



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

DOMANDA NUMERO	202004901191954
Data Deposito	08/03/2004
Data Pubblicazione	08/06/2004

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

Preparazione farmaceutica in materia di cura dell'ulcera.

Descrizione di un brevetto per modello di utilità d'invenzione

a nome:

1. Giovanni **BONFANTI**, domiciliato a Venafro (Isernia) e
2. Alessandro **MEDICI**, residente a Venafro (Isernia)

5

+++++

TITOLO

Preparazione farmaceutica con diversi principi attivi per cura dell'ulcera, in particolare con sali di bismuto, ed altri composti, di facile assunzione.

10

+++++

Riassunto

Una forma di preparazione farmaceutica di facile assunzione, con farmaci diversi usati in multiterapia, in particolare per la cura dell'ulcera gastrica e duodenale, dove i vari componenti sono confezionati in un
15 unico contenitore apribile, come bustine o contenitori di plastica monouso, contenente i diversi dosaggi dei farmaci, di cui una parte, per esempio il sale di bismuto, e' solubile in acqua, altri componenti possono essere solubili o facilmente dispersibili, per agire rapidamente, ed un'altra parte, sempre da ingerire assieme alla prima parte, e' racchiusa
20 in capsule a rilascio ritardato, o e' microincapsulata o e' preparata come pastiglia a solubilizzazione ritardata, in modo da risultare solubile nello stomaco a distanza di tempo, per agire in tempi diversi secondo la necessità della cura.

I vantaggi di questo metodo consistono nella possibilità di ingerire in
25 una sola volta i diversi componenti con i giusti dosaggi necessari alla

cura, evitando successive assunzioni, ed evitando l'uso di capsule di notevoli dimensioni, difficilmente ingeribili date le dimensioni.

Inoltre il metodo descritto evita l'interazione fra i diversi composti farmaceutici, proteggendo i prodotti che devono agire in tempi successivi da quelli che devono agire immediatamente, mantenendone inalterata l'efficacia. Con questo metodo si possono anche preparare dosaggi tali che permettono di ridurre il numero delle assunzioni giornaliere, facilitando la cura.

10

DESCRIZIONE

La presente invenzione ha per oggetto un procedimento per la preparazione di una specialità medicinale composta da diversi componenti, tra cui un sale solubile di bismuto, da assumere in una sola volta, di semplice assunzione, da utilizzare quando sono necessari tempi diversi per l'assimilazione dei farmaci stessi, per aumentarne l'efficacia e per evitare interferenze fra i vari componenti della specialità.

15

Questo tipo di cura e' già conosciuto con l'assunzione di capsule successive in tempi diversi, o con capsule doppie per la somministrazione di diversi farmaci, in questo caso con la possibilità di utilizzare capsule a rilascio differenziato per ottenere l'azione terapeutica a tempi distanziati ed evitare interferenze tra i vari farmaci.

20

Questo secondo caso comporta di solito l'uso di capsule di dimensioni notevoli, di difficile l'ingestione, e con dosaggi limitati costringendo il paziente a numerose assunzioni nell'arco della giornata rendendo scomodo il ciclo di cura.

25

In molti casi rende anche difficile la preparazione quando si devono aggiungere prodotti o miscele di prodotti ad una capsula contenente già un'altra capsula più piccola.

5 L'uso di capsule anche di grosse dimensioni rende difficile l'aggiunta ed il dosaggio esatto dei componenti che devono essere messi nella capsula esterna, e questo e' ancora più accentuato in caso di prodotti igroscopici o di poca scorrevolezza.

In particolare questo brevetto porta come esempio esplicativo ma non limitativo, la preparazione di una miscela di componenti per la cura
10 dell'ulcera gastrica e duodenale ed eradicazione dell'*Helicobacter Pylori*

Attualmente, da recenti studi fatti in diversi paesi, la cura che da' i risultati migliori per questa infezione e' quella fatta con una miscela di 3 o 4 prodotti diversi, che devono però agire in tempi differenti ben definiti, per ottenere il massimo di efficacia per il risultato della cura.

15 E' noto da tempo che l'*Helicobacter Pylori* costituisce il microrganismo in grado di provocare numerose forme patologiche, in particolare a carico del sistema gastro-intestinale, sia arrivando alla formazione di gastriti e ulcere gastriche e duodenali, sia arrivando al carcinoma gastrico.

20 Recenti studi hanno portato ad imputare alla presenza di questo microrganismo anche patologie a carico di altri organi, come l'apparato cardiaco con la Cardiopatia Ischemica, l'apparato vascolare, il sistema immunologico, le piastrine, il sistema cutaneo ed anche il sistema epato-biliare.

Negli ultimi anni e' stata inoltre segnalata una correlazione tra l'infezione dell'*Helicobacter Pylori* ed il ritardo della crescita fino alla sindrome da morte infantile improvvisa.

5 Considerando che l'estensione dell'infezione dell'*Helicobacter Pylori* sta' raggiungendo nei paesi in via di sviluppo tassi particolarmente elevati, nelle statistiche fra il 13 ed il 70% nell'età compresa tra la prima infanzia e la seconda decade di vita, salendo a limiti tra il 70% ed il 94% nelle persone oltre la terza decade di vita, con percentuali dal 50 al 75% nei paesi dell'est per la popolazione sopra i 30 anni di età, raggiungendo
10 però oltre il 40% anche in paesi sviluppati, dimostrando in ogni caso una maggiore influenza nelle persone con età superiore ai 30 anni e aumentando sensibilmente con l'innalzarsi dell'età', diventa sempre più importante una cura che possa eliminare completamente questo batterio, rendendo però la cura anche facile da seguire, poco costosa, e
15 tale da poter essere facilmente usata anche da persone senza particolari esperienze mediche.

Considerando solo la principale malattia originata da questo microrganismo, l'ulcera gastrica e l'ulcera peptica, si possono fare le seguenti considerazioni.

20 Quella che un tempo era la cura radicale dell'ulcera, l'operazione chirurgica, e' stata già da tempo drasticamente diminuita con l'introduzione nella pratica medica prima della Cimetidina e poi della Ranitidina.



Entrambe queste sostanze hanno però rivelato a lungo termine problemi collaterali, e negli ultimi tempi si sono registrate numerose ricadute in pazienti che avevano usato questi farmaci.

Alcuni anni fa' una nuova cura e' stata introdotta nel mercato, basata
5 sull'uso di derivati del bismuto, da soli o associati con altre sostanze che ne potenziano l'attività' o ne coadiuvano l'effetto.

Tra i primi prodotti solubili del bismuto introdotti nel mercato si ricorda il Biskalcitrato, sale complesso a base di Bismuto, sotto forma di sale di ammonio, che però non ha incontrato grossi entusiasmi tra i medici,
10 forse legato agli effetti collaterali dello scarso risultato se usato da solo, oltre a problemi di colorazione dei denti, ed all'effetto del rigurgito, particolarmente fastidioso in caso di uso di un sale ammonico con sensazione di sapore ed odore di ammoniacale nella bocca del paziente

Un altro sistema, che ha incontrato miglior fortuna, e' stato l'utilizzo di
15 derivati del bismuto solubile associato ad altre sostanze, in particolare alcuni antibiotici tra i quali i più usati sono stati quelli della famiglia delle tetracicline e delle eritromicine e derivati, oltre alla Amoxicillina e alla Claritromicina, associati infine con altre sostanze tipo K o Na inibitori.

Questo ha portato a risultati molto importanti avendo riscontrato valori
20 di efficacia superiori al 92% dei casi trattati.

L'uso di queste sostanze e' già ampiamente descritto in un brevetto pubblicato, il n. WO 99/30693 a nome AXCAN PHARMA Inc, del 1999, trasformato poi in brevetto americano N. US 6,350,468 B1 del febbraio 2002.

In questo brevetto si descrive l'utilizzo di miscele di diversi farmaci, con particolare riferimento unicamente alla cura dell'ulcera, basata sulla somministrazione di almeno due o preferibilmente 3 o 4 sostanze mediante l'uso di una doppia capsula, una interna all'altra, con tempi di dissoluzione diversi, in modo tale da permettere alle sostanze contenute nella prima capsula di agire per il tempo loro necessario per la loro efficacia nella prima fase della cura, e poi, alla dissoluzione della seconda capsula, avere le altre sostanze che agiscano in modo da eliminare completamente il microrganismo, con l'eradicazione completa del l'*Helicobacter Pylori*.

In realtà il brevetto rivendica l'uso di una doppia capsula in generale per la cura di malattie che richiedano l'uso contemporaneo o in tempi ravvicinati di più farmaci, almeno 3 o 4, evitando in tal modo al paziente l'inconveniente di assumere questi medicinali in tempi molto ravvicinati e con il rischio di dimenticanza od impossibilità dell'assunzione nei tempi previsti e diminuzione o inefficacia della cura.

Nello stesso brevetto si fanno numerosi riferimenti a precedenti brevetti, parte americani, parte di altre nazioni e parte mondiali in cui viene utilizzato il metodo dell'uso di una doppia capsula per la somministrazione di farmaci anche in casi diversi da quello citato.

Si citano anche brevetti per la cura dell'ulcera, come il brevetto US n. 5,196,205 corrispondente al brevetto WO 89/03219, in cui si suggerisce l'uso di diversi composti per la cura dell'ulcera gastrica, basati sulla somministrazione di un composto di bismuto, un secondo prodotto del



gruppo delle tetracicline o antibiotici macrolidi, ed un terzo composto, citato nel brevetto come antibiotico ma in realtà un antibatterico.

Nel citato brevetto si fa' notare che l'ingestione di diverse pastiglie, una per ogni principio attivo, da assumere a tempi ravvicinati e diverse volte al giorno può ingenerare facilmente confusione o dimenticanze nell'assunzione di questi farmaci, assunzione da fare diverse volte al giorno, con il rischio di un risultato insoddisfacente in caso di dimenticanza od impossibilità dell'assunzione di uno dei farmaci previsti nel protocollo di cura.

10 Nello stesso brevetto si cita la possibilità di assunzione di un altro composto, l'omoprazolo, un noto composto usato nella cura dell'ulcera e che riduce la secrezione gastrica, favorendo l'efficacia degli altri prodotti, ma il cui costo ne rende difficile l'uso diffuso in paesi poveri.

15 Il brevetto citato si riferisce in particolare alla somministrazione di una doppia capsula contenente da 2 a 4 principi attivi destinati alla cura dell'ulcera e per l'eliminazione dell'*Helicobacter Pylori*, indicando come vantaggio la semplicità della cura, in cui con una unica somministrazione vengono dosati i diversi componenti curativi, ottenendo nello stesso tempo che i principi attivi agiscano nei tempi prefissati per l'ottenimento del miglior risultato, ed evitando contemporaneamente possibili interferenze fra i diversi composti o dimenticanze di qualcuno di essi.

20 Come descritto nel brevetto citato, la terapia usando una doppia capsula, risulta una terapia semplificata dove risulta praticamente impossibile la dimenticanza nell'assunzione di un farmaco come nel caso
25 questi fossero dati in modo separato, ottenendo contemporaneamente il

giusto intervallo dell'azione dei diversi farmaci utilizzando capsule con tempi di dissoluzione controllati.

Scopo della presente invenzione e' semplificare la preparazione della specialità medicinale, semplificando la cura mediante l'eliminazione della
5 doppia capsula, difficoltosa da preparare e da ingerire, date le notevoli dimensioni di questa capsula, utilizzando un sistema molto più semplice sia per la preparazione del farmaco che per la somministrazione dello stesso ai pazienti.

La presente invenzione si riferisce in particolare alla preparazione della
10 forma farmaceutica utilizzando contenitori apribili contenenti il principio attivo necessario nella prima fase, in particolare il Biskalcitrato da solo o in miscela con altri farmaci, che e' completamente solubile in acqua, ed inserendo nello stesso contenitore o associando nella stessa confezione i composti destinati alla seconda fase della cura sotto forma di
15 preparazione a rilascio ritardato, che possono essere o una capsula a rilascio ritardato, simile a quanto già indicato nel brevetto prima citato, o granuli microincapsulati con tempi di dissoluzione tali da agire nei tempi previsti dal protocollo di cura, o pastiglie, sempre ricoperte con protezione gastrica a rilascio ritardato, in modo da rispettare i tempi
20 previsti per la cura.

Alcuni studi effettuati ultimamente paragonano i risultati di cure fatte con diversi farmaci.

I risultati ottenuti indicano che per una cura efficace occorre l'uso di almeno 2 farmaci, ma suggeriscono l'uso di almeno 3 o 4 farmaci, per
25 una completa eradicazione del microrganismo citato.

Questo sistema, oltre a migliorare notevolmente il risultato della cura, che puo' arrivare a superare il 94% dei casi, puo' ridurre il quantitativo singolo di ogni farmaco, riducendo anche il costo della cura.

Da questi studi risulta che la monoterapia raggiunge tassi di
5 eradicazione vicini al 40% dei casi, ed e' stata completamente abbandonata, dati i risultati non elevati.

Si basava in prevalenza su somministrazioni della claritromicina in dosi da 500 mg per due volte al giorno, ed in ogni caso risultava ugualmente costosa dato il costo della materia prima impiegata.

10 L'uso della duplice terapia, sempre basata prevalentemente sulla somministrazione di una miscela di un antibiotico e di un inibitore della secrezione gastrica, raggiungeva limiti di eradicazione fino al 70% dei casi.

Per questa terapia, già approvata dalla Food and Drug Administration,
15 il tasso di riuscita risultava interessante ma sempre notevolmente al di sotto dei dati ottenuti con le terapie multiple (triplice o quadruplice terapia), dove si possono agevolmente raggiungere tassi di riuscita superiori al 94% dei casi trattati.

Per queste terapie si sono usati numerosi farmaci ed il loro uso
20 associato sembra migliorare notevolmente l'attività dei singoli componenti, permettendo la riduzione dei singoli componenti

Tra i prodotti già impiegati nell'uso comune possiamo citare come esempio esemplificativo ma non limitativo i seguenti gruppi di prodotti:

1. Gli antibiotici, tra i quali i più usati sono:

a. Tetracicline (tetraciclina cloridrato, ossitettraciclina cloridrato, Demetilclorotertaciclina)

b. Amoxicillina.

c. Claritromicina

5 d. I macrolidi (eritromicina e derivati)

2. Derivati del Bismuto che si sono rivelati molto efficaci nella cura di questo microrganismo. Tra i derivati solubili del bismuto citiamo il Biskalcitrato sale di potassio o di ammonio. Tra i due prodotti e' 10 suggerito l'uso del sale di potassio poiché riduce notevolmente il problema della colorazione dei denti ed il rigurgito ammoniacale, cosa molto fastidiosa per le persone che avessero questo fenomeno. Inoltre il biskalcitrato, essendo un prodotto che contiene una certa quantità di citrato di potassio, che serve a stabilizzare il prodotto 15 stesso, tampona il pH dello stomaco ad un pH neutro, permettendo un miglior funzionamento degli altri farmaci. Tra i derivati del bismuto, già descritti nella farmacopea americana USP, alcuni prodotti presentano però inconvenienti e difficoltà nella preparazione della soluzione o sono insolubili. Nel nostro brevetto indichiamo i 20 prodotti più efficaci per la loro solubilità e stabilità ed efficacia nel tempo, appunto il Biskalcitrato sale di potassio.

3. I prodotti della classe degli imidazoli, ad esempio:

a. Metronidazole

25 b. Tinidazolo

4. Gli inibitori della secrezione acida, ad esempio:

- a. Omoprazolo,
- b. Lansoprazolo
- 5 c. Pantoprazolo
- d. Esomeprazolo
- e. Rabeprazolo

Con il sistema di cura indicato in questo brevetto e' anche possibile
10 superare il problema dei tempi ravvicinati della somministrazione,
potendo dosare anche, ove fosse necessario, quantitativi diversi dei
diversi componenti, cosa impossibile nel caso indicato nel brevetto citato
dove l'uso della capsula, anche la piu' grande possibile, limita il
quantitativo dei componenti, costringendo il paziente a ingestioni
15 ravvicinate di capsule la cui dimensione rende in ogni caso difficile
l'ingestione da parte di molte persone ed in particolare dei bambini.

L'utilizzo di quantitativi maggiori dei vari componenti per ogni singolo
dosaggio, cosa possibile con il sistema di preparazione da noi suggerito,
può distanziare i tempi di assunzione del farmaco rendendo ancora piu'
20 facile tutta la cura

Un altro problema conosciuto nella preparazione della doppia capsula
e' la difficoltà di dosare esattamente i composti che devono essere messi
nella capsula esterna quando e' già stata introdotto una capsula interna.

Questo diventa ancor più evidente in caso di utilizzo di prodotti
25 igroscopici che, dato l'esiguo spazio che rimane tra la capsula esterna e

la capsula interna e la difficoltà di scorrimento che il prodotto igroscopico comporta, rende estremamente difficoltosa la preparazione delle capsule, potendo variare anche il dosaggio nella capsula esterna.

5 A questo scopo per la preparazione delle capsule che utilizzano il biskalcitrato, e' stato fatto da noi un apposito brevetto che prevede la preparazione di questo composto con alto peso specifico, con densità del prodotto solido molto alta, alta scorrevolezza e bassa igroscopicità, per permettere la preparazione di questo tipo di capsule.

10 Resta inoltre il grosso problema delle dimensioni delle capsule stesse, dove nel brevetto citato si indica che la capsula esterna, per permettere il dosaggio esatto dei componenti con la capsula interna già inserita, deve essere una capsula n' 0+ o 0.

15 Considerando che la capsula n. 0+ per la preparazione della capsula esterna, dato anche il quantitativo di prodotto che deve essere introdotto nella capsula stessa, calcolato nella media in circa 350 mg di miscela dei diversi prodotti che possono essere usati nella cura, ha un diametro di mm 7,36 ed una lunghezza di mm 23,8, misure sicuramente notevoli che ne rendono difficile l'ingestione per molte persone, ha in ogni caso poco spazio per l'inserimento dei prodotti nella capsula stessa

20 Scopo del presente brevetto e' la semplificazione del prodotto finito sia dal punto di vista preparativo sia dal punto di vista assunzione da parte dei pazienti.

25 Il brevetto si basa sulla preparazione delle miscele dei diversi farmaci che devono intervenire nella prima fase, con la possibilità di sciogliere o sospendere questi farmaci in acqua al momento della preparazione della



soluzione da ingerire, in modo da ottenere una soluzione che al momento dell'assunzione possa agire immediatamente, mentre gli altri prodotti per la seconda fase possono essere preparati in modi differenti.

Questi possono essere preparati sia con delle capsule a rilascio
5 ritardato, da ingerire nello stesso momento in cui vengono ingeriti gli altri prodotti sciolti, oppure preparati secondo le ultime tecnologie, mediante microincapsulazione; in questo caso restano sospesi nella soluzione preparata con i prodotti della prima fase e una volta ingeriti vengono sciolti nello stomaco dopo il tempo stabilito, sia infine mediante
10 pillole ricoperte con sostanza a lento scioglimento nello stomaco, ottenendo un risultato simile a quello delle capsule.

Dopo l'ingestione, qualunque sia il metodo scelto, questi prodotti che devono intervenire nella seconda fase si sciolgono solo dopo essere arrivati nello stomaco ed il tempo di rilascio, che può essere variato in
15 relazione al tipo di rivestimento scelto, permette di svolgere la loro funzione nei tempi previsti.

La confezione finale della miscela dei composti terapeutici può essere fatta in semplici bustine di materiali vari, come accoppiato alluminio, carta e plastica, o con sistemi simili, o con contenitori singoli in cui sono
20 già' inclusi tutti i principi farmaceutici assieme, inclusi quelli che si possono sciogliere solo dopo i tempi previsti, assumendoli in ogni caso in un'unica volta, ottenendo l'effetto desiderato come quello descritto nel brevetto precedentemente citato, ma con diversi vantaggi rispetto ad esso.

Primo fra tutti l'ingestione di una soluzione o di una sospensione e' estremamente facile e sicuramente piu' semplice di una capsula di notevoli dimensioni.

5 Inoltre con questa tecnica, i prodotti che devono agire per primi, come ad esempio il sale di bismuto ed il metronidazolo o l'omoprazolo, possono essere sciolti direttamente in acqua ed in tal modo possono agire immediatamente dopo l'ingestione.

10 Occorre notare che nel brevetto citato vengono riportati numerosi prodotti a base di bismuto, che hanno una scarsissima solubilità, come descritto ampiamente in letteratura, e che non si sciolgono, se non in quantità insignificanti, nell'ambiente acido dello stomaco. Questo limita enormemente l'effetto terapeutico del bismuto o dei suoi derivati nella cura specifica con l'uso di questi prodotti..

15 L'ingestione del prodotto già sciolto ed in una soluzione tampone, come ottenuta normalmente dalla sintesi del prodotto porta ad ottenere una soluzione completa del sale di bismuto che può agire immediatamente.

20 I composti di cui si vuole una attività a distanza di tempo possono essere preparati in una capsula a rilascio ritardato, o microincapsulati con opportune sostanze a lento rilascio in modo che la loro attività venga svolta dopo il tempo richiesto per ottenere il miglior risultato; e' eventualmente anche possibile in alternativa la preparazione di pastiglie ricoperte da sostanze resistenti per tempi prefissati ai succhi gastrici. da assumere contemporaneamente al sale di bismuto, ottenendo lo stesso
25 effetto ma con un metodo di preparazione della specialità medicinale



estremamente semplice e senza problemi per l'ingestione di capsule con misura tale da diventare problematiche per alcuni pazienti.

Con questo sistema e' anche possibile superare il problema dei tempi ravvicinati della somministrazione, potendo dosare anche, ove fosse
5 suggerito, quantitativi superiori dei diversi componenti, cosa impossibile con l'uso della capsula anche se 0 o 0+, le più grandi possibili.

Riportiamo di seguito solo alcuni esempi indicativi ma non limitativi per il modo di preparazione della cura citata.

Sara' cura dei laboratori che intendono preparare il prodotto finito
10 variare eventualmente il dosaggio dei singoli componenti o scegliere il tipo di confezionamento piu' idoneo per il proprio impianto di preparazione ed adattare il dosaggio dei componenti in base al mercato di destinazione.

15 **Esempi**

Esempio 1.

Si prepara una miscela con gr. 200 di biscalcitrato sale di potassio con un titolo in Bismuto compreso tra il 24% ed il 27% e con gr. 125 di
20 metronidazolo e 5 gr di omoprazolo.

Si miscelano intimamente i prodotti fino a rendere la miscela uniforme.

A parte si preparano gr. 125 di tetraciclina cloridrato microincapsulati in modo da avere un tempo di dissoluzione nello stomaco del paziente di questo prodotto dopo ingestione di almeno 30 minuti.



Si miscela anche questo prodotto con i precedenti fino ad ottenere una miscela uniforme, aggiungendo infine l'edulcorante necessario alla preparazione a scelta del laboratorio di preparazione.

5 Con la miscela come precedentemente preparata si preparano bustine monodose di accoppiato carta, alluminio e plastica, usando gr. 0,500 di miscela in modo da avere per ogni capsula un contenuto di 56 - 60 mg di bismuto, mg. 130 circa di metronidazolo e mg 130 circa di tetraciclina cloridrato che si scioglieranno in tempi diversi in relazione alla loro solubilità nello stomaco.

10 Per l'assunzione del medicamento e' sufficiente sospendere il contenuto della bustina in almeno ml 100 (circa mezzo bicchiere) di acqua potabile ed agitare per almeno 30 secondi per ottenere la solubilizzazione del biskalcitrato sale di potassio e degli altri componenti. Rimane nella sospensione la tetraciclina cloridrato microincapsulata che,
15 date le caratteristiche di preparazione, non si scioglie.

Dopo assunzione della sospensione, il Biskalcitrato sale di potassio, l'omoprazolo ed il metronidazolo possono agire immediatamente per la cura ed eliminazione dell'*Helicobacter Pylori*, dopo circa 30 - 40 minuti, tempo in genere prefissato per il prodotto microincapsulato, anche la
20 tetraciclina cloridrato si solubilizza completamente nello stomaco, completando l'efficacia della cura

Esempio 2

Preparare una miscela con gr. 200 di biskalcitrato sale di potassio con
25 gr. 10 di omoprazolo.

Aggiungere gr. 125 di ossitertaciclina cloridrato microincapsulati in modo tale da permettere la solubilizzazione del prodotto dopo circa 30 – 40 minuti dall'ingestione, e miscelare fino all'ottenimento di una miscela uniforme.

- 5 Preparare con questa miscela bustine monouso contenenti l'equivalente di mg 250 di biskalcitrato. Gli altri componenti restano dosati in proporzione.

Tale prodotto viene usato dopo sospensione in almeno 100 ml di acqua potabile in modo da permettere la solubilizzazione del biskalcitrato e
10 dell'omoprazolo.

Dopo ingestione di questa soluzione il biskalcitrato e l'omoprazolo sono in grado di svolgere immediatamente la propria funzione sull'*Helicobacter Pylori*. Entro 30 – 40 minuti dall'ingestione l'ossitertaciclina microincapsulata si solubilizza completamente, agendo
15 per l'eliminazione completa del microrganismo risultato resistente alla prima miscela.

Esempio 3.

Preparare una miscela con g. 200 di Biskalcitrato sale di potassio con
20 gr. 5 di omoprazolo, e gr. 100 di metronidazolo. Miscelare fino a miscela uniforme.

A parte preparare delle capsule di tetraciclina cloridrato contenente mg 150 di tetraciclina cloridrato. La capsula deve essere una capsula a dissoluzione ritardata di almeno 30 minuti.

Preparare delle bustine con la prima miscela preparata come precedentemente indicato. Aggiungere per ogni bustina una capsula di tetraciclina cloridrato.

5 Al momento della solubilizzazione usare circa 100 ml di acqua potabile per la solubilizzazione della miscela come prima indicato. Nella soluzione acquosa rimane in sospensione la capsula dell'antibiotico. Deglutire tutta la soluzione compresa la capsula. La capsula si scioglierà dopo circa 30 minuti agendo come secondo prodotto per l'eliminazione degli ultimi batteri restanti

10

Esempio 4

Miscelare gr 200 il biscaltrato sale di potassio con gr. 10 di omoprazolo.

15 Preparare delle capsule di ossitettraciclina cloridrato con capsule a rilascio ritardato.

Preparare dei contenitori monodose di plastica riempiendoli con 250 mg della miscela preparata.

20 Nella confezione del prodotto finito e' possibile mettere una confezione di capsule di ossitetraciclina in ugual numero delle bustine. Può essere compito del confezionatore finale numerare in sequenza la bustina con il primo prodotto e la capsula con il secondo prodotto in modo tale che diventi automatico per il paziente prendere i due prodotti contemporaneamente ed allo stesso tempo verificare l'esattezza della somministrazione utilizzando bustine e capsule con lo stesso numero.

Anche in questo caso si evita facilmente la confusione di somministrazione e la possibile dimenticanza dell'assunzione delle due miscele di prodotti

Versare il prodotto della bustina in ml 100 di acqua potabile ed agitare
5 fino a solubilizzazione. Inghiottire la capsula con la soluzione preparata.

Rivendicazioni

1. Una forma particolare di preparazione farmaceutica di facile
assunzione, con farmaci diversi usati in multiterapia, dove i vari
10 componenti sono confezionati in un unico contenitore apribile, come
bustine o contenitori di plastica monouso, contenente i diversi dosaggi
dei farmaci, di cui una parte, per esempio il sale di bismuto, e' solubile
in acqua, altri componenti possono essere solubili o facilmente
dispersibili, per agire rapidamente, ed un'altra parte, sempre da ingerire
15 assieme alla prima parte, e' racchiusa in capsule a rilascio ritardato, o e'
microincapsulata o e' preparata come pastiglia a solubilizzazione
ritardata, in modo da risultare solubile nello stomaco a distanza di
tempo, per agire in tempi diversi secondo la necessità della cura.

2. Una preparazione
20 farmaceutica come al punto 1 in cui i vari componenti sono specifici per
la cura delle malattie causate dall'*Helicobacter Pylori* e per l'eradicazione
dello stesso.

3. Una preparazione come da
punto 1 e 2 caratterizzata dal fatto che la preparazione contiene almeno
25 2 principi attivi di cui 1 o più di 1, in quantità farmaceuticamente



Anche in questo caso si evita facilmente la confusione di somministrazione e la possibile dimenticanza dell'assunzione delle due miscele di prodotti

Versare il prodotto della bustina in ml 100 di acqua potabile ed agitare
5 fino a solubilizzazione. Inghiottire la capsula con la soluzione preparata.

Rivendicazioni

1. Una forma particolare di preparazione farmaceutica di facile
assunzione, con farmaci diversi usati in multiterapia, dove i vari
10 componenti sono confezionati in un unico contenitore apribile, come
bustine o contenitori di plastica monouso, contenente i diversi dosaggi
dei farmaci, di cui una parte, per esempio il sale di bismuto, e' solubile
in acqua, altri componenti possono essere solubili o facilmente
dispersibili, per agire rapidamente, ed un'altra parte, sempre da ingerire
15 assieme alla prima parte, e' racchiusa in capsule a rilascio ritardato, o e'
microincapsulata o e' preparata come pastiglia a solubilizzazione
ritardata, in modo da risultare solubile nello stomaco a distanza di
tempo, per agire in tempi diversi secondo la necessità della cura.

2. Una preparazione
20 farmaceutica come al punto 1 in cui i vari componenti sono specifici per
la cura delle malattie causate dall'*Helicobacter Pylori* e per l'eradicazione
dello stesso.

3. Una preparazione come da
punto 1 e 2 caratterizzata dal fatto che la preparazione contiene almeno
25 2 principi attivi di cui 1 o più di 1, in quantità farmaceuticamente



accettabili, sono racchiusi in una capsula od altro dispositivo farmaceutico a rilascio ritardato e l'altro o gli altri principi attivi sono sotto forma di polvere solubile o facilmente dispersibile in acqua.

4. Una preparazione come
5 rivendicato ai punti precedenti in cui le forme farmaceutiche, nelle forme prima citate, sono rinchiuse in un involucro rompibile o un contenitore monouso dal quale la miscela stessa può essere prelevata per apertura dell'involucro ed essere versata in acqua per la somministrazione.

5. Una preparazione come
10 indicato ai punti precedenti caratterizzata dal fatto che nel contenitore rompibile o monouso può essere inclusa la miscela che deve agire nella seconda fase sotto forma di preparazione a rilascio ritardato sia sotto forma di capsula, sia sotto forma di pastiglia sia sotto forma di prodotto microincapsulato.

15 6. Preparazione come i punti precedenti in cui il prodotto solubile in acqua e' un sale di bismuto sotto forma di Biskalcitrato sale di potassio.

7. Preparazione come dai
punti precedenti in cui il biskalcitrato sale di potassio e' compreso tra i
20 125 mg ed i 500 mg per dose ed assieme al sale di bismuto possono essere miscelati altri prodotti solubili o facilmente dispersibili inclusi nella famiglia dei nitroimidazoli

8. Preparazione come dai
punti precedenti in cui i prodotti gastroprotetti, con tempo di rilascio
25 compreso tra i 20 ed i 60 minuti, sono inclusi tra gli antibiotici, in

5 punti precedenti in cui il prodotto solubile o dispersibile, che deve agire
nella prima fase, può essere confezionato in confezioni monouso con
accluso contenitore contenente il prodotto o la miscela di prodotti che
devono agire nella fase n. 2, costituiti da capsule a rilascio ritardato, o
pillole a rilascio ritardato, da assumere contemporaneamente al prodotto
0 della fase n. 1.

10

Joseph Furman