



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

<b>DOMANDA NUMERO</b>	101999900762211
<b>Data Deposito</b>	26/05/1999
<b>Data Pubblicazione</b>	26/11/2000

<b>Priorità</b>	9811200.6
<b>Nazione Priorità</b>	GB
<b>Data Deposito Priorità</b>	
<b>Priorità</b>	9818105.0
<b>Nazione Priorità</b>	GB
<b>Data Deposito Priorità</b>	

<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE DISPERDIBILI SPONTANEAMENTE CHE CONTENGONO UN ANTAGONISTA DELLA SOSTANZA P COSTITUITO DALLA PIPERIDINA

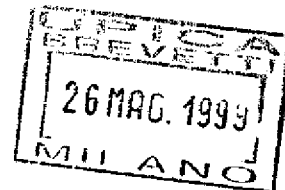
DESCRIZIONE dell'invenzione industriale

a nome: NOVARTIS AG.

di nazionalità: svizzera

con sede in: BASILEA (SVIZZERA)

° = ° = °



MI 99 A 001 164

La presente invenzione riguarda nuove composizioni farmaceutiche, nelle quali l'agente attivo è un antagonista della sostanza P costituito da una piperidina, in particolare una N-benzoil-2-benzil-4-(azanaftoil-ammino)piperidina, utile per il trattamento e la prevenzione per esempio di disturbi del sistema nervoso centrale, per esempio depressione, fobia sociale oppure di malattie respiratorie, per esempio asma e bronchite cronica. Gli antagonisti della sostanza P costituiti da 1-acilpiperidine costituiscono una classe di composti descritti per esempio nel brevetto europeo pubblicato EP 05322456 B1, il contenuto di questa pubblicazione venendo qui incorporato come riferimento. In modo simile, N-benzoil-2-benzil-4-(azanaftoil-ammino)piperidine e la loro attività come antagonisti della sostanza P vengono descritte nella domanda di brevetto europeo pubblicata EP 0707006A, il contenuto di questa domanda venendo qui incorporato come riferimento.

Gli antagonisti della sostanza P costituiti da

piperidine, come descritti in EP 0532456B1 e in EP 0707006A, presentano difficoltà molto specifiche in relazione alla somministrazione in generale e in particolare in relazione a composizioni galeniche, che comprendono in particolare problemi di biodisponibilità del farmaco e una variabilità nella risposta alla dose tra pazienti e nello stesso paziente, e ciò richiede lo sviluppo di una forma di dosaggio non convenzionale.

Secondo la presente invenzione si è ora trovato sorprendentemente che si possono ottenere composizioni farmaceutiche stabili con antagonisti della sostanza P costituiti da piperidine, aventi caratteristiche di biodisponibilità particolarmente interessanti ed una diminuita variabilità nei parametri di biodisponibilità tra i soggetti e nello stesso soggetto. Si è trovato che queste nuove composizioni soddisfano oppure sostanzialmente fanno diminuire le difficoltà incontrate in precedenza. Si è dimostrato che le composizioni secondo la presente invenzione possono consentire una efficace somministrazione di dosaggi con contemporaneo aumento e anche una diminuita variabilità dei livelli di riassorbimento/biodisponibilità per i singoli pazienti e tra i singoli pazienti. Così, l'invenzione può realizzare una tera-

pia efficace con livelli di dosaggio tollerabili di tali antagonisti della sostanza P costituiti da piperidine e può consentire una standardizzazione ed una ottimizzazione più ristretta di esigenze di dosaggio giornaliero per ciascun individuo. Di conseguenza, viene diminuita la possibilità che si verifichino effetti collaterali indesiderabili potenziali e può venire ridotto il costo generale della terapia.

In un aspetto, la presente invenzione mette a disposizione una composizione farmaceutica disperdibile spontaneamente che contiene un antagonista della sostanza P costituito da una piperidina, qui di seguito denominata anche sostanza attiva.

Tali composizioni farmaceutiche disperdibili spontaneamente preferibilmente sono in forma liquida, oppure sono prodotte da almeno un componente liquido e preferibilmente sono da precursori micellari.

L'espressione 'composizione farmaceutica spontaneamente disperdibile' come viene qui usata viene definita come un sistema che è in grado di produrre strutture colloidali, per esempio particelle solide oppure preferibilmente liquide, per esempio piccole gocce e/o nanoparticelle, e/o composizioni micellari, per esempio micelle acquose, per esempio con un diametro che arriva fino a 1000 nm, quando viene diluita

con un mezzo acquoso, per esempio in acqua, per esempio in seguito a diluizione in un rapporto di diluizione per esempio di 1:10 di composizione in acqua, oppure in succhi gastrici, per esempio in condizioni simulate per una somministrazione orale, in un rapporto di diluizione simile nell'intervallo per esempio da 15 a 37 gradi centigradi. Le composizioni farmaceutiche disperdibili spontaneamente indicate qui di seguito sono anche denominate come composizioni dell'invenzione. Le strutture colloidali possono formarsi spontaneamente oppure in modo sostanzialmente spontaneo quando i componenti della composizione dell'invenzione vengono posti a contatto con un mezzo acquoso, per esempio mediante semplice sbattimento manuale per un periodo di tempo breve, per esempio per 10 secondi. Le composizioni dell'invenzione sono termodinamicamente stabili, per esempio per almeno 15 minuti oppure fino a 4 ore, perfino fino a 24 ore. In modo tipico, esse contengono strutture disperse aventi un diametro medio inferiore a circa 300 nm (3.000 Å), per esempio inferiori a circa 200 nm (2.000 Å), come viene misurato mediante tecniche standard di dispersione della luce, per esempio usando un Malvern Zetasizer 3000. Naturalmente possono essere presenti le particelle con un diametro medio maggiore di 200

nm, però queste preferibilmente sono presenti in quantità inferiori a 50% in peso, per esempio inferiore a 10-20% in peso della quantità totale. Preferibilmente, esse sono costituite da piccole gocce oppure da nanoparticelle aventi un diametro medio inferiore a 150 nm (1.500 Å), tipicamente inferiore a 100 nm (1.000 Å), in generale maggiore di 5 nm (50 Å). Come alternativa, le composizioni farmaceutiche spontaneamente disperdibili possono formare in seguito a diluizione contemporaneamente una miscela che comprende micelle e nanoparticelle. Le micelle, possono essere essenzialmente monofasiche e sostanzialmente non opaca, ossia trasparenti oppure opalescenti quando vengono osservate per mezzo di un microscopio ottico. Si è trovato che la proporzione di nanoparticelle presenti può essere dipendente dalla temperatura, ma si possono ottenere ancora opportune caratteristiche di biodisponibilità.

In un altro aspetto, la presente invenzione mette a disposizione una composizione farmaceutica spontaneamente disperdibile che contiene un antagonista della sostanza P costituito da una piperidina come sostanza attiva e un mezzo veicolo che comprende

- 1) un componente idrofilo, e
- 2) un tensioattivo.

Preferibilmente, tali composizioni farmaceutiche spontaneamente disperdibili sono adatte per una somministrazione per via orale.

Opportunamente, l'antagonista della sostanza P costituito da piperidina è insolubile in acqua, per esempio ha una solubilità inferiore a 0,001%, per esempio compresa tra 0,001 e 0,0001%. Opportunamente, gli agenti attivi sono impiegati sotto forma di una base libera.

Gli agenti attivi possono mostrare l'attività antagonista della sostanza P come indicato nelle prove standard in vitro oppure in vivo, per esempio come descritto nei brevetti europei sopra menzionati.

La piperidina può essere un derivato della piperidina che è un analogo oppure può essere un poli (per esempio di- oppure tri-)sostituito. Gli agenti attivi includono non soltanto quelli descritti nelle pubblicazioni di brevetti europei sopra menzionati, ma anche analoghi come per esempio

- a) 1-[2-[3-(3,4-diclorofenil)-1-[(3-(1-isopropossifenil)acetil]piperidin-3-il)etil]-4-fenil-1-azonio-biciclo[2,2,2]ottano,
- b) (2S-cis)-N-[(2-metossifenil)metil]-2-fenil)piperidinammina [CP-99994],
- c) cis-3-((3-metil-5-trimetilsilil)benzilossi)-2-

fenil piperidina,

d) 4-fenil-4-((1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-idrossietossi)metil)piperidina [L-733060],

e) 2-fenil-3-(3,5-bis(trifluorometil)benzilossi)piperidina [L-733060],

f) (R)-3-(1H-indol-3-il)-1-[N-(2-metossibenzil)-acetilammino]-2-[N-(2-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)acetilammino]propano,

g) (R)-3-(1H-indol-3-il)-1-[N-(2-metossibenzil)acetilammino]-2-[N-(2-(4-(piperidin-1-il)piperazin-1-il)-acetilammino]propano,

h) (2-metossi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzil-(2S-fenil-1-piperidin-3S-il)-ammina [GR-205171],

i) (-)-(B)-cis-4-[1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(fenilmetil)-4-piperidinil]-N-(2,6-dimetilfenil)-1-piperazina acetammide,

ivi compresi loro sali.

Gli agenti attivi sono preferibilmente antagonisti della sostanza P costituiti da 1-acilpiperidine, per esempio come rivendicati in EP 0532456 B. Composti preferiti dell'invenzione sono i composti di EP 0707006A, per esempio N-benzoil-2-benzil-4-(azanaftoil-ammino)piperidine e più preferibilmente (2R,4S)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)-2-(4-cloroben-



zil)-4-piperidinil)-chinolin-4-carbossammide, qui di seguito indicata come composto A, come descritta in EP 707 006.

La composizione dell'invenzione può inoltre comprendere una sostanza-veicolo contenente ulteriori componenti. Ulteriori componenti tipici delle composizioni oggetto dell'invenzione sono per esempio quelli descritti in Fiedler, H.P. 'Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete', Editore Cantor, D-7960 Aulendorf, 4° edizione revisionata e ampliata (1996).

Secondo la presente invenzione, l'agente attivo può essere presente in una quantità in peso che arriva fino a circa 20% in peso della composizione dell'invenzione, per esempio partendo da circa 0,05% in peso. Gli agenti attivi preferibilmente sono presenti in una quantità compresa tra 0,5 e 15% in peso della composizione, per esempio tra circa 1 e 10%, preferibilmente tra 1,5 e 2%.

Il componente idrofilo tipicamente ha una solubilità in acqua di almeno 1 g/100 ml oppure superiore, per esempio almeno 5 g/100 ml a 25 gradi centigradi. Esso preferibilmente realizza una rapida miscelazione di un agente attivo con acqua. Tale miscelazione può venire determinata mediante una sperimen-

tazione di routine, per esempio mediante diversi metodi cromatografici, per esempio gas cromatografia (GC). Convenientemente, il componente idrofilo può anche essere miscibile con un solvente organico, per esempio etere.

Preferibilmente, il componente idrofilo può essere un alcol, per esempio un alcol miscibile con acqua, per esempio etanolo assoluto, oppure glicerolo. Altri alcoli comprendono glicoli, per esempio qualsiasi glicole ottenibile da un ossido, come ossido di etilene, per esempio 1,2-propilen glicole. Altri esempi sono polioli, per esempio un polialchilen glicole, per esempio un poli(C<sub>2-3</sub>)alchilen glicol. Un esempio tipico è un polietilene glicol, per esempio avente un peso molecolare preferito di 200-1000 dalton, più preferibilmente di 200-400 dalton, in particolare di 400. Come alternativa, il componente idrofilico preferibilmente può comprendere un N-alchilpirrolidone, per esempio N-(C<sub>1-14</sub>alchil)pirrolidone, per esempio N-metilpirrolidone, tri(C<sub>1-4</sub>alchil) citrato, per esempio trietilcitrato, dimetilisosorbide, acido (C<sub>5</sub>-C<sub>13</sub>)alcanoico, per esempio acido caprilico oppure propilen-carbonato. I più preferiti sono trietilcitrato oppure il propilen glicol.

Il componente idrofilo può costituire un componente principale oppure un unico componente, per esempio un alcol, per esempio un C<sub>1-4</sub>-alcol, per esempio etanolo oppure come alternativa un co-componente g che può venire scelto tra eteri inferiori parziali oppure alcanoli inferiori. Eteri parziali particolarmente preferiti sono quelli noti e disponibili in commercio, per esempio Transcutol (che ha la formula C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-[O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-OH, Glycofurol (noto anche come polietilen glicol etere dell'alcol tetraidrofurfurilico), oppure alcanoli inferiori come etanolo. Componenti preferiti costituiti da alcanoli comprendono etanolo, 1,2-propilen glicol oppure polietilen glicol, per esempio avente un peso molecolare compreso tra 100 e 600 dalton, per esempio polietilen glicol 400. Quando è presente, l'etanolo può costituire 0, per esempio da 1 a 60% in peso del componente idrofilo; preferibilmente da 20 fino a circa 55% in peso e più preferibilmente da circa 40 a circa 50% in peso. Il componente idrofilo può contenere convenientemente etanolo come unico componente. Il rapporto tra componente idrofilo e co-componente idrofilo tipicamente è compreso tra circa 0,5:1 e circa 2:1.

Il componente idrofilo può rappresentare da 5 fino a 50% in peso della composizione

dell'invenzione, per esempio da 10 a 50%, preferibilmente da 15 a 40% in peso, più preferibilmente da circa 20 a circa 30% in peso, per esempio da 15 fino a 35% in peso.

Esempi di adatti tensioattivi, per esempio preferibilmente tensioattivi aventi un valore HLB elevato, per esempio  $HLB > 10$ , per l'impiego in questa invenzione sono:

(i) I prodotti di reazione di un olio di ricino naturale oppure idrogenato e di etilen ossido, ossia oli vegetali naturali oppure idrogenati poliossietilen glicolati, per esempio olio di ricino naturale oppure idrogenato poliossietilene glicolato. L'olio di ricino, naturale oppure idrogenato, può venire fatto reagire con etilen ossido in un rapporto molare compreso tra circa 1:35 e circa 1:60, eventualmente con allontanamento del componente costituito da polietilen glicol dai prodotti. Parecchi di tali tensioattivi sono disponibili in commercio. Gli oli di ricino idrogenati-polietilenglicolati disponibili con il marchio di fabbrica CREMOPHOR sono particolarmente adatti. In particolare sono adatti CREMOPHOR RH 40, che ha un numero di saponificazione di circa 50-60, un numero di acidità inferiore a circa 1, un contenuto in acqua (Fischer) inferiore a circa 2%, un  $n_D^{60}$  di

circa 1,453 fino a 1,457 e un valore HLB compreso tra circa 14 e 16; e CREMOPHOR RH 60, che ha un numero di saponificazione di circa 40-50, un numero di acidità inferiore a circa 1, un numero di iodio inferiore a circa 1, un contenuto in acqua (Fischer) di circa 4,5 fino a 5,5%, un  $n_D^{25}$  di circa 1,453 fino a 1,457 e un valore HLB di circa 15 fino a 17. Un prodotto particolarmente preferito di questa classe è CREMOPHOR RH 40. Sono adatti anche oli di ricino-polietilenglicolati come quello disponibile con il marchio di fabbrica CREMOPHOR EL, che ha un peso molecolare (determinato mediante osmometria in fase vapore) di circa 1630, un numero di saponificazione compreso tra 65 e 70, un numero di acidità di circa 2, un numero di iodio di circa 28 fino a 32, ed un valore  $n_D^{25}$  di circa 1,471 ed un valore HLB compreso tra circa 12 e 14. Prodotti adatti simili oppure identici che possono anche venire usati sono i diversi tensioattivi disponibili con i nomi commerciali NIKKOL (per esempio NIKKOL HCO-40 e HCO-60), MAPEG (per esempio MAPEG CO-40h), INCROCAS (per esempio INCROCAS 40) e TAGAT (per esempio esteri di acidi grassi glicerolo-poliossietilene, per esempio TAGAT RH 40. Un gliceride polietossilato preferito è TAGAT TO, un poliossietilene-glicerol-trioleato avente un valore HLB di 11,3. Que-

sti tensioattivi vengono ulteriormente descritti in Fiedler loc. cit., qui incorporato come riferimento.

**(ii)** Prodotti simili che appartengono alla classe dei poliossietilen alchil eteri, sono disponibili con il nome commerciale BRIJ, per esempio Brij 35 che ha un valore HLB di circa 16,9.

**(iii)** Esteri di acidi grassi di poliossietilene-sorbitano (denominati anche polisorbati), per esempio con 4-25 porzioni di alchilene, per esempio i mono- e tri-lauril, palmitil, stearil, e oleil esteri del tipo noto e disponibile in commercio con il nome commerciale Tween (Fiedler, loc. cit. pg. 1300-1304, qui incorporato come riferimento (che comprendono i prodotti Tween

20 [poliossietilene(20)sorbitanmonolaurato],

21 [poliossietilene(4)sorbitanmonolaurato],

40 [poliossietilene(20)sorbitanmonopalmitato],

60 [poliossietilene(20)sorbitanmonostearato],

65 [poliossietilene(20)sorbitantristearato],

80 [poliossietilene(20)sorbitanmonooleato],

81 [poliossietilene(5)sorbitanmonooleato],

85 [poliossietilene(20)sorbitantrioleato].

Prodotti particolarmente preferiti di questa classe sono TWEEN 40 e TWEEN 80.

**(iv)** Esteri di acidi grassi del poliossietilene, per

esempio esteri dell'acido stearico con poliossietilene del tipo noto e disponibile in commercio sotto il nome commerciale MYRJ (Fiedler, loc. cit., 2, pg. 834-835, qui incorporato come riferimento). Un prodotto particolarmente preferito di questa classe è MYRJ 52 avente un valore  $n_D^{50}$  di circa 1,1, un punto di fusione di circa 40-44°C, un valore HLB di circa 16,9, un valore di acidità di circa 0 fino a 1 ed un numero di saponificazione di circa 25 fino a 35. Altri prodotti simili comprendono acidi grassi idrossilati saturi polietossilati che possono venire prodotti facendo reagire un acido grasso idrossilato saturo per esempio C<sub>18</sub> fino a C<sub>20</sub> per esempio con etilen ossido oppure con polietilen glicol. Adatti esempi per la presente invenzione comprendono i composti noti e disponibili in commercio, per esempio ottenuti dalla compagnia BASF sotto il nome commerciale Solutol. Particolarmente preferito è Solutol HS15 che come è noto per esempio dal volantino tecnico della BASF, MEF 151E (1986), è costituito da circa 70% in peso di 12-idrossistearato polietossilato e da circa 30% in peso di polietilen glicol non esterificato. Il Solutol HS 15 ha un valore di idrogenazione compreso tra 90 e 110, un valore di saponificazione di 53 fino a 63, un numero di acidità massimo di 1, e un contenuto

massimo in acqua di 0,5% in peso.

(v) Copolimeri e copolimeri a blocchi poliessietilene-poliossipropilene per esempio del tipo noto e disponibile in commercio sotto i nomi commerciali PLURONIC, EMKALYX e POLOXAMER (Fiedler, loc. cit., 2, pg. 959, qui incorporato come riferimento). Un prodotto particolarmente preferito di questa classe è PLURONIC F68 avente un punto di fusione di circa 52°C ed un peso molecolare compreso tra circa 6800 e 8975. Un ulteriore prodotto preferito di questa classe è POLOXAMER 188, che un valore HLB di circa 29.

(vi) Esteri di acidi monograssi e digrassi con propilen glicol, come propilen glicol dicaprilato (noto e disponibile in commercio anche con il nome commerciale MIGLYOL 840), propilen glicol dilaurato, propilen glicol idrossistearato, propilen glicol isostearato, propilen glicol laurato, propilen glicol ricinoleato, propilen glicol stearato, ecc. (Fiedler, loc. cit., 2, pg. 808-809, incorporato qui come riferimento). I mono C<sub>8</sub>-esteri del propilen glicol comprendono Sefsol 218 (Nikko Chemicals) e Capryol 90 (Gattefossé).

(vii) Esteri del tocoferolo, per esempio tocoferil acetato e tocoferil acido succinato (HLB di circa 16).

Ulteriori classi di tensioattivi ionici non rap-



presentati dalle categorie descritte sopra comprendono:

**(i)** Sali docosati, per esempio diottilsolfosuccinato oppure composti simili, per esempio di-[2-etilesil]-succinato (Fiedler, loc. cit., 1, pg. 107-108, incorporato qui come riferimento).

**(ii)** Fosfolipidi, in particolare lecitine (Fiedler, loc. cit., 2, pg. 943-944, qui incorporato come riferimento). Adatte lecitine comprendono in particolare lecitine di soia.

Il tensioattivo scelto preferibilmente ha un equilibrio idrofilo-lipofilo (HLB) di almeno 10, per esempio Cremophor, per esempio Cremophor RH 44. Un gruppo di tensioattivi comprende quelli che una porzione poliossietilenica.

Il tensioattivo può rappresentare da 5 fino a 80% in peso della composizione dell'invenzione; preferibilmente può rappresentare da 10 a 70% in peso, più preferibilmente da 20 a 60% in peso e ancora più preferibilmente tra circa 40% e 55% in peso.

Le composizioni dell'invenzione possono inoltre comprendere una fase lipofila o componente lipofilo. Queste composizioni possono essere in grado di produrre emulsioni sotto forma di strutture colloidali, preferibilmente una microemulsione acquosa come una

micella, in seguito a miscelazione con un mezzo acquoso.

In un altro aspetto, la presente invenzione mette a disposizione una composizione farmaceutica spontaneamente disperdibile, preferibilmente sotto forma di un pre-concentrato di microemulsione, che contiene un antagonista della sostanza P costituito da una piperidina.

Ancora in un altro aspetto, la presente invenzione mette a disposizione una composizione farmaceutica spontaneamente disperdibile, preferibilmente sotto forma di un pre-concentrato di microemulsione, che contiene un antagonista della sostanza P costituito da una piperidina, per esempio il composto A, ed una sostanza-veicolo che comprende:

- 1) una fase idrofila,
- 2) una fase lipofila, e
- 3) un tensioattivo.

Tali composizioni dell'invenzione possono essere sotto forma di 'preconcentrati di microemulsione' del tipo che danno microemulsioni o/w (olio-in-acqua). In questa descrizione, un 'preconcentrato di microemulsione' viene definito come una composizione che forma spontaneamente una microemulsione in un mezzo acquoso, per esempio in acqua, per esempio in seguito a

diluizione nel rapporto 1:1 fino a 1:10, per esempio 1:10, oppure in succhi gastrici dopo somministrazione per via orale. In modo tipico, una 'microemulsione' è una dispersione colloidale, leggermente opaca, opalescente, non opaca, oppure sostanzialmente non opaca che si forma spontaneamente oppure in modo sostanzialmente spontaneo quando i suoi componenti vengono posti a contatto con un mezzo acquoso. Una microemulsione è termodinamicamente stabile e contiene particelle disperse aventi un diametro medio inferiore a circa 2000 Å. In generale, le microemulsioni comprendono goccioline oppure nanoparticelle liquide aventi un diametro medio inferiore a circa 1500 Å; tipicamente inferiore a 100 nm, in generale maggiore di 10 nm, e sono stabili per periodi superiori a 24 ore.

Naturalmente, tali composizioni dell'invenzione che comprendono una fase idrofila, una fase lipofila ed un tensioattivo per esempio prima della diluizione, possono essere costituite per esempio preferibilmente da un componente idrofilo, un componente lipofilo e da un tensioattivo sotto forma di un sistema essenzialmente a fase singola, per esempio una microemulsione w/o oppure un'altra composizione micellare.

Tali composizioni dell'invenzione che contengono

inoltre una fase acquosa, preferibilmente acqua, possono essere sotto forma di una microemulsione.

Il componente lipofilo, quando è presente, preferibilmente può essere caratterizzato da un basso valore HLB inferiore a 10, per esempio fino a 8, e può comprendere (i) trigliceridi di acidi grassi a media catena, (ii) mono-, di- e tri-gliceridi misti, (iii) oli vegetali etossilati transesterificati, (iv) miscele di mono- e di-gliceridi oppure mono- oppure di-gliceridi puri oppure sostanzialmente puri, (v) esteri di acidi grassi del sorbitano, (vi) esteri di acidi grassi con pentaeritritolo e simili, e (vii) altri componenti adatti come glicerol triacetato e simili. Alcuni di questi, per esempio i composti (iii) fino a (vii) presentano un comportamento tipo tensioattivo e possono venire denominati anche co-tensioattivi.

**(i)** Adatti trigliceridi di acidi grassi a media catena sono oli neutri, per esempio oli vegetali neutri, in particolare oli di noce di cocco frazionati particolari, per esempio quelli noti disponibili in commercio con i nomi commerciali Captex, Myritol, Capmul, Captex, Neobee e Mazol; Miglyol 812 essendo il più preferito. Miglyol 812 è un olio di noce di cocco frazionato che comprende trigliceridi

dell'acido caprilico-caprinico e che ha un peso molecolare di circa 520 dalton. La composizione degli acidi grassi è C<sub>6</sub> al massimo circa 3%, C<sub>8</sub> circa 50-65%, C<sub>10</sub> circa 30-45%, C<sub>12</sub> al massimo 5%; numero di acidità = circa 0,1; numero di saponificazione, da circa 330 fino a 345; numero di iodio = al massimo 1. Miglyol 812 è disponibile dalla Hüls company. Questi trigliceridi vengono descritti in Fiedler, loc. cit., vol., p., qui incorporato come riferimento.

(ii) Mono-, di-, tri-gliceridi misti, preferibilmente sono costituiti da miscele di mono-, di- e tri-gliceridi di acidi grassi C<sub>8</sub> fino a C<sub>10</sub> oppure C<sub>12-20</sub>, in particolare mono-, di- e tri-gliceridi di acidi grassi C<sub>16-18</sub> misti. Il componente costituito dall'acido grasso dei mono-, di- e tri-gliceridi misti può essere costituito da residui di acidi grassi saturi e non saturi. Preferibilmente, tuttavia, essi sono costituiti prevalentemente da residui di acidi grassi insaturi; in particolare residui di un acido grasso C<sub>18</sub> insaturo. Opportunamente, i mono-, di-, tri-gliceridi misti sono costituiti da almeno 60%, preferibilmente da almeno 75%, più preferibilmente da almeno 85% in peso di mono-, di- e tri-gliceridi di un acido grasso insaturo C<sub>18</sub> (per esempio acido lino-lenico, linoleico ed oleico). Opportunamente, i mo-

no-, di-, tri-gliceridi misti contengono meno di 20%, per esempio circa 15% oppure 10% in peso, oppure una quantità inferiore di mono-, di- e tri-gliceridi di un acido grasso saturo (per esempio acido palmitico e acido stearico). I mono-, di-, tri-gliceridi misti preferibilmente sono costituiti in modo prevalente da monogliceridi e digliceridi; per esempio i monogliceridi ed i digliceridi rappresentano almeno 50%, più preferibilmente almeno 70% riferito al peso totale della fase lipofila o componente lipofilo. Più preferibilmente, i monogliceridi ed i digliceridi costituiscono almeno 75% (per esempio circa 80% oppure 85% in peso) del componente lipofilo. Preferibilmente, i monogliceridi costituiscono da circa 25 fino a circa 50%, riferito al peso totale del componente lipofilo, dei mono-, di-, tri-gliceridi misti. Più preferibilmente sono presenti da circa 30 fino a circa 40% (per esempio da 35 a 40%) di monogliceridi. Preferibilmente, i digliceridi costituiscono da circa 30 fino a circa 60%, riferito al peso totale del componente lipofilo, dei mono-, di-, tri-gliceridi misti. Più preferibilmente sono presenti da circa 40 fino a circa 55% (per esempio da 48 fino a 50%) di digliceridi. I trigliceridi opportunamente costituiscono almeno 5% però una quantità inferiore a circa 25%, riferito al

peso totale del componente lipofilo, dei mono-, di- e tri-gliceridi misti. Più preferibilmente, è presente da circa 7,5 fino a circa 15% (per esempio da circa 9 fino a 12%) di trigliceridi. I mono-, di- e tri-gliceridi misti possono venire preparati mescolando i singoli mono-, di- oppure tri-gliceridi in opportune proporzioni relative. Opportunamente, tuttavia, essi sono costituiti da prodotti di transesterificazione di oli vegetali, per esempio olio di mandorle, olio di arachidi, olio di oliva, olio di peach, olio di palma oppure preferibilmente olio di mais, olio di girasole oppure olio di cartamo e più preferibilmente olio di mais, con glicerolo. Tali prodotti di transesterificazione in generale vengono ottenuti come descritto in GB 2 257 359 oppure in WO 94/09211, i contenuti dei quali vengono qui incorporati come riferimento. Preferibilmente, una parte del glicerolo viene dapprima rimossa ottenendo 'una miscela sostanzialmente priva di glicerolo' quando si devono preparare capsule di gelatina morbida. I prodotti di transesterificazione purificati di olio di mais e glicerolo forniscono monogliceridi, digliceridi e trigliceridi misti particolarmente adatti, qui di seguito denominati 'olio raffinato' e vengono prodotti secondo la descrizione di GB 2 257 359 oppure WO

94/09211.

(iii) Il componente lipofilo può in alternativa comprendere per esempio un olio farmaceuticamente accettabile, preferibilmente con un componente non saturo come un olio vegetale oppure un olio di pesce. Il componente lipofilo può comprendere adatti oli vegetali etossilati, transesterificati come quelli ottenuti facendo reagire diversi oli vegetali naturali (per esempio olio di mais, olio di gheriglio, olio di mandorle, olio di arachidi, olio di oliva, olio di soia, olio di girasole, olio di cartamo e olio di palma oppure loro miscele) con polietilene glicoli, che hanno un peso molecolare medio compreso tra 200 e 800, in presenza di un opportuno catalizzatore. Questi procedimenti sono noti ed un esempio di questi viene descritto nel brevetto US 3 288 824. Si preferisce in particolare olio di mais etossilato, transesterificato. Oli vegetali etossilati transesterificati sono noti e sono disponibili in commercio sotto il nome commerciale LABRAFIL (H. Fiedler, loc. cit., vol. 2, pagina 707, qui incorporato come riferimento. Esempi sono LABRAFIL M 2125 CS (ottenuto da olio di mais ed avente un numero di acidità inferiore a circa 2, un numero di saponificazione di 155 fino a 175, un valore HLB di 3-4 ed un numero di iodio di 90 fino a



110) e LABRAFIL M 1944 CS (ottenuto da olio di gheriglio e avente un numero di acidità di circa 2, un numero di saponificazione di 145 fino a 175 ed un numero di iodio di 60 fino a 90). Si può anche usare LABRAFIL M 2130 CS (che è un prodotto di transesterificazione di un C<sub>12-18</sub> gliceride e di polietilen glicole, e che ha un punto di fusione di circa 35 fino a 40°C, un numero di acidità inferiore a circa 2, un numero di saponificazione compreso tra 185 e 200 ed un numero di iodio inferiore a circa 3). L'olio vegetale etossilato transesterificato preferito è LABRAFIL M 2125 CS che può venire ottenuto per esempio da Gattefossé, Saint-Priest Cedex, Francia.

**(iv)** Mono-, di- e mono/di-gliceridi per esempio mono-, di- e tri-gliceridi di acidi grassi C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> adatti comprendono Capmul MCM, Akoline MCM (dalla the Karlshamns company), Imwitor 308 e Imwitor 988 (della the Contesio company), che hanno un valore HLB di circa 3,8 e in modo particolare, i prodotti di esterificazione dell'acido caprilico oppure dell'acido caprinico con glicerolo. Prodotti preferiti di questa classe sono per esempio quelli che comprendono oppure sono costituiti essenzialmente da mono- e di-gliceridi degli acidi caprilico/caprinico, per esempio C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> mono-, e di-gliceridi aventi da 6 a 10 moli

% di gruppi di poliossietilene, per esempio Softigen 767 (disponibile dalla Contensio Chemicals). Monogliceridi, per esempio glicerol monooleato, glicerol monopalmitato e glicerol monostearato per esempio sono noti e disponibili in commercio sotto i nomi commerciali Myvatex, Myvaplex, e Myverol (Fiedler, loc. cit., 2, pg. 1044, qui incorporato come riferimento) e monogliceridi acetilati, per esempio mono- e diacetilati, per esempio sono noti sotto il nome commerciale Myvacet (Fiedler, loc. cit., 2, pg. 1043, qui incorporato come riferimento). Il più preferito è Capmul MCM.

(v) Esteri di acidi grassi del sorbitano, per esempio del tipo noto e disponibile in commercio sotto il nome commerciale Span, che comprendono per esempio sorbitan-monolauril estere (HLB 8,6), sorbitan monopalmitil estere (HLB 6,7), sorbitan monostearil estere (HLB 4,7), sorbitan tristearil estere (HLB 2,1), sorbitan monooleil estere (HLB 4,3) e sorbitano trioileil estere (HLB 1,8) (Fiedler, loc. cit., 2, pg. 1430, qui incorporato come riferimento).

(vi) Esteri di acidi grassi del pentaeritritolo e polialchilen glicol eteri e polialchilen glicol eteri, per esempio pentaeritrite-dioleato, -distearato, -monolaurato, -poliglicol etere, e -monostearato e anche

esteri di acidi grassi della pentaeritrite (Fiedler, loc. cit., 2, pg. 1158-1160, qui incorporato come riferimento).

**(vii)** Altri componenti adatti comprendono glicerol triacetato oppure (1,2,3)-triacetina (Fiedler, loc. cit., 2, pg. 1580, incorporato qui come riferimento); e steroli e loro derivati.

Quando è presente, il componente lipofilo può costituire da 5 a 85% in peso della composizione dell'invenzione, per esempio da 10 a 85%; preferibilmente da 15 a 70% in peso, più preferibilmente da circa 20 fino a circa 50% in peso. Preferibilmente, la proporzione relativa tra componente idrofilo (componenti idrofili), componente lipofilo (componenti lipofili) e il tensioattivo (i tensioattivi) è compresa entro la regione della 'microemulsione' su un grafico standard a tre parametri.

I richiedenti della presente invenzione prendono in considerazione inoltre composizioni dell'invenzione sotto forma di un preconcentrato di microemulsione che può essere privo di olio di pesce raffinato e/o di etanolo e/o di olio vegetale etossilato transesterificato.

La composizione dell'invenzione, inoltre può comprendere additivi oppure ingredienti, per esempio

antiossidanti (come ascorbil palmitato, butil idrossi anilolo (BHA), butil idrossi toluene (BHT) e tocoferoli), agenti antimicrobici, inibitori di enzimi, stabilizzanti e/o agenti di conservazione. Questi additivi oppure questi ingredienti possono costituire da circa 0,05 fino a 5%, preferibilmente da 0,05 fino a 1% in peso sul peso totale della composizione dell'invenzione. Le composizioni dell'invenzione possono anche contenere sostanze dolcificanti oppure aromatizzanti in una quantità che arriva fino a circa 2,5 oppure 5% in peso riferito al peso totale della composizione dell'invenzione.

In un altro aspetto, l'invenzione mette a disposizione un procedimento per la produzione di una composizione dell'invenzione, il quale procedimento consiste nel trasformare in una miscela intima l'agente attivo e (1) il componente idrofilo, (2) il tensioattivo ed eventualmente (3) il componente lipofilo.

Quando è necessario, le composizioni dell'invenzione preferibilmente vengono sottoposte a lavorazione in modo da ottenere una forma di dosaggio unitario, per esempio introducendole in involucri di capsule somministrabile per via orale. Gli involucri di capsule possono essere involucri di capsule di gelatina morbida oppure rigida. Quando la composizione

è nella forma di dosaggio unitario, ciascun dosaggio unitario opportunamente conterrà da 0,1 fino a 100 mg di agente attivo, per esempio 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg oppure 50 mg, preferibilmente una quantità compresa tra 10 e 100 mg della sostanza attiva, più preferibilmente compresa tra 10 e 50 mg per esempio 15, 20, 25 oppure 50 mg, più preferibilmente tra 5 e 20 mg, nel modo più preferibile 5 oppure 10 mg. Tali forme di dosaggio unitario sono adatte per la somministrazione da una volta fino a 5 volte al giorno, a seconda del particolare scopo della terapia, a seconda della fase della terapia e di condizioni simili. Tuttavia, se si desidera, le composizioni possono essere sotto forma di una soluzione da bere e possono contenere acqua oppure qualsiasi altro sistema acquoso, per esempio succo di frutta, latte e simili, in modo da ottenere per esempio sistemi colloidali adatti da bere, per esempio con una diluizione compresa tra circa 1:10 e circa 1:100.

Le composizioni dell'invenzione, per esempio quelle riportate negli esempi qui di seguito, possono presentare buone caratteristiche di stabilità come viene indicato da prove di stabilità standard, per esempio avendo una stabilità in magazzino che arriva fino a uno, due oppure tre anni e anche per un perio-

do di tempo più lungo. Le composizioni di questa invenzione sotto forma di precursori micellari producono micelle acquose stabili, per esempio per un periodo che arriva fino ad un giorno oppure per un periodo più lungo. Un gruppo delle composizioni dell'invenzione possono avere una stabilità elevata per cui sono in grado, in seguito ad aggiunta di acqua, di fornire microemulsioni acquose aventi un diametro medio delle particelle  $<2.000 \text{ \AA}$  (200 nm), per esempio  $<1.500 \text{ \AA}$  (150 nm).

Le composizioni dell'invenzione presentano proprietà particolarmente vantaggiose quando vengono somministrate per via orale; per esempio per quel che riguarda la consistenza e l'elevato livello di biodisponibilità determinato in prove di biodisponibilità standard. Queste prove vengono effettuate in animali, per esempio ratti oppure cani, oppure in volontari sani adottando metodi cromatografici, per esempio HPLC, oppure impiegando un kit monoclonale specifico oppure non specifico per determinare il livello dell'agente attivo nel sangue. Per esempio, la composizione dell'esempio 5 somministrata per via orale a cani può dare valori  $C_{\max}$  sorprendentemente elevati come viene messo in evidenza mediante saggio ELISA impiegando un anticorpo monoclonale specifico.

I parametri farmacocinetici per esempio assorbimento e livelli del sangue sono anch'essi sorprendentemente più prevedibili e si possono eliminare oppure ridurre problemi relativi ad una somministrazione con assorbimento irregolare. Inoltre, le composizioni sono efficaci con sostanze tensioattive, per esempio sali biliari, che sono presenti nel tratto gastro-intestinale. Ossia, le composizioni possono essere completamente disperdibili in sistemi acquosi che comprendono tali tensioattivi naturali e così possono essere in grado di fornire sistemi di microemulsione oppure sistemi micellari acquosi in situ che sono stabili e non presentano precipitazione della sostanza attiva oppure altra disgregazione di una struttura in particelle fini. La funzione delle composizioni in seguito a somministrazione orale, può rimanere sostanzialmente indipendente e/o non viene compromessa dalla presenza relativa oppure dall'assenza relativa di sali biliari in corrispondenza di qualsiasi particolare momento oppure per un qualsiasi determinato individuo. Inoltre, si è trovato che le composizioni di questa invenzione possono fare diminuire la variabilità nella risposta alla dose tra i diversi pazienti e nello stesso paziente.

L'utilità delle composizioni dell'invenzione può

venire osservata in prove cliniche standard, per esempio in indicazioni note dell'agente attivo in dosaggi che danno i livelli ematici terapeuticamente efficaci di agente attivo. Qualsiasi biodisponibilità aumentata delle composizioni dell'invenzione può venire osservata in prove su animali standard e in prove cliniche. Per esempio, l'utilità delle composizioni dell'invenzione nel trattamento della fobia sociale può venire determinata per esempio somministrando queste composizioni a soggetti che hanno una diagnosi DSM-III-R primaria di fobia sociale, per esempio diagnosticata utilizzando il colloquio clinico strutturato per DSM-III-R (Structured Clinical Interview per DSM-III-R), per esempio in una prova clinica aperta di 12 settimane. Il trattamento inizia per esempio usando 10 mg di una sostanza attiva giornalmente e può venire aumentato a seconda della risposta clinica e a seconda degli effetti laterali. I pazienti completano le loro misure di auto-relazione su una linea di base e per esempio in corrispondenza delle settimane 4, 8 e 12. Queste misure comprendono la paura di una graduatoria di valutazione negativa, una graduatoria di fuga dal sociale e di tensione, il questionario su riflessioni di ansietà sociale, il questionario della paura, l'inventario dell'ansietà della



caratteristica di stato, l'inventario della depressione Beck, la auto-relazione della graduatoria di regolazione sociale e la graduatoria di disabilità di Sheehan. I pazienti che rispondono per esempio alla fine del trattamento sulla impressione globale clinica cambiano definendosi migliorati moderatamente oppure marcatamente.

La dose dell'agente attivo nella composizione dell'invenzione è del medesimo ordine o arriva fino a metà rispetto alla dose usata nelle composizioni note contenenti la sostanza attiva. Le composizioni della invenzione presentano una attività in corrispondenza di concentrazioni comprese tra circa 0,1 mg e circa 40 mg/giorno di sostanza attiva, preferibilmente in concentrazioni comprese tra circa 0,1 mg e circa 20 mg/giorno, per esempio nel modo più preferibile comprese tra circa 0,1 e circa 1 mg/giorno di sostanza attiva per le malattie respiratorie e in concentrazioni comprese tra circa 5 e circa 10 mg/giorno di sostanza attiva per le indicazioni del sistema nervoso centrale per un mammifero di 75 chilogrammi.

Le composizioni dell'invenzione sono particolarmente utili per il trattamento e la prevenzione delle condizioni descritte in EP 0532456B1 e in EP 0707006 A2, i contenuti dei quali sono incorporati qui come

riferimento, le quali condizioni comprendono il trattamento e la prevenzione di disturbi del sistema nervoso centrale, che comprendono depressione, distimia, fobia sociale, disturbo da panico ed emesi. Le composizioni dell'invenzione sono utili inoltre per il trattamento di malattie respiratorie per esempio asma e bronchite cronica. Per queste indicazioni, l'opportuno dosaggio naturalmente dipenderà per esempio dalle particolari composizioni dell'invenzione impiegate, dall'ospite, dalla via di somministrazione e dalla natura e dalla gravità delle condizioni che vengono trattate.

Una dose tipica per il composto A è compresa tra 0,1 e 1 mg/giorno per asma e bronchite cronica e tra 5 e 10 mg/giorno di sostanza attiva per depressione e fobia sociale per un mammifero di 75 chilogrammi, per la forma di somministrazione dell'esempio 5.

Così, in un altro aspetto, la presente invenzione mette a disposizione un metodo per il trattamento di un soggetto che soffre di un disturbo trattabile con un antagonista della sostanza P costituito da piperidine che consiste nel somministrare una quantità efficace dal punto di vista terapeutico di una composizione farmaceutica dell'invenzione ad un soggetto

che si trova nella necessità di tale trattamento.

### Esempi

Di seguito viene riportata una descrizione a scopo esemplificativo soltanto di composizioni dell'invenzione. A meno che non venga altrimenti indicato, i componenti vengono indicati in % in peso, riferito a ciascuna composizione. I diametri medi delle particelle vengono misurati a 20°C impiegando un Malvern Zetasizer.

Tutti gli ingredienti degli esempi vengono riportati in mg/capsula.



	Es. 1a <sup>1</sup>	Es. 1b <sup>1</sup>	Es. 2 <sup>2</sup>	Es. 3 <sup>2</sup>	Es. 4 <sup>2</sup>	Es. 5 <sup>2</sup>	E. 6 <sup>2</sup>	Es. 7 <sup>2</sup>	Es. 8 <sup>2</sup>
3) Componente lipofilo-co-tensioattivo									
Labrafil 2125			90,0	90,0					
Gliceridi degli acidi caprilico/caprinico (Capmul MCM)						170,0	218,5		
Propitenglicol monocaprilato								133,0	136,0
Miglyol 812									
Olio di mais raffinato <sup>3</sup>	185,0	185,0	90,0						
4) Co-componente idrofilo									
Etanolo assoluto	52,0	52,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Additivo									
DL-alfa tocoferolo	0,5	0,5							
TOTALE	504,0?	500,0	500,0	504,0?	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0
Diametro medio delle particelle (nm)	80-90	80-90	20-30	135-145	25-35	--	--	--	--

<sup>1</sup> Il composto A viene sciolto nel componente (1) sotto agitazione a temperatura ambiente e alla soluzione ottenuta ancora sotto agitazione si aggiungono i componenti (2) e (3). Porzioni da 0,5 ml della miscela ottenuta vengono introdotte in capsule di gelatina rigida di dimensione 1 e vengono sigillate, per esempio utilizzando la tecnica Quali-Seal, oppure in capsule di gelatina morbida. In un'altra forma di realizzazione degli esempi 1a e 1b, il composto A viene disperso in una miscela dei componenti 1(, 2) e 3), e viene combinato con il componente 4).

<sup>2</sup> La sostanza-veicolo viene preparata mescolando i componenti tra di loro. Il composto A viene quindi sciolto nella sostanza-veicolo sotto agitazione.

<sup>3</sup> Olio raffinato = 'olio di mais transesterificato con glicerolo raffinato', sostanzialmente privo di glicerolo come descritto in GB 2 257 359 e in WO 94/09211.

Non si osserva separazione di fasi o precipitazione per una qualsiasi delle composizioni da 1 a 8 di cui sopra che rimangono limpide per 4 ore.

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

### *RIVENDICAZIONI*

1. Una composizione farmaceutica spontaneamente disperdibile che contiene un antagonista della sostanza P costituito da piperidine.

2. Una composizione farmaceutica spontaneamente disperdibile che contiene un antagonista della sostanza P costituito da una piperidina ed una sostanza-veicolo che comprende

- 1) un componente idrofilo, e
- 2) un tensioattivo.

3. Una composizione come rivendicata nella rivendicazione 1 oppure 2 adatta per una somministrazione orale.

4. Una composizione come rivendicata in una qualsiasi precedente rivendicazione, che contiene un componente lipofilo.

5. Una composizione farmaceutica che contiene (2R,4S)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)-benzoi1)-2-(4-clorobenzil)-4-piperidinil)-chinolin-4-carbossammide come sostanza attiva e una sostanza veicolo che comprende

- 1) una fase idrofila,
- 2) una fase lipofila, e
- 3) un tensioattivo.

6. Una composizione farmaceutica secondo una

qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, che contiene (2R,4S)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)-benzoil)-2-(4-clorobenzil)-4-piperidinil)-chinolin-4-carbossammide.

7. Una composizione come rivendicata in una qualsiasi precedente rivendicazione, sotto forma di un pre-concentrato di microemulsione.

8. Una composizione come rivendicata in una qualsiasi precedente rivendicazione, in cui il componente idrofilo è costituito da trietil citrato oppure propilen glicol, in cui il tensioattivo è costituito da un prodotto di reazione di un olio di ricino naturale oppure idrogenato con etilen ossido oppure un estere di un acido grasso del poliossietilene, e in cui il componente lipofilo è costituito da un olio vegetale etossilato transesterificato, da un mono-, di- e/o tri-gliceride di un acido grasso C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, da un trigliceride di un acido grasso a media catena oppure da olio di mais transesterificato con glicerolo, raffinato.

9. Una composizione farmaceutica spontaneamente disperdibile che comprende circa 0,05 fino a circa 20% in peso di (2R,4S)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)-benzoil)-2-(4-clorobenzil)-4-piperidinil)-chinolin-4-carbossammide, da circa 5 fino a circa 50% in peso di un componente idrofilo, da circa 5 fino a circa 80%



in peso di un tensioattivo ed eventualmente da circa 5 a circa 85% in peso di un componente lipofilo, tutti i pesi essendo basati sulla composizione totale.

10. Una composizione come rivendicata in una qualsiasi precedente rivendicazione sotto forma di una microemulsione.

11. Una composizione secondo una qualsiasi precedente rivendicazione, in una forma di dosaggio unitario.

12. Una composizione secondo la rivendicazione 11, in una forma incapsulata in capsule di gelatina morbida oppure rigida.

13. Un metodo per il trattamento di un soggetto che soffre di un disturbo trattabile con un antagonista della sostanza P costituito da una piperidina che consiste nel somministrare una quantità efficace dal punto di vista terapeutico di una composizione farmaceutica come rivendicata in una qualsiasi precedente rivendicazione ad un soggetto che si trova nella necessità di un tale trattamento.

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

I MANDATARI

(firma)

(per sé e per gli altri)

C/rb/1329

