternativa all'impiego di composti antiossidanti allo scopo di ridurre la tendenza alla formazione di prodotti di degradazione ossidativa, si può ottenere l'effetto antiossidante spostando l'ossigeno (aria) fuori dal contatto con la sospensione di ossa-

carbazepina. Usualmente, ciò viene effettuato lavando per esempio con azoto oppure anidride carbonica, un contenitore che contiene la sospensione quando essa viene confezionata. Tuttavia, se si ha cura di lavare un contenitore riempito di aria, sospensioni di ossacarbazepina di notevole volume, per esempio aventi un volume superiore a 60 ml, più in particolare circa 250 ml, si possono rivelare prodotti di degradazione ossidativa dopo soltanto periodi di stoccaggio relativamente brevi. Nel caso di sospensioni orali di basso volume, per esempio circa 100 ml oppure inferiori di ossacarbazepina, mediante accurato lavaggio di un contenitore riempito con azoto oppure con un altro gas inerte, si può impedire la formazione di prodotti di degradazione ossidativa. Quando le formulazioni vengono accuratamente lavate asportandone l'ossigeno, il contenuto di ossigeno disciolto, può essere inferiore a 2 mg/ml, per esempio può essere 1 mg/ml oppure inferiore.

Anche per un notevole volume di sospensioni orali della presente invenzione, la formazione di prodotti di degradazione ossidativa può venire sorprendentemente evitata scegliendo opportunamente il tipo e la quantità di antiossidanti come descritto sopra. Ciò può avvenire indipendentemente dal fatto che si

adottino precauzioni per eliminare l'aria dal sistema.

Il pH della sospensione della presente invenzione viene scelto tenendo presente le proprietà, per esempio la stabilità di certi eccipienti. Si è trovato che un certo pH può favorire la formazione di prodotti di degradazione ossidativa, per esempio dell'antiossidante, per esempio furfurali ottenuti da acido ascorbico. Per esempio, il pH della sospensione, che contiene per esempio acido ascorbico come antiossidante, può venire regolato in modo che esso abbia un intervallo di pH compreso tra 2 e 4, per esempio pH 2,7 fino a 3,7. Ciò fornisce una sospensione avente una migliore stabilità.

In un'ulteriore forma di realizzazione della presente invenzione, la sospensione può contenere tra 1% e 20% (g/ml), per esempio tra 5 e 7%, per esempio 6% di ossacarbazepina, che è preferibilmente sotto forma di una sostanza micronizzata. La quantità di particelle superiore a 40 micrometri ( $\mu\text{m}$ ) è limitata ad un massimo di 5% in peso e il diametro medio delle particelle determinato mediante diffrazione secondo Fraunhofer è specificato essere compreso tra 4 e 10  $\mu\text{m}$ .

In un ulteriore aspetto, la presente invenzione

riguarda una composizione farmaceutica sotto forma di una sospensione che comprende ossacarbazepina e meno di 0,5% (g/ml) di idrossietil cellulosa (HEC), per esempio non contiene HEC.

In un ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica sotto forma di una sospensione orale tixotropica che contiene 6% (g/ml) di ossacarbazepina e che ha, quando viene sottoposta a sbattimento, una viscosità compresa tra 5 e 52 mPas oppure tra 5 e 50 mPas, per esempio 10 fino a 40 mPas oppure 10 fino a 30 mPas, per esempio tra 10 e 25 mPas.

In un ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica sotto forma di una sospensione che comprende ossacarbazepina che è capace di fluire liberamente da un orifizio avente un diametro di 3 mm, ad una velocità compresa tra 0,3 e 4 ml/secondo, per esempio tra 0,4 e 3 ml/secondo.

Le sospensioni adatte per una somministrazione orale sono su base acquosa. Con il termine 'su base acquosa' si intende una sospensione che comprende acqua, oppure acqua ed un solvente organico miscibile con acqua oppure solventi. Quando si impiega un co-solvente organico, si preferisce che esso venga impiegato in quantità comprese tra 0,5 e 10% (g/ml)

della composizione totale. Solventi adatti sono quei solventi miscibili con acqua comunemente usati nel settore, per esempio glicol propilenico (1,2-propan diolo), polietilen glicol 300, polietilen glicol 400 ed etanolo. Tali solventi possono anche essere solventi per agenti di conservazione che possono eventualmente venire impiegati nella sospensione.

Sospensioni orali secondo la presente invenzione possono contenere altri eccipienti comunemente impiegati in sospensioni orali allo scopo di ottenere la stabilità richiesta e l'efficacia terapeutica richiesta.

Tra gli eccipienti possono essere compresi:

- agenti di conservazione, per esempio propilparabene, metilparabene, acido sorbico;
- agenti umidificanti, per esempio polietilen glicol stearati, per esempio polietilen glicol 400 monostearato, per esempio come sono noti e reperibili in commercio sotto il marchio di fabbrica Cremophor S9® dalla per esempio BASF, Germania, Poloxamer, Polysorbates;
- dolcificanti, per esempio sodio saccarina, soluzione di sorbitolo, per esempio soluzione di sorbitolo non cristallizzante;
- aromatizzanti, per esempio aroma di limone giallo,

per esempio come sono reperibili in commercio dalla International Flavors and Fragrances, Francia.

Solventi diversi dall'acqua, quando sono necessari, ed altri reagenti possono venire scelti da reagenti e solventi di tipo medico ben noti nel settore.

Sebbene i fabbricanti di qualsiasi eccipiente usato in formulazioni in sospensione non siano qui descritti, particolari di eccipienti della presente invenzione sono descritti in Fiedler's 'Lexikon der Hilfstoffe', 4° edizione, ECV Aulendorf 1996 e 'Handbook of Pharmaceutical Excipients' Wade and Weller ed. (1994), i cui contenuti sono qui incorporati a scopo di riferimento.

Una tipica composizione secondo la presente invenzione contiene (% espressa in peso/volume):

Ossacarbazepina, micronizzata,	1 fino a 20%
per esempio TRILEPTAL/AS, extrafine	
Avicel RC 591	0,1 fino a 1,9%
Metilparabene	0,01 fino a 1%
Polietilen glicol 400 monostearato	0,01 fino a 1%
Propilenglicol (1,2-propandiolo), distillato	0,5 fino a 10%
Propilparabene	0,005 fino a 0,5%
Saccarina di sodio cristallizzata	0,005 fino a 0,5%
Acido sorbico	0,005 fino a 0,5%
Soluzione di sorbitolo (che non cristallizza)	10 fino a 40%

Acido ascorbico	0,1 fino a 10%
Acqua, purificata	40 fino a 85%
Aroma di limone giallo	0 fino a 15%

Ad eccezione dell'aroma di limone giallo e del polietilenglicol-400-monostearato, tutti gli eccipienti sono elencati in USP/NF XXIII.

Le formulazioni della presente invenzione sono utili per le indicazioni note del particolare agente attivo qui incorporato, per esempio per la loro azione anticonvulsiva e possono venire usate come monoterapia oppure come terapia aggiuntiva nel controllo, nella prevenzione oppure nel trattamento di colpi apoplettici, per esempio colpi apoplettici primari generalizzati tonico-clonico e colpi apoplettici parziali con oppure senza generalizzazione secondaria, che per esempio sono il risultato dell'insorgere di epilessia, stato epilettico, disturbi cerebrovascolari, mal di testa ed assunzione di alcol.

Le esatte quantità di sostanza attiva e la formulazione da somministrare dipendono da un certo numero di fattori, per esempio dalle condizioni che devono venire trattate, dalla durata desiderata e dal grado di rilascio della sostanza attiva. Per esempio, la quantità di agente attivo richiesta e la velocità di rilascio di esso possono venire determinate sulla

base di tecniche note, in vitro e in vivo, determinando quanto tempo una concentrazione di sostanza attiva particolare rimane nel plasma del sangue ad un livello accettabile per un effetto terapeutico.

Esempi di dosaggi sono: per epilessia, la sospensione orale può venire somministrata a bambini in una dose di mantenimento giornaliero di 30 mg/kg/giorno. Per esempio, una singola dose da 5 ml contenente 300 mg di ossacarbazepina può venire somministrata fino a 3 volte al giorno. Nel caso di adulti, una dose di mantenimento giornaliera è compresa tra 600 e 1200 mg/giorno. Per esempio, una singola dose da 5 ml contenente 300 mg di ossacarbazepina può venire somministrata fino a 4 volte al giorno.

Secondo un aspetto della presente invenzione viene realizzato un procedimento di preparazione di una sospensione orale come qui precedentemente definito.

Il procedimento può venire effettuato adottando un metodo tradizionale usato nel settore della fabbricazione di sospensioni per uso orale, per esempio mescolando tutti i componenti della sospensione in un'unica carica.

Il procedimento di preparazione di una sospensione orale può venire effettuato per esempio in un

recipiente costituito da un reattore di acciaio inossidabile inerte eventualmente sotto atmosfera inerte, per esempio sotto azoto.

Un procedimento per la produzione di una composizione secondo la presente invenzione può essere costituito dai seguenti stadi:

Come stadio preliminare, si prepara una soluzione di un agente di conservazione (A) mescolando il solvente per l'agente di conservazione, preferibilmente scaldato a 40-45°C, con gli agenti di conservazione, e si prepara una dispersione (B) mescolando acqua purificata, preferibilmente riscaldata a 45-55°C oppure 40-50°C con l'agente umidificante.

La sospensione in massa viene quindi preparata mescolando acqua purificata con i polimeri celluloseici, per esempio Avicel RC 591. La miscela ottenuta viene quindi mescolata con la soluzione (A). Si può aggiungere un dolcificante oppure una sostanza per fare diminuire l'attività microbiologica, per esempio una soluzione di sorbitolo. Alla miscela così ottenuta si aggiunge una dispersione (B). Si aggiunge l'antiossidante, per esempio acido ascorbico, eventualmente con un agente aromatizzante, per esempio aroma di limone giallo, per esempio aroma di limone giallo 39K020 oppure 20F e un ulteriore dolcificante,

per esempio il sale sodico della saccarina. Si aggiunge ossacarbazepina e si agita la miscela finale, per esempio la si agita vigorosamente oppure la si omogeneizza per ottenere una sospensione orale in massa (C). Facendo gorgogliare azoto in piccole bolle attraverso la dispersione e successivamente effettuando l'estrazione di bolle di azoto residue sotto vuoto, il contenuto di ossigeno sciolto nella dispersione viene ridotto ad un minimo.

La sospensione orale così ottenuta, preferibilmente viene mantenuta sotto una atmosfera di gas inerte e viene trasferita in contenitori, per esempio bottiglie, eventualmente dopo risospensione. Il procedimento per riempire i contenitori viene illustrato qui di seguito.

Secondo un ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda un contenitore avente un volume di carica, per esempio compreso tra circa 50 ml e circa 300 ml che contiene una sospensione di ossacarbazepina come precedentemente definito.

Si possono scegliere contenitori che siano costituiti da materiale che non è reattivo oppure è sostanzialmente non reattivo con la sospensione orale.

Si possono usare contenitori di vetro, sebbene sia preferito usare contenitori di materia plastica.

Si preferiscono contenitori di materia plastica rispetto a contenitori di vetro, in quanto essi sono relativamente leggeri e non fragili e così possono venire conservati più facilmente. Ciò è il caso in particolare di sospensioni di notevoli volumi. Contenitori di materie plastiche possono essere costituiti principalmente da polimeri termoplastici. I materiali plastici possono contenere inoltre additivi, per esempio plastificanti, cariche, antiossidanti, agenti antistatici e loro ingredienti noti nel settore per scopi specifici.

Un primo problema di sistemi di contenitori è la protezione che essi danno ad una soluzione contro una degradazione provocata dai raggi ultravioletti. Se si desidera, un vetro colore ambra nel quale si impiega ossido di ferro oppure una carica di copertura opaca al di sopra del contenitore, possono realizzare l'opportuna protezione nei confronti dei raggi ultravioletti.

Si può impiegare un'ampia gamma di contenitori di diverse dimensioni. Le dimensioni dei contenitori opportunamente possono venire caratterizzate come basso-volume, per esempio 100 ml oppure inferiore e elevato-volume, per esempio superiore a 100 ml e tipicamente 250 ml. In vista della solubilità relativa-

mente bassa di ossacarbazepina in acqua, che ha una solubilità di 3,2 fino a 4,2 mg/ml a 25°C a pH di 5,8 fino a 6,0, è preferibile usare una sospensione orale ad elevato volume, per esempio un volume superiore a 100 ml, più in particolare 250 ml allo scopo di avere una quantità efficace di sostanza attiva in un singolo contenitore.

Nonostante sia preferibile impiegare co-solventi organici in sospensioni orali a basso volume, la sospensione orale a basso volume presenta il vantaggio di essere più facile da conservare e da impiegare. Inoltre, i contenitori usati per le sospensioni orali a basso volume hanno uno spazio di testa inferiore quando vengono caricate, che contiene una quantità minore di ossigeno (aria) rispetto ai contenitori più grandi necessari per sospensioni orali di alto volume. Contenitori usati nelle sospensioni orali a basso volume, pertanto, vengono più facilmente liberati con dell'aria, per esempio usando azoto oppure altri gas inerti.

Si possono usare contenitori per l'impiego nella conservazione delle sospensioni orali secondo la presente invenzione allo scopo di somministrare una dose multipla di ingrediente attivo. Il dispositivo usato per convogliare la sospensione orale dal contenitore

nel corpo di un paziente può essere uno qualsiasi dei dispositivi comunemente usati nel settore per fare arrivare sostanze terapeutiche sotto forma di sospensioni orali da contenitori, per esempio contenitori ad alto volume oppure contenitori a basso volume, come precedentemente definito. Preferibilmente, i contenitori secondo la presente invenzione contengono una siringa di dosaggio adattata a collegarsi con detto contenitore.

Sebbene il tempo di contatto tra il dispositivo e la sospensione orale possa usualmente essere breve, tuttavia può essere intimo e pertanto dovrebbe venire assicurata la compatibilità con la sospensione orale. Pertanto, il materiale del dispositivo può essere uguale al materiale del contenitore oppure può contenere altri materiali comunemente usati in tali dispositivi, se un contatto a breve termine con essi è accettabile.

Il procedimento di carica dei contenitori con la sospensione orale dovrà venire effettuato in condizioni igieniche ottimali secondo i procedimenti ben noti nel settore. Preferibilmente, il procedimento viene effettuato in condizioni di flusso di aria laminare.

Le sospensioni orali secondo la presente inven-

zione e confezionate in contenitori come descritto sopra sono stabili per prolungati periodi di conservazione.

Secondo un ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda un metodo per il trattamento della epilessia, per esempio la prevenzione oppure il trattamento di colpi apoplettici tonici-clonici generalizzati primari e di colpi apoplettici parziali, con oppure senza generalizzazione secondaria, detto metodo consistendo nel somministrare ad un soggetto che ne necessita una composizione secondo la presente invenzione.

In un ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda l'impiego di una composizione secondo la presente invenzione nel trattamento della epilessia, per esempio nella prevenzione oppure nel trattamento di colpi apoplettici tonici, clonici primari generalizzati e nel trattamento di colpi apoplettici parziali, con oppure senza generalizzazione secondaria.

In ancora un ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda l'impiego di una composizione secondo la presente invenzione, nella produzione di un farmaco per la prevenzione oppure per il trattamento di colpi apoplettici tonici-clonici primari generalizzati e di colpi apoplettici parziali con oppure

senza generalizzazione secondaria.

### Esempi

#### Esempio 1: Preparazione di una sospensione orale di ossacarbazepina

Si prepara una soluzione di una sostanza di conservazione (A), mescolando 2,5 g di propilen glicol, precedentemente riscaldato a 40-45°C, con 0,12 g di metilparabene, 0,03 g di propilparabene e 0,5 g di acido sorbico. Quindi, si prepara una dispersione (B) mescolando 0,5 fino a 50 g di acqua purificata precedentemente riscaldata a 45-55°C con 0,1 g di polietilen glicol 400 monostearato. La massa della sospensione viene quindi preparata mescolando il residuo di acqua purificata (per raggiungere 71,70 g in totale) con Avicel RC 591. La miscela ottenuta viene quindi mescolata con la soluzione (A). Si aggiungono 25 g di soluzione di sorbitolo (non in fase di cristallizzazione). Alla miscela ottenuta si aggiunge quindi la dispersione (B). Quindi si aggiunge acido ascorbico insieme con aroma di limone giallo e saccarinato di sodio. Si aggiunge ossacarbazepina e si agita la miscela finale energicamente per ottenere la sospensione per via orale (C). Facendo gorgogliare azoto in piccole bolle attraverso la dispersione e successivamente effettuando l'estrazione di bolle di azoto residuo sotto vuoto, il contenuto di ossigeno disciolto

nella dispersione viene ridotto ad un valore inferiore a 2 mg/l. La sospensione orale così ottenuta, quando viene sottoposta a sbattimento, ha una viscosità di 15 mPa.s.

Preferibilmente, si mantiene la sospensione orale così ottenuta sotto atmosfera di gas inerte e la si trasferisce in contenitori, per esempio flaconi, eventualmente dopo risospensione secondo il procedimento per il riempimento di contenitori descritto sopra.

Esempio 2: Composizione della sospensione

Ossacarbazepina, micronizzata	6,00 g
Avicel RC 591	1,50 g
Metilparabene	0,12 g
Polietilen glicol 400 monostearato	0,10 g
Propilen glicol (1,2-propandiolo), distillato	2,50 g
Propilparabene	0,03 g
Saccarinato di sodio, cristallizzato	0,05 g
Acido sorbico	0,05 g
Soluzione di sorbitolo (che non cristallizza)	25,00 g
Acido ascorbico	1,00 g
Acqua, purificata	71,70 g
Aroma di limone giallo 39K020	<u>0,25 g</u>
	108,30 g (= 100 ml)

Esempio 3: Composizione di una sospensione

TRILEPTAL/AS, extrafine	6,00 g
Avicel RC 591	1,50 g
Metilparabene	0,12 g
Polietilen glicol 400 stearato	0,10 g
Propilen glicol (1,2-propandiolo), distillato	2,50 g
Propilparabene	0,03 g
Saccarinato di sodio, cristallizzato	0,05 g
Acido sorbico	0,05 g
Soluzione di sorbitolo	25,00 g
Vitamina C	1,00 g
Acqua, purificata	71,70 g
Aroma di limone giallo 20 F	<u>0,25 g</u>
	108,30 g (= 100 ml)

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

### *RIVENDICAZIONI*

1. Composizione farmaceutica sotto forma di una sospensione che comprende ossacarbazepina e che, quando viene sottoposta a sbattimento, ha una viscosità compresa tra 5 e 52 mPa.s.

2. Composizione farmaceutica sotto forma di una sospensione che comprende ossacarbazepina ed una miscela di carbossimetilcellulosa e di cellulosa microcristallina in un intervallo compreso tra 1,25 e 1,95% (g/ml) riferito alla composizione totale.

3. Composizione secondo la rivendicazione 2, in cui il rapporto tra carbossimetilcellulosa e cellulosa microcristallina nella miscela è 1:5 fino a 1:12.

4. Composizione secondo la rivendicazione 2 oppure 3, in cui la carbossimetilcellulosa, presente nella miscela è un sale sodico.

5. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, che comprende un antiossidante.

6. Composizione secondo la rivendicazione 5, in cui l'antiossidante è acido ascorbico.

7. Composizione secondo la rivendicazione 5 oppure 6, in cui l'antiossidante è presente in un intervallo di 0,75 fino a 2% (g/ml) della composizione.

8. Composizione secondo una qualsiasi delle pre-

cedenti rivendicazioni, avente un pH nell'intervallo compreso tra 2 e 4.

9. Composizione secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, che comprende ossacarbazepina in una quantità di 1 fino a 20% (g/ml).

10. Composizione farmaceutica sotto forma di una sospensione che comprende ossacarbazepina e meno di 0,5% (g/ml) di idrossietilcellulosa.

11. Contenitore avente un volume di carica compreso tra circa 50 ml e circa 300 ml, che comprende una sospensione di ossacarbazepina secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni ed un siringa di dosaggio adatta a collegarsi con detto contenitore.

12. Composizione farmaceutica sotto forma di una sospensione orale tixotropica che comprende 6% (g/ml) di ossacarbazepina e avente, quando viene sottoposta a sbattimento, una viscosità compresa tra 5 e 52 mPa.s.

13. Composizione farmaceutica sotto forma di una sospensione che comprende ossacarbazepina capace di fluire liberamente da un orifizio avente un diametro di 3 mm ad una velocità compresa tra 0,3 e 4 ml/secondo.

14. Metodo per la prevenzione oppure il tratta-

mento di colpi apoplettici tonici-clonici primari generalizzati, e di colpi apoplettici parziali, con oppure senza generalizzazione secondaria, detto metodo consistendo nel somministrare ad un soggetto che ne necessita una composizione come definita in una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni.

15. Impiego di una composizione come definita in una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, nella prevenzione oppure nel trattamento di colpi apoplettici tonici-clonici primari generalizzati e di colpi apoplettici parziali, con oppure senza generalizzazione secondaria.

16. Impiego di una composizione come definita in una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, nella produzione di un farmaco per la prevenzione oppure per il trattamento di colpi apoplettici tonici-clonici, generalizzati primari e di colpi apoplettici parziali, con oppure senza generalizzazione secondaria.

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

C/rb/1522

I MANDATARI.

(firma)

(per sé e per gli altri)

