

ROYAUME DE BELGIQUE



MINISTRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 897.114

Classif. Internat.:

A64K/C08B

Mis en lecture le:

17-10-1983

LE Ministre des Affaires Économiques.

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 22 juin 1983 à 15 h. 35

Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : F.I.R.M.A. S.P.A. - FABRICA ITALIANA RITROVATI MEDICINALI AFFINI
Via di Scandicci, 37, Florence (Italie)

repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C. Plucker à Bruxelles.

Brevet d'invention pour Composition pharmaceutique à base de carboxyméthylcellulose ayant des propriétés de protection de l'estomac et de protection contre les ulcères,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Italie le 5 janvier 1983, n° 9302 A/83

Article 2. - Le brevet est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, soit de l'étendue du droit des tiers.

Le brevet est accompagné de deux exemplaires de la spécification de l'invention, accompagnés de dessins éventuellement dessinés par l'intéressé et déposés à l'appui de la demande.

Bruxelles, le 15 juillet 1983
PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:
Le Directeur

897114

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

F.I.R.M.A. S.p.A. FABBRICA ITALIANA RITROVATI MEDICINALI

AFFINI

p o u r

Composition pharmaceutique à base de carboxyméthylcellulose ayant des propriétés de protection de l'estomac et de protection contre les ulcères.

Demande de brevet italien n° 9302 A/83 du 5 janvier 1983
en sa faveur

Comme on le sait, il existe en pathologie humaine de nombreux états morbides qui se caractérisent par une production excessive d'acide au niveau gastrique (hyperacidité). Cette hyperacidité est non seulement par elle-même une cause d'inconfort, mais est de plus impliquée comme facteur important dans l'entretien d'au-

897114

2

tres affections de l'estomac, au nombre desquelles la gastrite et l'ulcère gastrique. La compensation pharmacologique de ces états d'hyperacidité à l'aide de médicaments qui ont reçu le nom générique d'antiacides est devenue une pratique toujours plus importante dans la thérapeutique des affections gastriques.

La présente invention concerne une préparation pharmaceutique ayant des propriétés antiacides et protectrices pour l'estomac.

Une préparation antiacide idéale à usage de la médecine humaine doit avoir théoriquement les propriétés suivantes:

- 1) être dotée d'un pouvoir tampon adéquat dans l'intervalle de pH acide afin de neutraliser efficacement l'excès d'ions hydrogène dû à une hypersécrétion de HCl;
- 2) exercer un effet qui se manifeste rapidement et dure longtemps;
- 3) ne pas induire d'effet de "rebond" (rebound) c'est-à-dire ne pas provoquer, après la neutralisation initiale, une augmentation ultérieure de l'acidité;
- 4) être exempte d'effets secondaires, surtout pour l'administration à long terme, dont des exemples sont la constipation ou l'augmentation de la motilité intestinale, différentes interactions nuisibles avec le contenu du canal intestinal, des altérations métaboliques attribuables à des modifications des valeurs normales de l'équilibre ionique dans l'organisme.

La majeure partie des préparations antiacides d'usage courant, quoiqu'elle satisfasse à divers des critères précités laisse à désirer sous d'autres rapports. Dans l'état actuel des connaissances dans ce domaine, il est en fait extrêmement difficile d'observer sur les préparations antiacides d'usage courant toutes les propriétés nécessaires mentionnées ci-dessus. En particulier, pratiquement toutes les spécialités en usage sont con-

897114

stituées par des sels de métaux tels que Na, Ca, Mg et Al dont on peut douter de l'innocuité thérapeutique surtout pour les traitements de longue durée. En outre beaucoup de préparations ont des propriétés alcalinisantes, leur action antiacide est de brève durée et elles induisent un phénomène d'acidité réflexe ou provoquent la constipation.

La formulation de préparations pharmaceutiques antiacides à une bonne activité thérapeutique et exempts d'effets secondaires toxiques constitue encore un objet de recherches ininterrompues.

Le produit faisant l'objet de la présente invention, pour ce qui est de son application comme antiacide, peut être avantageusement comparé aux autres préparations d'usage courant. En outre, comme indiqué ci-après, l'effet tampon et l'effet de protection gastrique ne sont pas exercés par des sels minéraux, mais par une synergie d'actions des deux constituants organiques.

La Demanderesse a en effet découvert avec surprise qu'une préparation comprenant comme constituants essentiels le sel de la L-histidine, ou d'un autre aminoacide approprié, avec la carboxyméthylcellulose présente les propriétés désirées optimales précitées pour une préparation antiacide à administrer par voie orale à des fins thérapeutiques aux animaux homéothermes.

L'objet de l'invention est par conséquent une composition pharmaceutique ayant des propriétés de protection de l'estomac et de protection contre les ulcères dont le principe actif est le sel d'un aminoacide avec la carboxyméthylcellulose. Plus particulièrement la composition pharmaceutique faisant l'objet de l'invention consiste en le sel de la L-histidine de la carboxyméthylcellulose.

89714

Le rapport le plus favorable du point de vue thérapeutique entre les deux constituants est de 1:1.

La composition pharmaceutique de l'invention peut être administrée aux animaux homéothermes par voie orale en doses comprises entre 10 mg/kg et 1500 mg/kg avec une fréquence de 2 à 4 fois par jour.

La composition peut être administrée sous forme solide ou sous forme de solution à 1-5%.

La préparation décrite est confectionnée au moyen d'une quantité spécifique précise des substances constitutives prises dans le rapport mutuel et dans la forme propre à une administration correcte à des fins thérapeutiques, qui peut être l'une quelconque des formes d'administration par voie orale comme les solutions, granules, comprimés etc.

La composition pharmaceutique telle que décrite ci-après associe une activité antiacide et protectrice de l'estomac à une tolérance locale et générale optimale, s'est révélée exempte des effets secondaires indésirables fréquemment observés avec les préparations antiacides d'usage courant. Il convient de noter en premier lieu, comme décrit ci-après, qu'aucune des deux substances de départ, prise isolément, ne présente l'efficacité pharmacologique de la composition de l'invention et en second lieu que la préparation de l'invention résulte d'une étude détaillée des substances de départ et de leur rapport mutuel.

Les dessins annexés présentent quatre courbes de titrage et en particulier

Fig. 1 est la courbe de titrage de 50 ml de solution de L-histidine à 5% au moyen de HCl 0,1N pour un pH initial de 7,4;

Fig. 2 est la courbe de titrage de 50 ml de solution de carboxyméthylcellulose sodique à 5% p/v au moyen de HCl 0,1N pour un pH initial de 7,86;

09714

Fig. 3 est la courbe de titrage de 50 ml de solution à 5% p/v de carboxyméthylcellulose-histidine dans un rapport stoechiométrique de 1:1 au moyen de HCl 0,1N pour un pH initial de 6,24 (pH en abscisses et ml en ordonnées);

Fig. 4 est la courbe de titrage d'une solution à 5% de carboxyméthylcellulose-histidine additionnée de 136 ml de HCl 0,1N, au moyen de NaOH 0,1N.

Un procédé de préparation d'une composition conforme à l'invention est le suivant.

On utilise comme substance de départ:

- * L-histidine base, à l'état de poudre blanche cristalline hygroscopique, soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{20} = -39,74$. pH = 7,40 (solution à 5%, voir courbe de titrage de la Fig. 1).

- * Carboxyméthylcellulose sodique à l'état de poudre blanche amorphe et de granulométrie moyenne. pH = 7,86 (solution à 5%, voir courbe de titrage de la Fig. 2).

De nombreuses expériences in vitro et in vivo ont démontré que les meilleurs résultats à des fins thérapeutiques qui sont assurés par l'invention sont obtenus au moyen d'une carboxyméthylcellulose sodique d'un degré de substitution compris entre 1,2 et 1,4 et d'une teneur centésimale en sodium comprise entre 10,7 et 11,7. La viscosité moyenne du produit de départ en solution aqueuse à 2% est comprise entre 800 et 3100 mPa.s.

Sur la base des milliéquivalents de HCl consommés au cours du titrage, on peut vérifier le degré de substitution du produit.

Parmi les différents procédés de préparation du produit de l'invention, celui mis plus précisément et exactement au point et qui semble préférable est le suivant.

09714

Dans un dissolvant en acier inoxydable, on dissout sous agitation à chaud 2 kg de carboxyméthylcellulose sodique 12 M dans 100 litres d'eau distillée. Pour obtenir la solubilisation complète, il est nécessaire de poursuivre l'agitation pendant au moins 8 heures à une température de 60-70°C.

On fait passer la solution de CMC sodique diluée avec encore 100 litres d'eau dans une colonne de chromatographie contenant une résine échangeuse d'ions de type sulfonique (AG 50W-8X) activée avec du HCl 1N et lavée ensuite à l'eau. Pour la transformation de 2 kg de CMC sodique en acide libre, il faut environ 2,5 kg de résine dont on consomme environ 10% à chaque cycle. A partir de 2 kg de CMC sodique, on obtient 1,480 kg de CMC acide avec un rendement d'environ 88%.

Après avoir titré la CMC acide telle qu'éluee, on ajoute la quantité stoechiométrique d'histidine base: pour 1,480 kg de carboxyméthylcellulose acide, on ajoute 1335 g de L-histidine base. On agite en vue de la solubilisation complète et on poursuit l'agitation pendant 60 minutes. A 450 litres de la solution, on ajoute 80 litres d'alcool à 96° et on agite pendant encore 10 minutes.

On soumet la solution hydro-alcoolique contenant le sel à l'évaporation sous vide à 60°C à peu près jusqu'à sécheresse et on ajoute ensuite 12 litres d'alcool absolu et successivement 10 litres d'éther éthylique.

On recueille le précipité par filtration, on le sèche et on le pulvérise. On obtient 2600 g de produit avec un rendement de 93%.

Le choix de la L-histidine qui est l'acide et celui de sa quantité stoechiométrique sont déterminés sur base d'expériences in vitro et in vivo, par comparaison des résultats obtenus avec le produit de l'invention et d'autres caractéristiques physico-

09714

chimiques semblables (par exemple salification avec des rapports de L-histidine variant entre 0,5 et 2 ou avec d'autres aminoacides comme arginine, lisine ou cystéine), mais qui se sont traduits par une diminution de l'activité pharmacologique. Il n'est néanmoins pas exclu d'utiliser d'autres aminoacides.

On trouvera ci-après un aperçu des propriétés physico-chimiques du produit obtenu suivant le procédé de préparation décrit ci-dessus;

- poudre blanche, microcristalline, inodore, pratiquement insipide, soluble dans l'eau jusqu'à un maximum de 8% p/v, soluble dans les alcalis dilués, la solution tend à gagner en viscosité par addition d'un acide dilué;

- pH = 6,24 (solution à 5%, voir courbe de titrage de la Fig. 3);

- pouvoir neutralisant in vitro: l'addition de 136 ml de HCl 0,1N à 50 ml de solution du sel de carboxyméthylcellulose et d'histidine à 5% détermine une baisse du pH de 6,24 jusqu'à 2. La courbe de titrage révèle un bon pouvoir tampon dans l'intervalle de pH de 6 à 2 avec deux points d'inflexion, le premier au voisinage de pH = 4.9 et le second au voisinage de pH = 2,5.

Pour les valeurs du pH en milieu alcalin avec NaOH 0,1N, on observe une évolution analogue avec un autre point d'inflexion à pH = 7,4 (Fig. 4).

Le produit lyophilisé est stable à l'état sec et dans les conditions normales de pH en solution aqueuse. En présence d'oxygène, les solutions alcalines peuvent subir une dégradation oxydante que subit la carboxyméthylcellulose; le processus est accéléré par exposition au rayonnement ultraviolet.

L'analyse élémentaire du produit ainsi obtenu indique que le pourcentage d'ions sodium est de 0,15 ±

097114

0,01%.

Le spectre infrarouge comprend des bandes caractéristiques à 1600 et à 1100 cm^{-1} , ces bandes différencient le spectre du produit obtenu suivant l'invention de celui du mélange mécanique solide des deux constituants dans les proportions stoechiométriques.

L'activité contre les ulcères que manifeste le produit de l'invention a été étudiée en détail sur le rat à l'aide de deux modèles expérimentaux d'ulcères, à savoir l'ulcère gastrique iatrogène (indométacine) et l'ulcère gastrique de stress (immobilisation et exposition au froid).

L'effet anti-ulcère est évalué sur base du pourcentage des animaux porteurs d'ulcères, du nombre d'ulcères par animal et de la gravité de ces lésions

(Indice de lésion gastrique = $\frac{\sum \text{gravité des lésions individuelles}}{\text{nombre des lésions}}$)

Le produit examiné, administré à des doses de 500, de 1000 et de 1500 mg/kg par voie orale aux animaux d'expérience (15 minutes avant et 150 minutes après l'administration de l'indométacine) atténue le pouvoir d'irritation gastrique de l'indométacine en proportion de la dose administrée. A toutes les doses, on observe une diminution statistiquement significative du nombre des ulcères par animal, l'indice de lésion gastrique étant significativement atténué aux doses de 1000 et de 1500 mg/kg.

Par ailleurs, ces doses administrées 15 minutes avant l'immobilisation et l'exposition au froid révèlent un effet inhibiteur proportionnel à la dose sur l'apparition des ulcères induits par l'immobilisation et l'exposition au froid chez les animaux d'expérience. A toutes les doses, on observe une diminution statistiquement significative du nombre d'ulcères par animal, l'indice d'irritation gastrique étant significativement

897114

réduit aux doses de 1000 et de 1500 mg/kg.

En conclusion, sur base des données recueillies, le produit examine manifeste soit à l'égard de l'ulcère iatrogène soit à l'égard de l'ulcère de stress une action préventive contre l'apparition des ulcères gastriques chez les animaux d'expérience aux doses de 500, de 1000 et de 1500 mg/kg, l'évaluation de la protection gastrique étant effectuée suivant les techniques en usage à cette fin. Cet effet de protection de l'estomac est comparé à celui exercé par d'autres préparations du commerce, comme il ressort des données des tableaux. Au cours de ces expériences, on a utilisé comme substance de référence pour l'évaluation de l'activité pharmacologique in vivo un mélange des hydroxydes d'aluminium et de magnésium administré aux animaux d'expérience à la même dose et suivant la même voie d'administration.

En outre, l'activité des constituants de départ isolés, administrés par voie orale à des doses comparables, sur ces modèles d'ulcères expérimentaux s'est révélée inférieure à celle manifestée par le produit faisant l'objet de l'invention préparé de la manière décrite, ce qui démontre l'effet synergique.

Le tableau 1 ci-après explicite l'activité de protection de l'estomac sur le modèle expérimental de l'ulcère par l'indométacine chez le rat et le tableau 2 ci-après explicite l'effet de protection de l'estomac sur le modèle expérimental de l'ulcère dû à l'immobilisation et à l'exposition au froid que manifestent les compositions conformes à l'invention et les substances de référence en diverses doses.

00714

TABLEAU 1

Ulcère gastrique par l'indométacine chez le rat

Del Corona et al.; Boll. Chim. Farm. 118; (1979); Borella et al. Arzneimittel. Forsch. - Drug

Res. 29 (I), n.5, (1979)

Substance	Dose mg/kg de poids du corps	Voie d'ad- minis- tration	Nombre d'ani- maux	Poids de l'ani- mal, g	Activité d'irritation gastrique			
					Rats por- teurs d'ul- cères, %	Nombre d'ulcères par rat	Indice de lésions gastriques	Inhibi- tion %
H ₂ O	15 ml/kg	OS	15	160,3+ 2,2	100	15,67±1,88	1,25±0,06	-
5,5% CM ⁺ -Na	15 ml/kg	OS	15	160,6+ 2,8	60	4,27±1,54 ***	0,66±0,15 ***	47,7
CMC-HIS	500	OS	15	157,2+ 2,8	100	8,27±2,24 *	1,28±0,09 n.s.	-
CM ⁺ -HIS	1000	OS	15	162,8+ 3,0	40	1,40±0,70 ***	0,42±0,14 ***	66,4
CMC-HIS	1500	OS	15	163,1+ 3,0	26,7	0,47±0,21 ***	0,27±0,12 ***	78,4
hydroxydes de Mg et Al	500	OS	15	159,2+ 2,9	73,3	4,27±1,76 ***	0,94±0,20 n.s.	24,8

000000

TABIEAU 1 (suite)

Substance	Dose mg/kg de poids du corps	Voie d'ad- minis- tration	Nombre d'ani- maux	Poids de l'ani- mal, g	Activité d'irritation gastrique				
					Rats por- teurs d'ul- cères, %	Nombre d'ulcères par rat		Indice de lésions gastriques	
						$\bar{X} \pm E.t.$	Inhibi- tion %		
hydroxydes de Mg et Al	1000	OS	15	161,8+ 2,9-	26,7	0,53+0,29 ***	96,6	0,53+0,29 *	57,6
hydroxydes de Mg et Al	1500	OS	15	160,9+ 2,4-	33,3	1,07+0,79 ***	93,2	0,53+0,27 *	57,6
L-Histidine base	675	OS	15	161,1+ 3,8-	100	5,73+0,94 ***	63,4	1,10+0,05 n.s.	12
Cimétidine	200	OS	15	159,9+ 3,0-	33,3	0,53+0,27 ***	96,6	0,37+0,14 ***	70,4

Rats Wistar mis à jeun pendant 48 heures avec de l'eau à volonté.
Indométacine: 30 mg/kg i.p. Agent anti-ulcère: 15 minutes avant ou deux heures en moy-
enne après l'indométacine. Sacrifice des animaux 5 heures après l'indométacine.
Indice de lésions gastriques: calculé sur une échelle arbitraire où 0 = aucun ulcère
macroscopique; 1 = ulcère ponctuel de 1 mm; 2 = ulcère de 1 à 2 mm; 3 = ulcère de 2 à
3 mm; 4 = ulcère de 3 à 4 mm et plus. Caractère significatif de la différence avec
le groupe H₂O: * p < 0,05; *** = p < 0,001, n.s. = non significatif.

TABLEAU 2

Ulcère gastrique expérimental par immobilisation et exposition au froid chez le rat

Djahaguiri B. et. al.; Arch. Int. Pharmacodyn., (1968), 1, 173

Substance	Dose	Voie d'administration	Nombre d'animaux	Poids de l'animal, g	Activité d'irritation gastrique			
					Rats porteurs d'ulcères, %	Nombre d'ulcères par rat $\bar{X} \pm E.t.$	Indice de lésions gastriques $\bar{X} \pm E.t.$	Inhibition %
H ₂ O	15 ml/kg	OS	15	155,8 $\pm$ 3,4	100	5,67 $\pm$ 1,18	1,06 $\pm$ 0,03	-
5,5% CMC-Na	15 ml/kg	OS	15	155,3 $\pm$ 2,6	60	1,00 $\pm$ 0,29***	0,67 $\pm$ 0,22 n.s.	36,8
CMC-His	500	OS	15	158,7 $\pm$ 3,0	73,3	1,60 $\pm$ 0,43**	0,93 $\pm$ 0,17 n.s.	12,3
CMC-His	1000	OS	15	153,9 $\pm$ 2,8	60	1,40 $\pm$ 0,51**	0,66 $\pm$ 0,15*	37,8
CMC-His	1500	OS	15	150,1 $\pm$ 2,7	40	0,73 $\pm$ 0,30***	0,40 $\pm$ 0,13***	62,3
hydroxydes de Mg et Al	500	OS	15	156,5 $\pm$ 3,2	93,3	4,07 $\pm$ 1,05 n.s.	0,99 $\pm$ 0,08 n.s.	6,6
hydroxydes de Mg et Al	1000	OS	15	155,5 $\pm$ 3,8	80	2,20 $\pm$ 0,57*	0,94 $\pm$ 0,15 n.s.	11,3

TABLEAU 2 (suite)

Substance	Dose	Voie d'administration	Nombre d'animaux	Poids de l'animal, g	Rats porteurs d'ulcères, %	Activité d'irritation gastrique			
						Nombre d'ulcères par rat	Indice de lésions gastriques	Inhibition %	
						$\bar{X} \pm E.t.$	$\bar{X} \pm E.t.$		
hydroxydes de Mg et Al	1500	OS	15	151,74 2,6	60	1,4740,45 **	0,7940,19 n.s.	74,1	25,5
L-histidine base	675	OS	15	152,54 4,0	80	5,0041,83 n.s.	0,9140,14 n.s.	11,8	14,2
Cimétidine	200	OS	14	160,34 2,6	57,1	1,3640,46 **	0,5740,14 **	76,0	46,2

Rats Wistar mis à jeun pendant 48 heures avec de l'eau à volonté. La durée d'immobilisation et d'exposition au froid est de 2 heures. Substance anti-ulcère: 15 minutes avant l'immobilisation. L'indice de lésions gastriques est calculé sur une échelle arbitraire où 0 = aucune érosion macroscopique; 1 = ulcère ponctuel de 1 mm; 2 = ulcère de 1 à 2 mm; 3 = ulcère de 2 à 3 mm; 4 = ulcère de 3 à 4 mm et plus.

Caractère significatif de la différence avec le groupe H₂O (test t de Student):
 * = $P < 0,05$; ** = $P < 0,01$; *** = $P < 0,001$; n.s. = non significatif.

897114

Des épreuves de toxicité ont conduit aux conclusions suivantes.

A l'épreuve de toxicité suraiguë, le produit administré par voie orale aux animaux d'expérience pendant 4 semaines (rats mâles et femelles gravides) n'a pas modifié les paramètres biohumoraux envisagés à savoir, augmentation du poids du corps, valeur des paramètres hématologiques, hématochimiques et urinaires, et n'a pas entravé le caractère fonctionnel des organes et du parenchyme comme le révèlent les préparations histologiques des tissus et des muqueuses. Après l'administration de 5 g/kg, les animaux n'ont manifesté aucun signe de souffrance par intoxication aiguë.

Pour vérifier l'influence éventuelle du produit de l'invention sur la motilité intestinale, on a administré une fois par jour une dose égale à la dose thérapeutique pendant 10 jours successifs par voie orale avant l'épreuve (Charcoal Meal Test).

On peut en conclure que le produit ne modifie pas statistiquement la motilité intestinale dans des conditions expérimentales où les autres préparations contenant des sels d'aluminium et de magnésium l'atténuent de façon statistiquement prouvée.

Le produit de l'invention ne manifeste donc aucun caractère d'aucune espèce.

097114

REVENDEICATIONS

1 - Composition pharmaceutique ayant des propriétés de protection de l'estomac et de protection contre les ulcères, caractérisée en ce qu'elle consiste en un sel d'un aminoacide avec la carboxyméthylcellulose.

2 - Composition pharmaceutique suivant la revendication précédente, caractérisée en ce qu'elle consiste en le sel de la L-histidine avec la carboxyméthylcellulose.

3 - Composition pharmaceutique suivant la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le rapport entre les deux constituants est compris entre 0,5:1 et 2:1.

4 - Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, 2 ou 3, caractérisée en ce qu'elle est administrée aux animaux homéothermes par voie orale en doses comprises entre 10 mg/kg et 1500 mg/kg avec une fréquence comprise entre 2 et 4 fois par jour.

5 - Composition pharmaceutique suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est administrée sous forme solide.

6 - Composition pharmaceutique suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est administrée en solution d'un titre de 1% à 5%.

7 - Composition pharmaceutique en substance comme décrit et propre aux fins indiquées.

8 - Procédé de préparation de la composition pharmaceutique suivant les revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on désalifie par élution d'une colonne de résine sulfonique d'échange d'ions de la carboxyméthylcellulose sodique dissoute dans de l'eau à l'état de solution aqueuse à 1% p/v, on titre par comparaison la solution d'acide libre, on ajoute de la L-histidine en rapport stoechiométrique (1:1) sur base du titrage, on pulvérise le produit obtenu par lyophilisation et

89714

on utilise la poudre ainsi obtenue pour la préparation
de solutions, de granules ou de comprimés.

Bruxelles, le 22 juin 1983

F.Por. de: F.I.P.M.A. S.p.A. FABERICA ITALIANA RITROVATI
MEDICINALI AFFINI
OFFICE KIRKPATRICK
G.C. PLUCKER

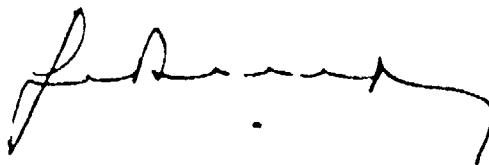
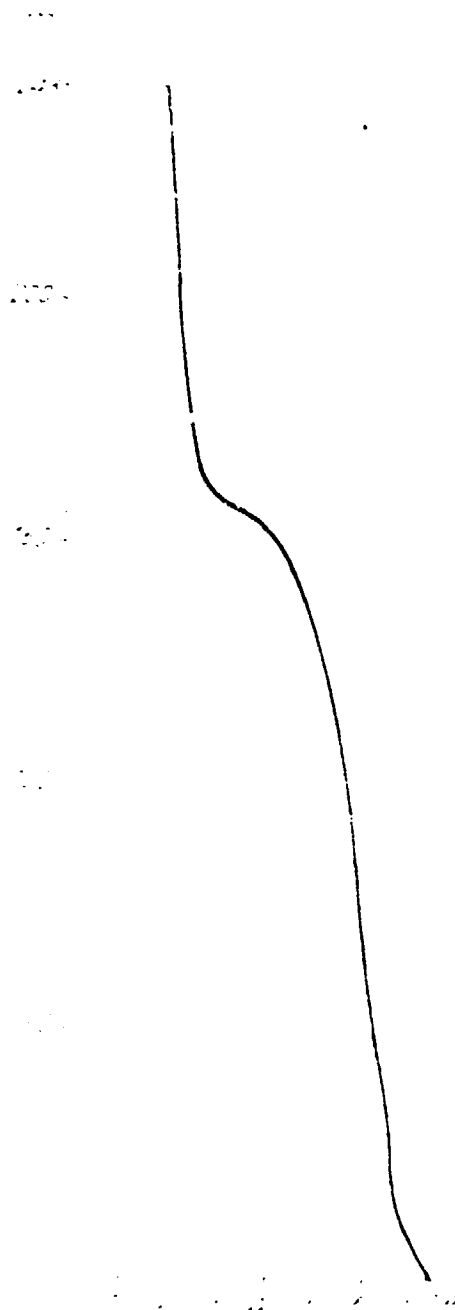
A handwritten signature in black ink, appearing to be 'G.C. Plucker', written over a horizontal line.

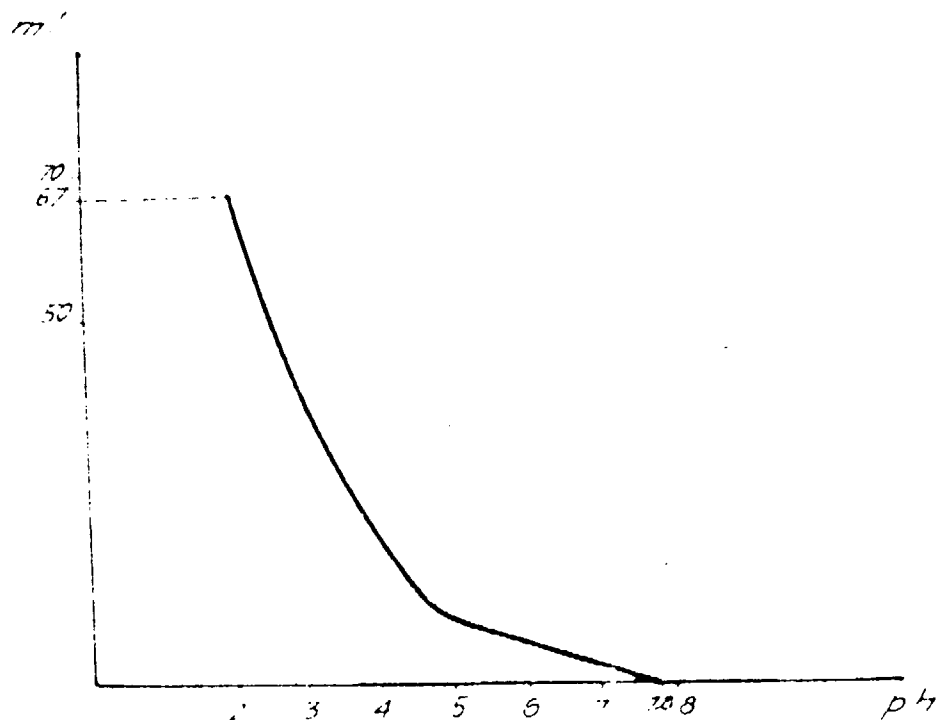
FIG.1



REDAZIONE, 10.02.1954
F.I.R.M.A. S.p.A. - ~~FABBRICA ITALIANA~~ RITROVATI
MEDICINALI AFFINI
OFFICE FIREPATRICE - G.C. FIREPATRICE

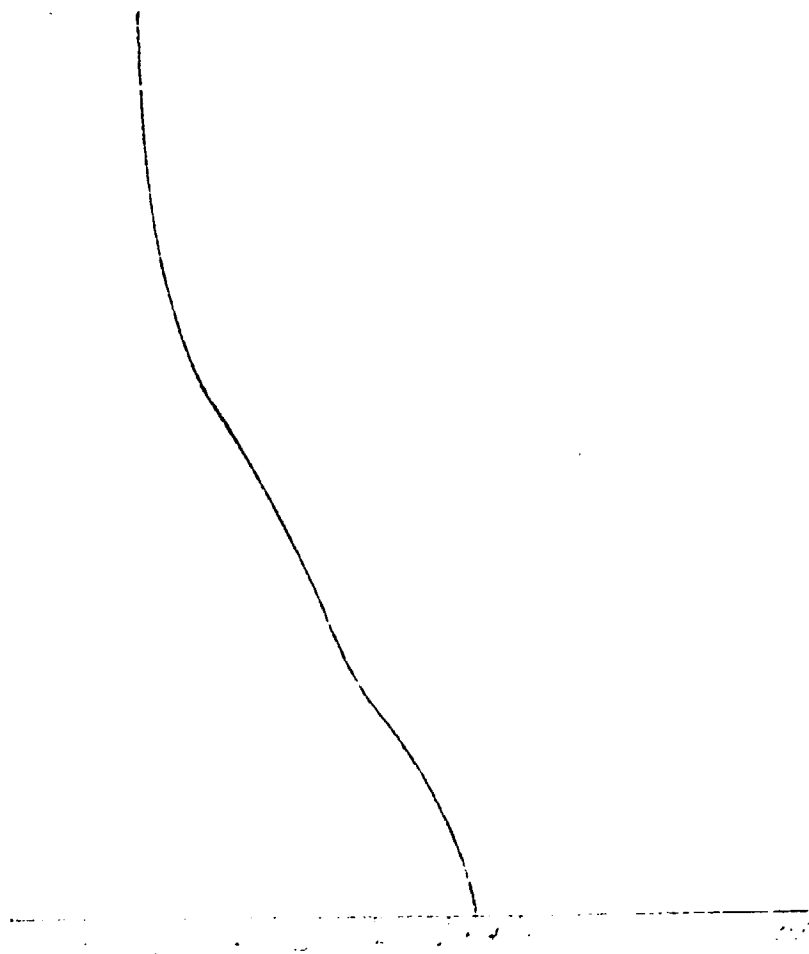
f. h. m.

FIG. 2



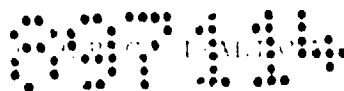
Bruxelles, le 22 juin 1983
P.Pon.de F.I.R.M.A. S.p.A. - FABBRICA ITALIANA RITROVATI
MEDICINALI AFFINI
OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER.

FIG. 3



SPERIMENTAZIONE ITALIANA RITROVATI
MEDICINALI AFFINI
F.I.P.M.A. S.p.A. -

F.I.R.M.A. S.p.A.

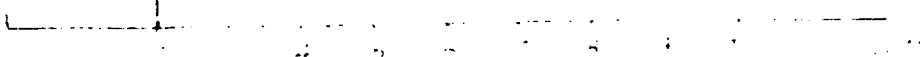


RETROVATI MEDICINALI AFFINI

20
95

150

FIG.4



DEPOSITO: 10.02.1984
F.I.R.M.A. S.p.A. - FARMACIA ITALIANA RETROVATI
MEDICINALI AFFINI
DEPOSITO: 10.02.1984 - G.C. 10.02.1984

[Handwritten signature]