

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	**102001900905105**
Data Deposito	**30/01/2001**
Data Pubblicazione	**30/07/2002**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

METODO PER PREPARARE SOLUZIONI ACQUOSE FISIOLOGICAMENTE ACCETTABILI E SOLUZIONI COSI' OTTENUTE.

DESCRIZIONE

Della Domanda di Brevetto per l'Invenzione Industriale dal Titolo:

"Metodo per preparare soluzioni acquose fisiologicamente accettabili e soluzioni così ottenute"

a nome : Leandro Baiocchi, Mauro De Gregorio.

Inventori :Leandro Baiocchi, Mauro De Gregorio

****

La presente invenzione riguarda un metodo per preparare soluzioni acquose fisiologicamente accettabili e composizioni solubili in acqua atte ad ottenerle, nonché le soluzioni e le composizioni così ottenute.

Più in particolare, la presente invenzione riguarda soluzioni acquose fisiologicamente accettabili e composizioni solubili in acqua atte ad ottenerle, comprendenti un primo composto fisiologicamente accettabile di natura acida, un secondo composto fisiologicamente accettabile di natura basica ed un sale trisostituito dell'acido glicirrizico.

Sfondo dell'invenzione

Nella pratica terapeutica e cosmetica, sia umana sia veterinaria, si usano spesso soluzioni acquose contenenti un acido carbossilico oppure una base organica, dotati di bassa solubilità intrinseca (solubilità del composto indissociato). Per assicurarne una solubilità adeguata si ricorre alla loro salificazione (generalmente con metalli alcalini o ammine idrofile a basso peso molecolare per gli acidi, con acidi alogenidrici o acidi organici idrofili a basso peso molecolare, per le basi).

Talvolta è utile disporre di soluzioni acquose contenenti contemporaneamente almeno un acido carbossilico e almeno una base organica. Dato che per solubilizzare acidi organici deboli sono necessarie soluzioni a pH basico e per solubilizzare basi organiche deboli sono necessarie soluzioni a pH acido, tali composti mostrano spesso un alto grado di

incompatibilità nelle soluzioni acquose ordinarie perché mescolandoli, si verifica una mutua precipitazione (vedi A.T. Florence & D. Attwood "Physiochemical Principles of Pharmacy", II edition, Portland Or, 1988 pag. 154).

Esempi ben noti in letteratura di tale comportamento sono le soluzioni di acido acetilsalicilico (sale di lisina) con clorpromazina (cloridrato) o prometazina (cloridrato) (Repertorio Farmaceutico Italiano 1989 (REFI) pag. 508); soluzioni di furosemide (sodica) con basi organiche (REFI, pag. 808); soluzioni di dimemorfano (fosfato) con penicillina (sodica) o di sodio salicilato (REFI pag. 646).

Va peraltro notato che il fenomeno è assai più complesso di quanto possa apparire a prima vista perché, a seconda dei casi, si può avere sia la precipitazione del composto acido, sia di quello basico, sia di una mescolanza dei due, sia di addotti, noti come coppie ioniche idrofobiche. In quest'ultimo caso, molto comune, si può avere la formazione di precipitati, anche quando uno dei due componenti, come ad esempio i composti ammonici quaternari, presenta una buona solubilità intrinseca.

L'incompatibilità risulta più o meno spiccata a seconda del pK, della natura e della solubilità intrinseca dei componenti che la determinano. In pratica si incontrano infatti, casi di incompatibilità assoluta in cui è praticamente impossibile ottenere soluzioni contenenti i due composti farmacologicamente attivi a qualsiasi concentrazione terapeuticamente utile, e casi di incompatibilità parziale nei quali è possibile ottenere soluzioni ma solo in limiti molto ristretti di concentrazione.

Il problema dell'incompatibilità non viene risolto con l'applicazione separata sul paziente delle soluzioni dei diversi composti farmacologicamente attivi, a meno che tra le applicazioni non intervenga un notevole intervallo di spazio e/o di tempo. Infatti, in caso contrario l'incompatibilità tra i due composti

farmacologicamente attivi e l'inattivazione si verificano nel luogo dell'applicazione stessa (si veda ad esempio il caso delle cefalosporine e degli amminoglicosidi (REFI pg. 2499)). In ogni caso l'applicazione separata, oltre che scomoda, risulta del tutto impossibile in alcuni casi, come quelli, ad esempio, in cui uno dei composti svolge funzioni di conservante.

Stato della Tecnica

In alcuni casi il problema è stato risolto mediante l'impiego di specifiche formulazioni farmaceutiche. Così l'incompatibilità tra alcuni acidi carbossilici ed alcuni decongestionanti basici viene eliminata mediante una miscela di polisorbati e di un poliossamero (USP 5,459,157). Va peraltro notato che in questo come in altri casi analoghi, la concentrazione di tali additivi è molto alta (12%) rispetto a quella dei composti farmacologicamente attivi (0,05- 0,1%).

L'acido glicirrizico, componente principale dell'estratto di *Glycyrrhiza Glabra* fu isolato da Karrer e Chao, (Helv. Chim. Acta **4**,100 (1921)) e ne fu stabilita la struttura di acido tricarbossilico da Ruzicka nel 1943. Dell'acido glicirrizico sono noti due epimeri, denominati 18α e 18β, il secondo è però il più comune e, ogni volta che non viene espressamente indicata la natura dell'epimero, ci si riferisce ad esso (Runti, Fondamenti di chimica farmaceutica, Trieste 1969, vol III pag. 265).

In letteratura sono stati descritti diversi sali dell'acido glicirrizico detti glicirrizinati.

Un tipico sale monosostituito commercialmente disponibile è il sale monoammonico, "Glycamil™" della ditta Indena di Milano. Tipici sali disostituiti sono il sale dipotassico, "Ritamectant K2™" della R.I.T.A. Corporation, i sali misti di potassio, calcio e magnesio detti "glicirrizine" (U.S.P. 4,176,228). Un tipico sale trisostituito è il sale tripotassico (Voss et al., Ber.**70**,122, **1937**).

I sali monosostituiti e disostituiti trovano ampio impiego nell'industria alimentare e farmaceutica soprattutto come edulcoranti.

A parte alcune blande attività terapeutiche sotto studio da diversi anni (attività antiulcera, attività anti-AIDS, terapia dell'epatite B) sporadicamente sono state anche descritte alcune funzioni dell'acido glicirrizico e dei suoi sali come "adiuvanti" in formulazioni farmaceutiche.

Ben documentata appare l'azione di "enhancers" dell'assorbimento attraverso la cute e le mucose. (USP 5,183,802; USP 5,238,917; JP 3099023).

Nel brevetto giapponese JP 10025255 viene proposto l'uso dell'acido glicirrizico, di suoi sali o di suoi esteri, per la preparazione di complessi solidi con farmaci antiulcera, antiinfiammatori o antistaminici allo scopo di migliorarne l'assorbimento (velocità di dissoluzione). È però noto che i complessi utili per aumentare la velocità di dissoluzione non sono utili per aumentare la solubilità all'equilibrio. (A.J. Repta in "Tecnique of Solubilation of Drugs" (S.H. Yalkowsky ed. Marcel Dekker N.Y. 1981 pagina 135 e segg.; pagine 149 e 151).

In due documenti brevettuali giapponesi (Jpn Kokai 0283,233,564 e JP 3145432A) viene fatto riferimento a soluzioni limpide contenenti, sali dell'acido glicirrizico, composti ammonici quaternari e rispettivamente, sodio condoitrinsolfato, borace e taurina nel primo caso, lysozima (cloridrato) nel secondo. Nel primo caso (C.A.**113**, 65296x) il sale utilizzato è il glicirrizinato dipotassico.

USP 4,481,187 propone di usare acido glicirrizico o suoi sali per solubilizzare in acqua sostanze oleose, come ormoni e profumi solubili in olio. Merita però notare che in questo brevetto viene rivendicato specificamente l'uso dell'acido glicirrizico 18α e suoi sali.

Nei brevetti relativi all'uso di acido glicirrizico viene in genere fatto riferimento ai suoi sali, senza differenziarli. Tuttavia negli esempi riportati in tali documenti vengono normalmente utilizzati sali monosostituiti e disostituiti. In qualche raro caso, come nell'USP 4,278,657, che propone l'uso di acido glicirrizico e dei suoi sali in sinergia con alcuni polissaccaridi come

emulsionanti di miscele acqua ed olio, sono riportati esempi anche con sali trisostituiti. Però, nè in questo nè in altri brevetti viene descritto o rivendicato che i sali trisostituiti abbiano una qualche proprietà diversa rispetto ai sali mono e disostituiti..

Descrizione Sommaria dell'Invenzione

È stato ora inaspettatamente trovato che le composizioni comprendenti il sale di un primo composto fisiologicamente accettabile di natura acida e il sale di un secondo composto fisiologicamente accettabile di natura basica, che danno luogo a mutua precipitazione in acqua, possono essere facilmente solubilizzate in acqua mediante aggiunta di un'adatta quantità di un sale trisostituito dell'acido glicirrizico. Naturalmente, oltre a un primo composto fisiologicamente accettabile di natura acida ed un secondo composto fisiologicamente accettabile di natura basica possono essere presenti anche altri composti fisiologicamente accettabili di natura acida e/o basica.

Descrizione Dettagliata dell'Invenzione.

In un suo primo aspetto, la presente invenzione riguarda quindi un metodo per formare una soluzione acquosa comprendente un primo composto fisiologicamente accettabile di natura acida un secondo composto fisiologicamente accettabile di natura basica capaci di dar luogo ad un precipitato in acqua, caratterizzato dal fatto che si aggiunge un sale trisostituito dell'acido glicirrizico in quantità sufficiente a formare una soluzione limpida.

In un suo secondo aspetto, la presente invenzione riguarda una soluzione acquosa fisiologicamente accettabile comprendente un primo composto fisiologicamente accettabile di natura acida e un secondo composto fisiologicamente accettabile di natura basica capaci di dar luogo ad un precipitato in acqua, caratterizzata dal fatto di comprendere anche un sale trisostituito dell'acido glicirrizico in quantità sufficiente a formare una soluzione limpida.

Inoltre in un suo ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda una composizione comprendente un primo composto fisiologicamente accettabile di natura acida e un secondo composto fisiologicamente accettabile di natura basica capaci di dar luogo ad un precipitato in acqua, caratterizzata dal fatto di comprendere anche un sale trisostituito dell'acido glicirrizico in quantità sufficiente a formare una soluzione limpida quando detta composizione viene aggiunta ad acqua.

Ai fini della presente invenzione, l'acido glicirrizico può essere sotto forma sia di epimero 18α sia di epimero 18β. Quest'ultimo è tuttavia preferito perché commercialmente più comune.

Il catione del sale trisostituito dell'acido glicirrizico, secondo la presente invenzione può essere un qualsiasi catione inorganico od organico fisiologicamente accettabile, come ad esempio sodio, potassio, ammonio, calcio, magnesio, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamia, lisina, arginina, trometamolo e simili. Non esiste nessuna limitazione all'utilizzazione di sali trisostituiti misti.

Facilmente accessibili e particolarmente vantaggiose sono le soluzioni di glicirrizinato monoammonico bisodico ottenute neutralizzando il monoglicirrizinato d'ammonio commerciale con la quantità richiesta di soluzione acquosa di idrossido di sodio. Ad esempio con una soluzione di idrossido di sodio 0,2 N si ottiene agevolmente una soluzione di glicirrizinato monoammonico bisodico a concentrazioni superiori all'8%, il valore esatto dipendendo dal titolo del glicirrizinato d'ammonio commerciale utilizzato. Naturalmente la neutralizzazione può anche essere realizzata, anzichè con idrossido di sodio, con idrossido di potassio, con etanolammina, con dietanolammina, con ammoniaca o con loro ovvi equivalenti.

Poiché la concentrazione assoluta ed i rapporti tra i componenti nella composizione dell'invenzione non sono determinati da esigenze

stechiometriche ma da esigenze terapeutiche o farmaceutiche e poiché il fenomeno della mutua precipitazione è condizionato dalla natura dei componenti, non c'è una concentrazione ottimale di glicirrizinato trisostituito utilizzabile in tutti i casi.

Tuttavia, è molto semplice individuarla in ogni singolo caso mescolando tra loro, sotto vigorosa agitazione in acqua, un sale di un primo composto fisiologicamente accettabile di natura acida e un sale neutro di un secondo composto fisiologicamente accettabile di natura basica capaci di dar luogo ad un precipitato in acqua, alla concentrazione e nei rapporti predeterminati da esigenze terapeutiche, farmaceutiche, cosmetiche o simili. Poi, alla sospensione che si forma si aggiunge, gradualmente a porzioni, una soluzione acquosa di un glicirrizinato trisostituito fino ad ottenimento di una soluzione limpida. Preferibilmente, la quantità d'acqua totale viene prescelta in modo tale che al termine dell'operazione il volume totale risulti ragionevolmente inferiore (5-10%) a quello finale richiesto e poi si porta a volume con acqua. Vantaggiosamente, la soluzione acquosa di glicirrizinato viene aggiunta molto lentamente e sotto agitazione vigorosa. Non è raro, infatti, il caso in cui l'equilibrio viene raggiunto in alcune ore.

La quantità di glicirrizinato trisostituito richiesta per ottenere la solubilizzazione dei precipitati varia, negli esempi riportati più avanti, tra lo 0,27 e il 2,7% (concentrazioni espresse come glicirrizinato ammonico disodico). Tuttavia, per le ragioni precedentemente esposte sulla natura dei fenomeni coinvolti e sui fattori che li influenzano, l'esperto del ramo comprenderà facilmente che la quantità di glicirrizinato trisostituito richiesta potrà, nel singolo caso, anche subire ragionevoli scostamenti in più o in meno rispetto al suddetto intervallo senza discostarsi dalla presente invenzione.

Dopo aver così facilmente determinata in laboratorio l'adatta quantità di glicirrizinato trisostituito richiesta per la singola composizione in esame, la

preparazione su larga scala delle soluzioni dell'invenzione sarà preferibilmente effettuata mescolando fra di loro nell'ordine voluto le predeterminate quantità dei vari componenti come solidi o come soluzioni.

Ad esempio ad una prescelta quantità di acqua si aggiungono nell'ordine:

- una quantità di una base (ad esempio idrossido di sodio, idrossido di potassio, etanolammina, dietanolammina, trietanolammina, trometamolo, lisina, arginina, o bicarbonato sodico) sufficiente a salificare sia i due carbossili liberi della predeterminata quantità di glicirrizinato di ammonio, sia la prescelta quantità di un composto di natura acida fisiologicamente accettabile se quest'ultimo viene utilizzato come acido libero anzichè come sale;

-detto composto di natura acida fisiologicamente accettabile

-il glicirrizinato di monoammonio, e

-la quantità prescelta di un sale neutro di una base fisiologicamente accettabile.

Se il sale della base fisiologicamente accettabile è un sale acido, come ad esempio il solfato o quelli degli acidi dicarbossilici, se ne è tenuto debito conto aumentando opportunamente la quantità di base iniziale. Analogamente la quantità di base impiegata sarà ridotta qualora la base fisiologicamente accettabile sia utilizzata in forma libera anziché di sale.

Finora non è stato osservato alcun inconveniente apprezzabile quando è stato utilizzato un eccesso di glicirrizinato trisostituito rispetto alla quantità minima richiesta per ottenere una soluzione limpida. Anzi, in alcuni casi è stato osservato un miglioramento della stabilità della soluzione.

Le composizioni dell'invenzione si potranno anche presentare come polveri da sciogliere o come soluzioni concentrate da diluire in acqua, o in liquidi acquosi, al momento dell'uso. A tale scopo saranno utili forme come granulati, liofilizzati, compresse e simili realizzate mediante tecniche galeniche

tradizionali, ben note all'esperto del ramo, comprendenti semplici operazioni quali la granulazione, la compressione, la dissoluzione, la sterilizzazione, la liofilizzazione e simili. .

Preferibilmente il composto fisiologicamente accettabile di natura acida secondo la presente invenzione è un acido carbossilico.

A sua volta, il composto fisiologicamente accettabile di natura basica secondo la presente invenzione è, preferibilmente, una base organica.

I composti fisiologicamente accettabili preferiti secondo la presente invenzione sono quelli che esercitano un'attività farmacologica terapeuticamente utile.

I composti fisiologicamente accettabili di natura acida, caratterizzati dal fatto che le soluzioni acquose dei loro sali (con metalli alcalini e alcalino-terrosi, ammonio, idrossiammine, aminoacidi basici, trometamolo e simili) sono incompatibili con soluzioni acquose di sali di basi organiche, appartengono a diverse classi chimiche e terapeutiche.

Tipico esempio di una prima importante classe di tali composti è costituito dai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Tipici esempi di FANS sono gli acidi arilalcanoici (ketoprofen, napoxene, l'ibuprofene, flurbiprofene, diclofenac, sulindac e simili), gli acidi antranilici (acido mefenammico, acido flufenammico e simili), gli acidi salicilici (aspirina, diflunisal e simili), alcuni acidi etetrociclici (indometacina, flunoxaprofene, ketorolac).

Tipico esempio di una seconda classe è costituito da farmaci diuretici quali l'acido etacrinico, la furosemide e simili.

Tipico esempio di una terza classe è costituito da farmaci antiallergici come la lodoxamide, il tranilast e loro analoghi.

Tipico esempio di una quarta classe è costituito dagli esteri-21-fosforici, e 21-emisuccinici dei corticosteroidi.

Ulteriori esempi di composti terapeuticamente utili di natura acida caratterizzati dal fatto che soluzioni acquose dei loro sali sono incompatibili con soluzioni acquose di sali di basi organiche sono acidi carbossilici appartenenti ad altre classi terapeutiche come: acidi aril-ossi-alcanoici, acido sorbico, pirfenoxone, acido folico, acido fusidico, acido teofilinacetico, bendazac, prostaglandine, ACE inibitori, penicilline, cefalosporine, chinolonici e simili.

I composti fisiologicamente accettabili di natura basica, caratterizzate dal fatto che le soluzioni acquose dei loro sali (con acidi alogenidrici, solforico, fosforico, nitrico, acidi organici a basso peso molecolare idrossilati e/o policarbossilici e simili) sono incompatibili con soluzioni acquose di sali di acidi organici, appartengono anch'essi a diverse classi chimiche e terapeutiche.

Tipico esempio di una prima classe di tali composti è costituito da farmaci antistaminici come: clorfeniramina, prometazina, azelastina, antazolina, ciproeptadina, tonzilamina, difenidramina, emedastina, ketotifene e simili,

Tipico esempio di una seconda classe è costituito da farmaci mucolitici come: ambroxolo, bromexina e simili

Tipico esempio di una terza classe è costituito da farmaci vasocostrittori come: nafazolina, tetrizolina, tramazolina e simili.

Tipico esempio di una quarta classe è costituito da farmaci β-bloccanti come: timololo, carteololo e simili.

Tipico esempio di una quinta classe è costituito da farmaci antispastici come: ipratroprio bromuro, ottilonio bromuro e simili, papaverina, rociverina, toripramide e simili.

Tipico esempio di una sesta classe è costituito da farmaci antisettici come: clorexidina, benzalcolnio cloruro, benzetonio cloruro, benzoxonio cloruro, dequalinio cloruro e simili.

Tipico esempio di una settima classe è costituito da farmaci antitosse come: codeina e codeinosimili, oxolamina, dimemorfano, cloperastina.

Tipico esempio di una ottava classe è costituito da farmaci antinfiammatori basici come: benzidamina e simili.

Tipico esempio di una nona classe è costituito da farmaci broncodilatatori come: salbutamolo, fenspiride e simili.

Tipico esempio di una decima classe è costituito da farmaci simpaticolitici come: dapiprazolo, prazosina, clorpromazina e simili.

Ulteriori esempi di composti terapeuticamente utili di natura basica appartengono ad altre classi come analgesici centrali, antibiotici, fluorochinoloni e simili.

Le composizioni dell'invenzione possono anche contenere altri ingredienti di tipo tradizionale come correttori del pH. antiossidanti, stabilizzanti, conservanti, viscosizzanti, chelanti, umettanti, coloranti, sostanze per raggiungere l'isotonia, e simili. A proposito dell'isotonia non si sono notati effetti macroscopici dovuti alla concentrazione del cloruro sodico nelle soluzioni.

L'esperto del ramo potrà apportare molte varianti (come sali diversi), senza discostarsi dallo spirito della presente invenzione, secondo la natura e la quantità dei composti fisiologicamente accettabili utilizzati e del tipo di composizione finale che si desidera ottenere.

Valgano i seguenti esempi ad illustrare la presente invenzione senza tuttavia limitarla.

Esempio 1

Soluzione di diclofenac, tetrizolina e benzalconio cloruro

A) PREPARAZIONE DELLA "SOLUZIONE GLY"

A 8,44 g di glicirrizinato monoammonico triidrato sono stati aggiunti 94,4 ml di una soluzione di NaOH 0,2 N. La soluzione risultante è stata portata a volume (100 ml) con acqua distillata. È stata così ottenuta una soluzione

all'8,34% in glicirrizinato monoammonico bisodico ($GlyNH_3Na_2$). che d'ora in poi sarà denominata come "soluzione Gly"

B) PREPARAZIONE DI UNA SOLUZIONE DI DICLOFENAC, TETRIZOLINA E BENZALCONIO CLORURO

In 40 ml di acqua si sono aggiunti, sotto agitazione, nell'ordine:

10 ml di soluzione acquosa di diclofenac all'1%

50 mg di tetrizolina cloridrato

2 ml di soluzione acquosa di cloruro di benzalconio allo 0,5%

Alla sospensione lattiginosa si è aggiunta la "soluzione gly" a porzioni di circa 1 ml distanziate di qualche minuto l'una dall'altra, ottenendo la solubilizzazione completa dopo l'aggiunta di 14,5 ml. La soluzione così ottenuta è stata portata a 100 ml con acqua distillata. Composizione finale:

diclofenac sale sodico	100 mg
tetrizolina cloridrato	50 mg
cloruro di benzalconio	10 mg
$GlyNH_3Na_2$ (14,5 ml di "soluzione gly")	1,2 g
Acqua q.b. a	100 ml

Esempio 2

Soluzione di ibuprofene e clorpromazina

Si è preparata una soluzione acquosa contenente 0,63 g di ibuprofene e 15,3 ml di NaOH 0,2 N in un volume di 40 ml. Si è poi operato in modo analogo a quanto descritto nel precedente Esempio 1 ottenendo una soluzione avente la seguente composizione:

Ibuprofene	0,63 g
NaOH (0,2 N: 15,3 ml)	123 mg
clorpromazina cloridrato	0,70 g
$GlyNH_3Na_2$ (22,8 ml di "soluzione gly")	1,90 g
acqua q.b. a	100 ml

Esempio 3

Soluzione di ibuprofene e cloruro di benzoxonio

Operando in modo analogo a quanto descritto nel precedente Esempio 2 è stata preparata una soluzione avente la seguente composizione:

ibuprofene	0,70 g
NaOH (0,2 N: 17 ml)	136 mg
benzoxonio cloruro	70 mg
$GlyNH_3Na_2$ (13,8 ml di "soluzione gly")	1,15 g
acqua q.b. a	100 ml

Esempio 4

Soluzione di ketoprofene, clorexidina e cloruro di benzalconio

Operando in modo analogo a quanto descritto nel precedente Esempio 2 è stata preparata una soluzione avente la seguente composizione:

ketoprofene	0,50 g
NaOH (0,2 N: 9,85 ml)	79 mg
clorexidina digluconato	0,10 g
benzalconio cloruro	0,10 g
$GlyNH_3Na_2$ (18 ml di "soluzione gly")	1,50 g
acqua q.b. a	100 ml

Esempio 5

Soluzione di naproxene e clorfeniramina

Tenendo presente nei calcoli della quantità di alcali richiesta per neutralizzare anche il carbossile libero dell'acido maleico nel maleato di clorfeniramina, a 40 ml di una soluzione acquosa contenente 16 ml di NaOH 0,2 n, sono stati aggiunti nell'ordine 0,5 g di naproxene e 0,4 g di clorfeniramina maleato. La sospensione lattiginosa è divenuta limpida per

aggiunta sotto agitazione di 3,2 ml di "soluzione gly". Composizione della soluzione:

naproxene	0,50 g
NaOH (0,2 N: 16 ml)	128 mg
clorfeniramina maleato	0,40 g
$GlyNH_3Na_2$ (3,2 ml di "soluzione gly")	0,27 g
acqua q.b. a	100 ml

Esempio 6

Soluzione di furosemide e timololo

Operando in modo analogo a quanto descritto nel precedente Esempio 5 è stata preparata una soluzione avente la seguente composizione:

furosemide sale sodico	0,89 g
NaOH (0,2 N: 10,3 ml)	82 mg
timololo maleato	0,89 g
$GlyNH_3Na_2$ (12 ml di "soluzione gly")	1,00 g
acqua q.b. a	100 ml

Esempio 7

Soluzione di ketoprofene e clorfeniramina

A 90 ml di acqua sono stati aggiunti, nell'ordine, sotto agitazione e a temperatura ambiente:

dietanolammina	0,72 g
ketoprofene	1,00 g
glicirrizinato monoammonico triidrato	1,00 g
clorfeniramina maleato	0,30 g

Ogni componente è stato aggiunto quando i precedenti erano tutti disciolti. Si è portato a 100 ml con acqua distillata.

Esempio 8

Soluzione di betametasone 21- fosfato e ambroxol

A 90 ml di acqua sono stati aggiunti, i vari ingredienti sotto agitazione ed a temperatura ambiente ottenendo una soluzione avente la seguente composizione:

betametasone 21 fosfato sale bisodico	0,15 g
ambroxol cloridrato	0,27 g
glicirrizinato monoammonico triidrato	0,35 g
bicarbonato di sodio	0,07 g
acqua q.b. a	100 ml

Esempio 9

Soluzione di naftazolina e diclofenac

A 90 ml di acqua sono stati aggiunti, nell'ordine, i vari ingredienti sotto agitazione ed a temperatura ambiente ottenendo una soluzione avente la seguente composizione:

diclofenac sale sodico	0,10 g
glicirrizinato tripotassico	1,70 g
naftazolina cloridrato	0,10 g
acqua q.b. a	100 ml

Esempio 10

Soluzione di ketoprofene, clorfeniramina, clorexidina e cloruro di benzalconio

In 90 ml di NaOH 0,2 N si sciolgono 4,0 g di glicirrizinato di ammonio triidrato e 2,0 g di ketoprofen. Si aggiungono 0,2 g di idrossietil cellulosa sciolti in 20 ml di acqua tiepida, poi, nell'ordine: 1,0 grammi di clorfeniramina maleato, 10 ml di soluzione di clorexidina digluconato al 2%, 40 ml di benzalconio cloruro allo 0.5% e si porta a 200 ml con acqua distillata. La soluzione così ottenuta contiene:

ketoprofene	1,00 g

glicirrizinato monoammonico triidrato	2,00 g
clorfeniramina maleato	0,50 g
clorexidina digluconato	0,10 g
benzalconio cloruro	0,10 g
NaOH	0,39 g
idrossietilcellulosa	0,10 g
acqua q.b. a	100 ml

Esempio 11

Soluzione di ketoprofene e clorfeniramina maleato

In un palloncino da 10 ml sono stati mescolati:

ketoprofene	1,00 g
clorfeniramina maleato	0,30 g
glicirrizinato monoammonico triidrato	1,00 g
bicarbonato di sodio	0,65 g

tutti sotto forma di solidi. La miscela, dopo essere stata omogeneizzata per 15 minuti in mortaio è risultata perfettamente solubile in 100 ml di acqua potabile.

Esempio 12

Soluzione di ketoprofene e prometazina

(neutralizzazione *in loco* degli acidi)

Ad una soluzione acquosa ottenuta sciogliendo 1,00 g di ketoprofene ($3,93\ 10^{-3}$ moli) in 39,3 ml di NaOH 0,1N ($3,93\ 10^{-3}$ moli) e diluendo successivamente con acqua distillata a 60 ml, si sono aggiunti 1g di prometazina cloridrato e poi 2,7 g di glicirrizinato monoammonico tridrato.($3,02\ 10^{-3}$ moli, $6,04\ 10^{-3}$ equivalenti acidi). Dopo 2h sotto agitazione a temperatura ambiente erano ancora cristalli trasparenti indisciolti. Sono stati aggiunti 15,1 ml di NaOH 0,2 N ($3,02\ 10^{-3}$ moli) e la sospensione è stata

lasciata sotto agitazione. Dopo 2h la soluzione era ancora torbida e conteneva cristalli indisciolti. Sono stati aggiunti altri 15,1 ml di NaOH 0,2 N (3,02 10^{-3} moli). ed è stata ottenuta una soluzione completa limpida.

Esempio 13

Soluzione di ketoprofene ed ambroxol

Operando in modo analogo a quanto descritto nel precedente Esempio 2 è stata preparata una soluzione avente la seguente composizione:

ketoprofen	500mg
NaOH (0,2 N: 9,85 ml)	79 mg
ambroxol cloridrato	360mg
$GlyNH_3Na_2$ (24 ml di "soluzione gly")	2,0 g
acqua q.b. a	100 ml

Esempio 14

Soluzione di ketoprofen e ambroxol

Operando in modo analogo a quanto descritto nel precedente Esempio 2, ed aggiungendo alla fine cloruro sodico, è stata preparata una soluzione avente la seguente composizione:

ketoprofene	0,50 g
NaOH (0,2 N: 9,85 ml)	79 mg
ambroxol cloridrato	0,36 g
$GlyNH_3Na_2$ (24 ml di "soluzione gly")	2,0 g
NaCl	0,9 g
acqua q.b. a	100 ml

Esempio 15

Soluzione di ketoprofen ed ambroxol (uso dell'ambroxol base)

Facendo riferimento all'esempio 13 in 40 ml di una soluzione acquosa contenente 46 mg di NaOH (5,8 ml di NaOH 0,2N) si sono sospesi: 0,5 g di ketoprofen, 0,33 g di ambroxol base. Sono stati quindi aggiunti 26,4 ml della

"soluzione gly". Dopo 45' di energica agitazione si è ottenuta una soluzione che è stata portata a 100 ml con acqua distillata. La sua composizione risulta:

ketoprofene	0,5 g
NaOH (0,2 N: 5,8 ml)	46 mg
ambroxol base	0,33 g
$GlyNH_3Na_2$ (24 ml di "soluzione gly")	2,0 g
acqua q.b. a	100 ml

Esempio 16

Soluzione di diclofenac, clorfeniramia e benzalconio cloruro

A 40 ml di acqua si sono aggiunti 6,3 ml di una soluzione ottenuta sciogliendo 4 g di glicirrizinato di ammonio pentaidrato in 43 ml di NaOH 0,2 N e portata al volume di 50 ml con acqua distillata (soluzione all'8% in glicirrizinato d'ammonio pentaidrato e al 7,6% in $GlyNH_3Na_2$). Si sono poi aggiunti nell'ordine:

3,8 ml di NaOH 0,2 N, 10 ml di una soluzione acquosa di diclofenac sale sodico all'1%, 0,3 g di clorfeniramina maleato, 2 ml di soluzione acquosa di benzalconio cloruro allo 0,5% e 0,76 g di cloruro sodico. Si è diluita a 100 ml con acqua distillata. La composizione della soluzione risulta:

diclofenac sale sodico	0,10 g
clorfeniramina maleato	0,30 g
benzalconio cloruro	0,01 g
$GlyNH_3Na_2$	0,48 g
NaOH (3,8 ml: O,2N)	0,03 g
Na Cl	0,76 g
Acqua q.b a	100 ml

Esempio 17

Soluzione di diclofenac, clorfeniramina, tetrizolina e benzalconio cloruro

Operando in modo analogo a quanto descritto nel precedente Esempio 16 è stat preparata una formulazione con la seguente composizione:

diclofenac sale sodico	0,10 g
clorfeniramina maleato	0,30 g
tetrizolina cloridrato	0,05 g
benzalconio cloruro	0,01 g
$GlyNH_3Na_2$	0,41 g
NaOH (3,8 ml: O,2N)	0,03 g
Na Cl	0,76 g
Acqua q.b a	100 ml

Esempio 18

Soluzione di diclofenac, clorfeniramina e tetrizolina

Operando in modo analogo a quanto descritto nel precedente Esempio 16 è stata preparata una formulazione con la seguente composizione:

diclofenac sale sodico	0,10 g
clorfeniramina maleato	0,30 g
tetrizolina cloridrato	0,05 g
$GlyNH_3Na_2$	0,40 g
NaOH (3,8 ml: O,2N)	0,03 g
Na Cl	0,76 g
Acqua q.b a	100 ml

Esempio 19

Soluzione di diclofenac e lomefloxacina

Tenendo conto dell considerazioni fatte a proposito del precedente esempio 5 e operando in maniera analoga si è ottenuta una soluzione con la seguente composizione:

diclofenac sale sodico	0,10 g

lomefloxacina cloridrato	0,30 g
Na OH (7,8 ml 0,1 N)	31 mg
$GlyNH_3Na_2$	2,53 g
acqua q.b. a	100 ml

RIVENDICAZIONI

1. Un metodo per formare una soluzione acquosa comprendente un primo composto fisiologicamente accettabile di natura acida,e un secondo composto fisiologicamente accettabile di natura basica capaci di dar luogo ad un precipitato in acqua, caratterizzato dal fatto che si aggiunge un sale trisostituito dell'acido glicirrizico in quantità sufficiente a formare una soluzione limpida.

2. Un metodo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il catione del sale trisostituito dell'acido glicirrizico è scelto dal gruppo comprendente sodio, potassio, ammonio, calcio, magnesio, monoetanolammina, dietanolammina, trietanolammina, lisina, arginina, trometamolo e loro miscele.

3. Un metodo secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che il sale trisostituito dell'acido glicirrizico è il glicirrizinato monoammonico bisodico ottenuto neutralizzando il monoglicirrizinato d'ammonio commerciale con una soluzione di idrossido di sodio.

4. Un metodo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che si aggiunge una base in quantità sufficiente ad assicurare la salificazione sia del composto fisiologicamente accettabile di natura acida, sia dei carbossili dell'acido glicirrizico.

5. Un metodo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che il composto fisiologicamente accettabile di natura acida è un acido carbossilico.

6. Un metodo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che il composto fisiologicamente accettabile di natura basica è una base organica.

7. Un metodo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che sia il composto fisiologicamente accettabile di

natura acida che quello di natura basica sono dotati di un'attività farmacologica terapeuticamente utile.

8. Un metodo secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che il composto di natura acida terapeuticamente utile è scelto dal gruppo comprendente farmaci antinfiammatori non steroidei, diuretici, antiallergici, esteri 21-fosforici e 21-emisuccinici di corticosteroidi, prostaglandine , ACE inibitori, penicilline, cefalosporine e fluorochinoloni.

9. Un metodo secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che il composto di natura acida terapeuticamente utile è scelto dal gruppo comprendente: ketoprofene, napoxene, ibuprofene, flubiprofene, diclofenac, sulindac, acido mefenammico, acidi flufenammico, aspirina, diflunisal, indometacina, flunoxaprofene, ketorolac, acido etacrinico, furosemide, lodoxamide, tranilast, , esteri 21-fosforici e 21-emisuccinici di corticosteroidi, acido sorbico, pirfenoxone, acido folico, acido fusidico, acido teofillinacetico e bendazac.

10. Un metodo secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che il composto di natura basica terapeuticamente utile è scelto dal gruppo comprendente farmaci antistaminici, mucolitici, vasocostrittori, β-bloccanti, antispastici, antisettici, antitosse, antinfiammatori basici, brocodilatatori, simpaticolitici,analgesici e antibiotici.

11. Un metodo secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che il composto di natura basica terapeuticamente utile è scelto dal gruppo comprendente: clorfeniramina, prometazina, azelastina, antazolina, ciproeptadina, tonzilamina, difenidramina, emedastina, ketotifene, ambroxolo, bromexina, nafazolina, tetrizolina, tramazolina, timololo, carteololo, ipratropio bromuro, ottilonio bromuro, papaverina, rociverina, toripamide, clorexidina, benzalconio cloruro, benzetonio cloruro, benzoxonio cloruro, dequalinio cloruro, codeina, codeinosimili, oxolamina, dimemorfano,

cloperastina, benzidamina, salbutamolo, fenspiride, dapiprazolo, clorpromazina, prazosina, lomefloxacina e simili.

12. Una soluzione farmacologicamente accettabile comprendente un primo composto fisiologicamente accettabile di natura acida ed un secondo composto fisiologicamente accettabile di natura basica capaci di dar luogo ad un precipitato in acqua, caratterizzato dal fatto di comprendere anche un sale trisostituito dell'acido glicirrizico in quantità sufficiente a formare una soluzione limpida.

13. Una composizione farmacologicamente accettabile comprendente un primo composto fisiologicamente accettabile di natura acida ed un secondo composto fisiologicamente accettabile di natura basica capaci di dar luogo ad un precipitato in acqua, caratterizzato dal fatto di comprendere anche un sale trisostituito dell'acido glicirrizico in quantità sufficiente a formare una soluzione limpida quando detta composizione venga aggiunta ad acqua.

14. Una composizione secondo le rivendicazioni 12 e 13, caratterizzata dal fatto che il catione del sale trisostituito dell'acido glicirrizico è scelto dal gruppo comprendente sodio, potassio, ammonio, calcio, magnesio, monoetanolammina, dietanolammina, trietanolammina, lisina, arginina, trometamolo e loro miscele.

15. Una composizione secondo la rivendicazioni 12 e 13, caratterizzata dal fatto che il sale dell'acido glicirrizico è il glicirrizinato monoammonico bisodico ottenuto neutralizzando il monoglicirrizinato d'ammonio commerciale con una soluzione di idrossido di sodio.

16. Una composizione secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 12 a 15, caratterizzata dal fatto che il composto fisiologicamente accettabile di natura acida è un acido carbossilico.

17.Una composizione secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 12 a 15 caratterizzata dal fatto che il composto fisiologicamente accettabile di natura basica è una base organica.

18. Una composizione secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 12 a 17, caratterizzata dal fatto che sia il composto fisiologicamente accettabile di natura acida che quello di natura basica sono dotati di un'attività farmacologica terapeuticamente utile.

19. Una composizione secondo la rivendicazione 18, caratterizzata dal fatto che il composto di natura acida terapeuticamente utile è scelto dal gruppo comprendente farmaci antinfiammatori non steroidei, diuretici, antiallergici, esteri 21-fosforici e 21-emisuccinici di corticosteroidi, prostaglandine, ACE inibitori, penicilline, cefalosporine e fluorochinoloni.

20. Una composizione secondo la rivendicazione 18, caratterizzata dal fatto che il composto di natura acida terapeuticamente utile è scelto dal gruppo comprendente: ketoprofene, napoxene, ibuprofene, flurbiprofene, diclofenac, sulindac, acido mefenammico, acido flufenammico, aspirina, diflunisal, indometacina, flunoxaprofene, ketorolac, acido etacrinico, furosemide, lodoxamide, tranilast, esteri 21-fosforici e 21-emisuccinici di corticosteroidi, acido sorbico, pirfenoxone, acido folico, acido fusidico, acido teofillinacetico e bendazac.

21. Una composizione secondo la rivendicazione 18, caratterizzata dal fatto che il composto di natura basica terapeuticamente utile è scelto dal gruppo comprendente farmaci antistaminici, mucolitici, vasocostrittori, β-bloccanti, antispastici, antisettici, antitosse, antinfiammatori basici, brocodilatatori, simpaticolitici, analgesici e antibiotici.

22. Una composizione secondo la rivendicazione 18, caratterizzata dal fatto che il composto di natura basica terapeuticamente utile è scelto dal gruppo comprendente: clorfeniramina, prometazina, azelastina, antazolina,

ciproeptadina, tonzilamina, difenidramina, emedastina, ketotifene, ambroxolo, bromexina, nafazolina, tetrizolina, tramazolina, timololo, carteololo, ipratropio bromuro, ottilonio bromuro, papaverina, rociverina, toripamide, clorexidina, benzalconio cloruro, benzetonio cloruro, benzoxonio cloruro, dequalinio cloruro, codeina, codeinosimili, oxolamina, dimemorfano, cloperastina, benzidamina, salbutamolo, fenspiride, dapiprazolo, clorpromazina, prazosina, lomefloxacina e simili.