



MINISTERIE VAN ECONOMISCHE ZAKEN

Nr 903 369

Internat. Klassif: *A61K - C07F*Ter inzage
gelegd op:**03-02-1986**

De Minister van Economische Zaken,

*Gezien de octrooiwet van 24 mei 1854;**Gezien het Unieverdrag tot bescherming van de nijverheidseigendom;**Gezien het proces-verbaal op 4 oktober 1985 te 15 uur 10*

Ter Griffie van het Provinciaal Bestuur van Antwerpen opgemaakt.

BESLUIT :

Artikel 1. - Er wordt aan : SEUREF A.G.

Austrasse 27, Fl-9490 Vaduz (Liechtenstein)

vert. door Bureau De Rycker te Antwerpen

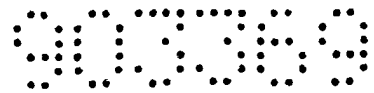
een uitvindingsoctrooi verleend voor: Water-oplosbare farmaceutische preparaten, welke zouten van (-)cis-1,2-epoxypropylfosfonzuur met aminozuren bevatten dewelke zij verklaart het voorwerp uitgemaakt te hebben van een octrooiaanvraag ingediend in Zwitserland op 5 oktober 1984 onder nr. 4792/84-2.

Artikel 2. - Dit octrooi wordt hem verleend zonder vooronderzoek, op zijn eigen verantwoording, zonder waarborg hetzij voor de wezenlijkheid, de nieuwheid of de verdiensten der uitvinding, hetzij voor de nauwkeurigheid der beschrijving, en onverminderd de rechten van derden.

Bij dit besluit moet het dubbel gevoegd blijven van de beschrijving en van de tekeningen der uitvinding, door de belanghebbende getekend, en tot staving van zijn octrooiaanvraag ingediend.

Brussel, de 31 oktober 1985
BIJ SPECIALE MACHTIGING:
De Directeur


L. WUYTS



B E S C H R I J V I N G
behorende bij een
UITVINDINGSOCTROOIAANVRAGE

ten name van:

SEUREF A.G.

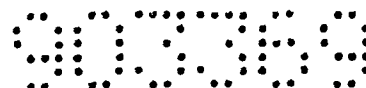
gevestigd te:

Vaduz, Liechtenstein

voor:

Water-oplosbare farmaceutische preparaten, welke zouten van
(-)cis-1,2-epoxypropylfosfonzuur met aminozuren bevatten.

Onder inroeping van het recht van voorrang op grond van octrooiaanvraag
No. 4792/84-2, ingediend in Zwitserland d.d. 5 oktober 1984.



De onderhavige uitvinding heeft betrekking op farmaceutische preparaten met antibiotische werkzaamheid, die langs de parenterale route of op willekeurige wijze in de vorm van oplossingen kunnen worden toegediend.

5 In de Italiaanse octrooiaanvragen 41002 A/78 en 26304 A/78 worden zouten met de formule van het formuleblad beschreven waarin A een aminozuur is, bijvoorbeeld lysine, arginine, ornithine, cysteine, methionine, glycine, choline, alanine, betaïne, enz., terwijl de an-
10 ionogene groep wordt geleverd door (-)cis-1,2-epoxypropylfosfonzuur, een verbinding die ook bekend is als fosfomycine en in de humane en diergeneeskunde wordt gebruikt vanwege zijn antibiotische eigenschappen.

In het bijzonder bleek het fosfomycine-argininezout gezegend te zijn met onverwachte en voordelige therapeutische eigenschappen.

De verbindingen met de getoonde formule, worden volgens de in
15 de genoemde octrooiaanvragen beschreven werkwijzen bereid door nagenoeg equimolaire hoeveelheden van (-)cis-1,2-epoxypropylfosfonzuur en aminozuur te laten reageren, bij voorkeur in een waterige oplossing, of in water-alkoholische oplossing met methyl- of ethylalkohol.

De aldus verkregen verbindingen bleken echter zeer slecht op-
20 losbaar te zijn, waardoor hun parenterale toediening (in het bijzonder intraveneuze toediening) en hun toediening in de vorm van oplossingen moeilijkheden schept. Anderzijds zijn dergelijke toedieningsroutes zeer frequent in de klinische praktijk voor antibiotische therapieën.

Thans is gevonden dat verbindingen met de getoonde formule, en
25 in het bijzonder de verbinding waarin A arginine voorstelt, op geschikte wijze kan worden opgenomen in water-oplosbare preparaten met een oplosbaarheid in water variërend van 10 tot 20% w/v, door een geschikte overmaat toe te voegen van de zoutvormende aminozuren hetzij tijdens de bereiding van de zouten hetzij direkt voor de uiteindelijke conditione-
30 ring in farmaceutische vormen.

Het aminozuur wordt bij voorkeur toegevoegd in een molaire verhouding variërend van ongeveer 0,4 tot ongeveer 0,8, en liever nog ongeveer 0,6.

Het is mogelijk om aminozuren te gebruiken die identiek zijn
35 aan of verschillend zijn van het aminozuur dat het kation van de zouten met de getoonde formule vormt.

De pH van de volgens de uitvinding verkregen oplossingen ligt in het gebied van fysiologisch aanvaardbare waarden, namelijk ongeveer 6,9 tot 7,4.

Zoals vermeld worden de fosfomycinesamenstellingen volgens de onderhavige uitvinding, verkregen door zoutvorming met aminozuren en een overmaat daarvan en/of van andere aminozuren bevattend, gekenmerkt door een hoge oplosbaarheid in water, hoger dan die van soortgelijke zouten, en door de mogelijkheid om zelfs bij orale toediening hogere en langer aanhoudende bloedspiegels van het antibioticum in zijn actieve vorm te realiseren.

Bovendien vertonen de samenstellingen volgens de uitvinding - in vergelijking met andere fosfomycinezouten - een hoger tropisme voor sommige organen zoals longen en nieren.

Anderzijds wordt op geen enkele wijze afbreuk gedaan aan de gunstige toxicologische eigenschappen van fosfomycine en zijn brede antibacteriële spectrum.

De injecteerbare farmaceutische preparaten volgens de onderhavige uitvinding kunnen natuurlijk andere geschikte excipiëntia omvatten, waarvan de toepassing conventioneel is en die aan de deskundigen welbekend zijn: evenzo bekend zijn de steriliteit, apirogeniciteit en isotoniciteit condities waaraan door dergelijke preparaten voor het beoogde gebruik moet worden voldaan.

Steeds volgens de uitvinding is het ook mogelijk om vloeibare orale farmaceutische preparaten zoals siropen, drinkbare oplossingen, bruispoeders enz. te bereiden.

In het geval van parenterale toediening, zullen de preparaten volgens de uitvinding 0,1 tot 0,5 g van de actieve ingrediënt bevatten, en in het geval van orale toediening 0,5 tot 1 g van de actieve ingrediënt.

De dagelijkse dosering zal natuurlijk afhangen van de diagnose, de ernst van de ziekte van de patiënt, de leeftijd en het gewicht van de patiënt.

In de volgende tabel worden bij wijze van niet-limitatieve voorbeelden de water-oplosbare aminozuren vermeld, gebruikt in de aangegeven hoeveelheden en worden de verkregen oplosbaarheid en pH-resultaten vermeld.

00359

-3-

TABEL

Preparaten die fosfomycine-argininezout
(1:1) bevatten met hydrofiele organische basen.

Aminozuren	Molverhouding	Oplosbaarheid g%	pH
arginine	0,5	10	6,93
arginine	0,72	13	7,1
lysine	0,55	9	7,00
ornithine	0,65	11	7,34

903369

-4-

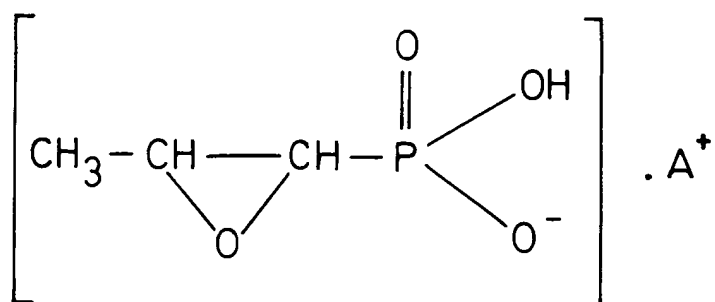
C O N C L U S I E S

1. Water-oplosbare farmaceutische preparaten, bevattende een zout van cis-1,2-epoxypropylfosfonzuur met aminozuren, gekenmerkt doordat ze een overmaat aminozuur bevatten.
2. Water-oplosbare farmaceutische preparaten volgens conclusie 1, bevattende het zout van (-)cis-1,2-epoxypropylfosfonzuur met arginine.
3. Preparaten volgens conclusie 1 of 2, waarin het in overmaat aanwezige aminozuur arginine is.
4. Preparaten volgens één van de voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat het in overmaat aanwezige aminozuur aanwezig is in een molverhouding variërend van 0,4 tot 0,8, bij voorkeur ongeveer 0,6.

4 OKT. 1985



900359



4 OKT. 1985

