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

| | |
|---|---|
| **DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO** | **102019000007326** |
| **Data Deposito** | **27/05/2019** |
| **Data Pubblicazione** | **27/11/2020** |

Classifiche IPC

| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
|---|---|---|---|---|
| A | 61 | P | 19 | 02 |

| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
|---|---|---|---|---|
| A | 61 | K | 31 | 201 |

| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
|---|---|---|---|---|
| A | 61 | K | 31 | 231 |

| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
|---|---|---|---|---|
| A | 61 | P | 17 | 06 |

| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
|---|---|---|---|---|
| A | 61 | P | 1 | 02 |

| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
|---|---|---|---|---|
| A | 61 | K | 9 | 06 |

Titolo

Composizioni comprendenti acidi grassi cetilati e loro uso nel trattamento di artriti e stati infiammatori articolari

**DESCRIZIONE dell'invenzione avente per titolo:**
**"COMPOSIZIONI COMPRENDENTI ACIDI GRASSI CETILATI E LORO USO NEL TRATTAMENTO DI ARTRITI E STATI INFIAMMATORI ARTICOLARI"**

| | |
|---|---|
| **A nome:** | **ALESCO S.R.L. 50%; PHARMANUTRA S.P.A. 50%** |
| **Di nazionalità:** | **Italiana** |
| **Con domicilio in:** | **Via delle Lenze 216/B - 56122 Pisa, Italia** |
| **Inventori designati:** | **Andrea LACORTE, Germano TARANTINO, Elisa BRILLI** |

******

La presente invenzione ha come oggetto una composizione comprendente una miscela che comprende o, alternativamente, consiste di almeno un cetilato di acido grasso o una miscela di cetilati di acidi grassi e un antiossidante in ridotta percentuale in peso, detta composizione essendo per uso in metodi di trattamento di artriti e di dolori articolari e muscolo-scheletrici di natura infiammatoria. Inoltre, la presente invenzione ha come oggetto una composizione comprendente una miscela che comprende, o alternativamente, consiste di almeno un cetilato di acido grasso o una miscela di cetilati di acidi grassi e, opzionalmente, un antiossidante, detta composizione essendo per uso in metodi di trattamento di protezione della mucosa gastrica e di regolazione dei livelli di glicemia. Infine, la presente invenzione ha

come oggetto un procedimento per la preparazione di detto almeno un cetilato di acido grasso o miscela di cetilati di acidi grassi e per la preparazione delle composizioni comprendenti detto/i cetilati di acidi grassi e detto antiossidante.

Composizioni comprendenti miscele di cetilati di acidi grassi e il loro uso nel trattamento di artriti e infiammazioni articolari sono note nell'arte. Ad esempio, i documenti brevettuali WO2004/084829 A2 e WO2017/029580 A1 descrivono composizioni comprendenti cetilati di acidi grassi e, opzionalmente, miscele di tocofenoli quali antiossidanti in una % in peso compresa da 1% a 5%, rispetto ai pesi totali delle composizioni.

Il problema tecnico che la presente invenzione affronta e risolve è quello di fornire composizioni comprendenti cetilati di acidi grassi migliorative rispetto alle composizioni note, che siano efficaci nel trattamento sia di artriti e disturbi articolari e muscolo-scheletrici di natura infiammatoria sia di protezione della mucosa gastrica e di regolazione dei livelli di glicemia, prive di effetti collaterali, ben tollerate, stabili nel tempo rispetto all'azione degli agenti ossidanti e, inoltre, economicamente vantaggiose da produrre.

Per superare detti problemi tecnici, la presente invenzione fornisce composizioni (composizioni farmaceutiche, composizioni per dispositivi medici,

*novel food*, integratori alimentari o composizioni cosmetiche, in breve: composizioni dell'invenzione) comprendenti almeno un acido grasso cetilato o una miscela di acidi grassi cetilati e, opzionalmente, almeno un antiossidante.

La presenza dell'antiossidante rende le composizioni dell'invenzione stabili nel tempo, in quanto il titolo del principio attivo (acidi grassi cetilati) resta pressoché inalterato nel tempo preservando gli acidi grassi cetilati dall'azione degli agenti ossidanti. Conseguentemente, la presenza dell'antiossidante rende le composizioni dell'invenzione vantaggiose rispetto a efficacia, trasporto, stoccaggio e tempo e modalità di conservazione dal momento di prima apertura della confezione contenente la composizione dell'invenzione.

Inoltre, la presenza dell'antiossidante in una % in peso minore rispetto alle composizioni a base di cetilati di acidi grassi dell'arte nota rende la composizione dell'invenzione economicamente vantaggiosa da produrre in larga scala (i.e. impiego di minore quantità di antiossidante) e altamente tollerata, ad esempio anche quando somministrata a soggetti pediatrici.

Dette composizioni dell'invenzione sono in grado di trattare in maniera efficace e rapida sintomi o disturbi di tipo articolare e/o muscolare quali le patologie, sintomi o disturbi elencati da (i) a (vi) nel seguito della presente descrizione.

Inoltre, dette composizioni dell'invenzione sono in grado (i.i) di proteggere la mucosa gastrica, (i.ii) di trattare il diabete e (i.iii) di trattare patologie e/o disturbi diversi dal diabete derivanti o connessi a alti livelli di glicemia.

Infine, la presente invenzione fornisce un primo procedimento per la preparazione di detto almeno un cetilato di acido grasso o miscela di cetilati di acidi grassi e un secondo procedimento per la preparazione di dette composizioni dell'invenzione comprendenti detto almeno un cetilato di acido grasso o miscela di cetilati di acidi grassi (prodotte mediante detto primo procedimento) e l'antiossidante.

Detti procedimenti sono di facile applicazione ed economicamente vantaggiosi.

Inoltre, detto primo procedimento, mediante l'applicazione combinata di un flusso di gas inerte per tutta la durata della fase di formazione degli esteri e di un programma di vuoto nella camera del reattore solo nell'ultima parte della fase di formazione di detto estere, permette vantaggiosamente una completa conversione degli acidi e un'ottima resa di produzione degli esteri in condizioni operative semplici ed economiche.

Infine, detto primo procedimento garantisce la produzione di cetilati di acidi grassi fondamentalmente privi di tracce di catalizzatore e, quindi, sicuri per

la salute e ben tollerati dai soggetti a cui sono somministrati.

Questi scopi, e altri ancora che risulteranno chiari dalla descrizione dettagliata che segue, sono raggiunti dalle composizioni, dalle miscele e dai procedimenti della presente invenzione grazie alle caratteristiche tecniche rivendicate nelle unite rivendicazioni.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

A seguito di una intensa attività di ricerca, la Richiedente ha messo a punto composizioni innovative, loro usi in metodi di trattamento sia terapeutici sia non-terapeutici e procedimenti per la loro preparazione, come riportato in dettaglio nella presente descrizione.

Le Figure 1, 2 e 3 riportano un impianto per la realizzazione del primo procedimento di preparazione di (a) almeno un cetilato di un acido grasso o una miscela di cetilati di acidi grassi.

Forma oggetto della presente invenzione una composizione (in breve, composizione dell'invenzione) comprendente (I) e, opzionalmente, (II), in cui:
(I) è una miscela (in breve, miscela dell'invenzione) comprendente o, alternativamente, consistente di:

(a) almeno un cetilato di un acido grasso (o una miscela di cetilati di acidi grassi), in cui detto acido grasso ha un numero di carboni compreso nell'intervallo

da C6 a C21, preferibilmente da C8 a C18, più preferibilmente da C14 a C18, e può essere saturo o insaturo, e, opzionalmente,

(b) almeno un antiossidante in una % in peso compresa da 0.001% a 0,5% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 0.005% a 0.1%, più preferibilmente da 0.01% a 0.08%; e

(II) è almeno un additivo e/o eccipiente di grado farmaceutico o alimentare.

La composizione dell'invenzione può essere una composizione farmaceutica, una composizione per dispositivo medico, un *novel food* (alimento) o un integratore o una composizione cosmetica.

In una forma preferita, la composizione dell'invenzione comprende la (I) miscela che comprende o, alternativamente, consiste di:

detto (a) almeno un cetilato di un acido grasso (o una miscela di cetilati di acidi grassi), in cui l'acido grasso è C6-C21, C8-C18 o C14-C18 ed è saturo o insaturo, e

detto (b) almeno un antiossidante, in 0.001%-0,5% o 0.005%-0.1% o 0.01%-0.08% in peso rispetto al peso totale della composizione.

Detta (a) almeno un cetilato di un acido grasso (o una miscela di cetilati di acidi grassi) è un acido grasso esterificato con alcol cetilico (1-esadecanolo, $CH_3(CH_2)_{15}OH$).

Preferibilmente, l'acido grasso di (a) almeno un cetilato di acido grasso è scelto dal gruppo che comprende o, alternativamente, consiste di: acido laurico, acido miristico, acido palmitico, acido palmitoleico, acido stearico, acido oleico, acido linoleico, acido eicosanoico, e loro miscele; più preferibilmente detto (a) comprende, o alternativamente, consiste di una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico.

In una forma di realizzazione, detto (a) comprende una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico con la condizione che detta (a) non comprende il cetilato di acido miristoleico, in particolare quando la composizione dell'invenzione è per uso in metodi di trattamento di artriti e di dolori articolari e muscolo-scheletrici di natura infiammatoria.

In un'ulteriore forma di realizzazione, detto (a) comprende una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico che può comprendere anche il cetilato di acido miristoleico, in particolare quando la composizione dell'invenzione è per uso in metodi di trattamento di protezione della mucosa gastrica e di regolazione dei livelli di glicemia.

L'acido miristico è l'acido tetradecanoico ($CH_3(CH_2)_{12}COOH$), un acido grasso saturo a 14 atomi di carbonio presente nei derivati del latte (burro, panna e

formaggi), olio di cocco, olio di semi di palma e in alcune spezie (noce moscata). L'acido miristico impiegato nella presente invenzione può essere, per esempio, scelto tra quelli al 99% CAS 544-63-8 (EINECS 208-875-2) avente una composizione % (GLC): acido laurico C12:0 inferiore o uguale a 1; acido miristico C14:0 maggiore o uguale a 99%; acido palmitico C16:0 minore o uguale a 1.

L'acido oleico è l'acido cis-9-ottadecenoico ($CH_3(CH_2)_7CHCH(CH_2)_7COOH$), un acido carbossilico monoinsaturo a 18 atomi di carbonio ed è il costituente più abbondante della maggioranza degli oli vegetali.
L'acido oleico impiegato nella presente invenzione può essere, per esempio, scelto tra quelli aventi almeno il 78% in acido oleico CAS 112-80-1 (EINECS 204-007-1) con una composizione % (GLC) ad esempio: [acido laurico + acido miristico] C12:0+C14:0 inferiore o uguale a 0,5; acido oleico C18:1 maggiore o uguale a 78%; acido linoleico C18:2 minore o uguale a 15 e altri C18:3 minore o uguale a 1.

L'alcool cetilico (1-esadecanolo) impiegato nella presente invenzione può essere, per esempio, scelto tra quelli aventi CAS 36653-82-4 (EINECS 253-149-0).

Vantaggiosamente, quando detto (a) comprende o consiste di una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, il rapporto in moli tra il cetilato di acido miristico e il cetilato di acido oleico è compreso

tra 4:1 e 1:1, preferibilmente è compreso tra 3:1 e 1,5:1, più preferibilmente è (2,0±0,2):1.

In una forma preferita, la composizione dell'invenzione comprende la (I) miscela che comprende o, alternativamente, consiste di:

(a) una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, preferibilmente in rapporto in moli 4:1-1:1 o 3:1-1,5:1 o preferibilmente (2,0 ± 0,2):1, e

(b) almeno un antiossidante, in 0.001%-0,5% in peso o 0.005%-0.1% o preferibilmente 0.01%-0.08%, rispetto al peso totale della composizione.

L'antiossidante compreso nella composizione dell'invenzione insieme a (a) e, opzionalmente, a (c) può essere qualunque antiossidante ritenuto dal tecnico esperto del ramo adatto all'utilizzo in composizioni farmaceutiche, composizioni per dispositivi medici, *novel foods* (alimenti), integratori o composizioni cosmetiche per gli scopi riportati nella presente descrizione.

Gli antiossidanti sono spesso aggiunti a cibi che contengano in prevalenza grassi, per ritardare lo sviluppo dell'irrancidimento che si avvia in presenza di ossigeno. Tra gli antiossidanti naturali si enumerano i flavonoidi, i polifenoli, l'acido ascorbico (vitamina C) e i tocoferoli (vitamina E). Gli antiossidanti di sintesi includono il butilidrossianisolo (BHA), il butilidrossitoluene (BHT) e l'etossichinolina.

Preferibilmente, detto (b) almeno un antiossidante è scelto nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di: terz-butil-idroquinone (TBHQ), Aperoxid® TLA (come definito nella presente invenzione), una miscela di tocoferoli, un estratto naturale di rosmarino e loro miscele; più preferibilmente (b) è terz-butil-idroquinone (TBHQ).

Terz-butil-idroquinone (TBHQ o butilidrochinone terziario) è impiegato nell'industria alimentare come conservante per gli oli vegetali insaturi e molti grassi animali commestibili. Il TBHQ è autorizzato come additivo alimentare nell'Unione Europea con una dose giornaliera accettabile (DGA) di 0,7 mg/kg di peso corporeo ed è identificato con il codice E319.

Aperoxid® TLA (marchio registrato) è il nome commerciale di un antiossidante efficace per contrastare il fenomeno dell'irrancidimento dei grassi, utilizzato ad esempio in campo cosmetico. Aperoxid® TLA è una miscela comprende tocoferolo ((±)-α-tocoferolo) 10 - 15 %, lecitina > 50 %, ascorbil palmitate 8 - 10 % (un estere formato da acido ascorbico e acido palmitico che crea una forma liposolubile di vitamina C) e acido citrico < 1 % (NOME INCI: lecithin, tocopherol ((±)-α-tocopherol), ascorbyl palmitate, citric acid; NUMERO CAS: 8002-43-5, 10191-41-0, 137-66-6, 77-92-9).
In una forma di realizzazione preferita, la composizione dell'invenzione comprende la (I) miscela che comprende o, alternativamente, consiste di:

detto (a) almeno un cetilato di un acido grasso (o una miscela di cetilati di acidi grassi), in cui l'acido grasso è C6-C21, C8-C18 o C14-C18 ed è saturo o insaturo, e

(b) terz-butil-idroquinone (TBHQ), in 0.001%-0,5% o 0.005%-0.1% o 0.01%-0.08% in peso rispetto al peso totale della composizione.

In una forma preferita, la composizione dell'invenzione comprende la (I) miscela che comprende o, alternativamente, consiste di:

(a) una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, preferibilmente in rapporto in moli 4:1-1:1 o 3:1-1,5:1 o (2,0 ± 0,2):1, e

(b) terz-butil-idroquinone (TBHQ), in 0.001%-0,5% o 0.005%-0.1% o 0.01%-0.08% in peso rispetto al peso totale della composizione.

In una forma maggiormente preferita, la composizione dell'invenzione comprende la (I) miscela che comprende o, alternativamente, consiste di:

(a) una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico in rapporto in moli 3:1-1,5:1, preferibilmente (2,0±0,2):1, e

(b) terz-butil-idroquinone (TBHQ) in 0.01%-0.08% in peso rispetto al peso totale della composizione.

In una ulteriore forma di realizzazione, la (I) miscela dell'invenzione comprende, oltre a (a) e, opzionalmente, (b), inoltre (c) un olio vegetale.

Preferibilmente detto (c) olio vegetale è scelto nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di olio di oliva, olio di girasole ad alto contenuto di acido oleico, qualunque olio vegetale ad alto contenuto di acido oleico e loro miscele. Vantaggiosamente, (c) è olio di oliva.

In una forma di realizzazione preferita, la (I) miscela dell'invenzione comprende o, alternativamente, consiste di:

detto (a) almeno un cetilato di un acido grasso (o una miscela di cetilati di acidi grassi), preferibilmente una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, in una % in peso compresa da 50% a 90% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 60% a 85%, più preferibilmente da 70% a 80%;

- detto (b) almeno un antiossidante, preferibilmente terz-butil-idroquinone (TBHQ), in una % in peso compresa da 0.001% a 0,5% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 0.005% a 0.1%, più preferibilmente da 0.01% a 0.08%; e

-detto (c) olio vegetale, preferibilmente olio di oliva, in una % in peso compresa da 9,5% a 50% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 14,5% a 40%, più preferibilmente da 19,5% a 30%.

In una forma preferita, la (I) miscela dell'invenzione comprende o, alternativamente, consiste di:

(a) comprendente o consistente di una miscela di

cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico in rapporto in moli 4:1-1:1 o 3:1-1,5:1, preferibilmente (2,0±0,2):1; preferibilmente in una % in peso compresa da 60% a 85% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 70% a 80%;

- (b) terz-butil-idroquinone (TBHQ) in una % in peso compresa da 0.005% a 0.1% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 0.01% a 0.08%; e
- (c) olio di oliva in una % in peso compresa da 14,5% a 40% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 19,5% a 30%.

In una forma maggiormente preferita, la (I) miscela dell'invenzione comprende o, alternativamente, consiste di:

(a) comprendente o consistente di una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico in rapporto in moli (2,0±0,2):1 e in una % in peso compresa da 70% a 80%;

- (b) terz-butil-idroquinone (TBHQ) in una % in peso compresa da 0.01% a 0.08% rispetto al peso totale della composizione; e
- (c) olio di oliva in una % in peso compresa da 19,5% a 30% rispetto al peso totale della composizione.

Formano oggetto della presente invenzione le composizioni dell'invenzione riportate nella presente descrizione comprendenti: (I) la miscela dell'invenzione, comprendente o consistente di (a) e (b) e, opzionalmente, (c) (come sopra definiti), e,

opzionalmente, (II) almeno un additivo e/o eccipiente di grado farmaceutico o alimentare, essendo dette composizioni per uso come medicamento quando somministrate ad un soggetto in stato di bisogno.

Formano oggetto della presente invenzione le composizioni dell'invenzione comprendenti (a) e (b) e, opzionalmente, (c) (secondo tutte le forme di realizzazione descritte nella presente descrizione) per uso in un metodo di trattamento, preventivo e/o curativo e/o sintomatico, di patologie, sintomi o disturbi quali (i) artrite reumatoide di origine infiammatoria e non, in particolare osteoartrite; (ii) stati infiammatori articolari diversi da artrite reumatoide; (iii) psoriasi, lupus, malattie periodontali o malattie cardiovascolari o del cuore; (iv) patologie osteoarticolari e muscolo-scheletriche post-traumatiche inclusi i traumi sportivi; (v) patologie articolari degenerative, preferibilmente artrosi, gonartrosi, coxartrosi, e/o (vi) forme infiammatorie-traumatiche tendinee e muscolari, quando somministrate ad un soggetto in stato di bisogno.

Preferibilmente, le composizioni dell'invenzione per uso in un metodo di trattamento delle patologie o disturbi da (i) a (vi) come sopra identificati comprendono la (I) miscela che comprende o, alternativamente, consiste di:

(a) comprendente o consistente di una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico in rapporto in moli 3:1-1,5:1, preferibilmente

(2,0±0,2):1, e

(b) terz-butil-idroquinone (TBHQ) in 0.01%-0.08% in peso rispetto al peso totale della composizione.

Preferibilmente, le composizioni dell'invenzione per uso in un metodo di trattamento delle patologie o disturbi da (i) a (vi) come sopra identificate comprendono la (I) miscela che comprende o, alternativamente, consiste di:

(a) comprendente o consistente di una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico in rapporto in moli (2,0±0,2):1 e in una % in peso compresa da 70% a 80%;

- (b) terz-butil-idroquinone (TBHQ) in una % in peso compresa da 0.01% a 0.08% rispetto al peso totale della composizione; e
- (c) olio di oliva in una % in peso compresa da 19,5% a 30% rispetto al peso totale della composizione.

Dette composizioni dell'invenzione per uso in un metodo di trattamento delle patologie, sintomi o disturbi elencati da (i) a (vi), come sopra definiti, sono somministrate a detto soggetto preferibilmente per via topica o transdermica; più preferibilmente per via topica.

Formano oggetto della presente invenzione le composizioni dell'invenzione comprendenti (a) e (b) e, opzionalmente, (c) (secondo tutte le forme di realizzazione descritte nella presente descrizione) per uso in un metodo di trattamento, preventivo e/o curativo

e/o sintomatico, di (i.i) sintomi e/o disturbi derivanti o connessi al danneggiamento della mucosa gastrica (trattamento di protezione della mucosa gastrica), (i.ii) diabete e disturbi o sintomi derivanti o connessi al diabete,(i.iii) patologie e/o disturbi diversi dal diabete derivanti o connessi a alti livelli di glicemia, quando somministrate ad un soggetto in stato di bisogno.

Detti (i.i) sintomi o disturbi derivanti o connessi al danneggiamento della mucosa gastrica (protezione della mucosa gastrica) sono scelti nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di: ulcera gastrica, reflusso gastroesofageo (GERD), pirosi gastrica.

Dette(i.iii) patologie e/o disturbi diversi dal diabete derivanti o connessi a alti livelli di glicemia sono scelti nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di: iperglicemia, epatopatie croniche, obesità.

Dette composizioni dell'invenzione per uso in un metodo di trattamento delle patologie, sintomi o disturbi elencati da (i.i) a (i.iii), come sopra definiti, sono somministrate a detto soggetto preferibilmente per via orale.

Preferibilmente, le composizioni dell'invenzione per uso in un metodo di trattamento delle patologie o disturbi da (i.i) a (i.iii) come sopra identificati comprendono la (I) miscela che comprende o, alternativamente,

consiste di:

(a) comprendente o consistente di una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, preferibilmente in rapporto in moli 4:1-1:1 o 3:1-1,5:1 o preferibilmente (2,0±0,2):1, e

(b) terz-butil-idroquinone (TBHQ) in 0.01%-0.08% in peso rispetto al peso totale della composizione.

Le composizioni dell'invenzione possono essere formulate in una forma liquida, quale soluzione, sistema liquido bifasico o emulsione, sospensione, sciroppo, spray, unguento, olio o in una forma semisolida, quale gel, softgel, crema, schiuma, o in una forma solida, quale polvere, polvere per spray (spray drying), granuli, microgranuli, scaglie, aggregati, stick orosolubili, compresse, compresse effervescenti, capsule, supposte, barrette e forme equivalenti note all'esperto del ramo.

Vantaggiosamente, quando la composizione dell'invenzione è per uso orale è formulata in forma solida o liquida, più preferibilmente in forma di olio o polvere o polvere per spray (spray drying) o liquido per spray.
Vantaggiosamente, quando la composizione dell'invenzione è per uso topico è formulata in forma semisolida, più preferibilmente di crema o gel.
Vantaggiosamente, quando la composizione dell'invenzione è per uso transdermico è formulata in forma adatta ad essere applicabile mediante un cerotto.

Formano oggetto della presente invenzione metodi per il

trattamento di patologie, sintomi o disturbi sopra elencati da (i) a (vi), preferibilmente mediante somministrazione topica o transdermica, o, alternativamente, per il trattamento di patologie, sintomi o disturbi sopra elencati da (i.i) a (i.iii), preferibilmente mediante somministrazione orale, ad un soggetto in stato di bisogno di una quantità efficace di una delle composizioni dell'invenzione comprendenti (a) o (a) e (b) o (a) e (b) e (c) descritte nella presente descrizione.

Il dosaggio appropriato della composizione della presente invenzione dipenderà, ad esempio, dalla condizione da trattare / prevenire, dalla gravità e dal decorso della condizione, dal fatto che la composizione sia somministrata per scopi preventivi o terapeutici, precedente terapia, storia clinica del paziente e risposta alla composizione e alla discrezione del medico curante.

Quando la composizione dell'invenzione viene somministrata per via topica, la quantità della composizione somministrata è di circa da 1 a 15 mg/kg di peso corporeo di detto soggetto al giorno, preferibilmente 3-10 mg/kg, più preferibilmente 5-8 mg/kg. Inoltre, la composizione dell'invenzione, ad esempio una crema o gel, viene applicata per via topica su un'area compresa nell'intervallo da 1 cm a 25 cm di diametro sulla zona da trattare, in base alla zona

anatomica interessata (ad esempio, dita: 3 cm, schiena: 20cm).

Quando la composizione dell'invenzione viene somministrata per via orale, la quantità della composizione somministrata è circa da 100 a 5000 mg/kg di peso corporeo di detto soggetto al giorno, preferibilmente da 200 a 4500 mg/kg, più preferibilmente da 300 a 4000 mg/kg.

La composizione dell'invenzione è opportunamente somministrata al soggetto in una volta o su una serie di trattamenti.

La composizione può essere somministrata come unico trattamento o in combinazione con altre composizioni o terapie (i.e. come coadiuvante) utili nel trattamento, preventivo e/o curativo e/o sintomatico, delle patologie, sintomi e/o disturbi elencati da (i) a (vi) e/o elencati da (i.i) a (i.iii) come descritti nella presente descrizione.

Forma oggetto della presente invenzione l'uso non terapeutico della composizione dell'invenzione comprendente (a) o (a) e (b) o (a) e (b) e (c) per la protezione della mucosa gastrica, in cui detta composizione è formulata preferibilmente per uso orale.
La composizione dell'invenzione protegge la mucosa gastrica in modo da prevenire il danneggiamento della stessa e quindi l'insorgenza di disturbi connessi alla

zona gastrica quali, ad esempio, ulcera gastrica, reflusso gastroesofageo (GERD), pirosi gastrica.

Con il termine "soggetti" nell'ambito della presente invenzione vengono indicati soggetti umani o soggetti animali (e.g. animali da compagnia come cani o gatti o altri mammiferi). Preferibilmente, le composizioni dell'invenzione sono per uso in metodi di trattamento su soggetti umani.

Per "metodo di trattamento" nell'ambito della presente invenzione si intende un intervento, comprendente la somministrazione di una sostanza, o miscela di sostanze o combinazione delle stesse, avente come finalità l'eliminazione, la riduzione/diminuzione o la prevenzione di una patologia o malattia e dei suoi sintomi o disturbi.

Il termine "dispositivo medico" nel contesto della presente invenzione è usato nel significato secondo il Decreto Legislativo italiano 24 febbraio 1997, n. 46 (oppure secondo il nuovo Regolamento Dispositivi Medici (UE) 2017/745 (MDR)), cioè indica una sostanza o un altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né

mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi.

Le composizioni dell'invenzione comprendono, opzionalmente, (II) almeno un additivo e/o eccipiente di grado farmaceutico o alimentare, quale una sostanza priva di attività terapeutica adatta per uso farmaceutico o alimentare, come, ad esempio, diluenti, solventi (e.g. acqua, glicerina, alcol etilico), solubilizzanti, addensanti, edulcoranti, agenti anti-agglomeranti, aromatizzanti, coloranti, lubrificanti, tensioattivi, antimicrobici, antiossidanti, conservanti, tamponi per stabilizzare il pH, acidificanti e tutte le sostanze ausiliarie note all'esperto del ramo.

Le composizioni dell'invenzione, oltre a detti (a), (b), e, opzionalmente, (c) possono inoltre comprendere altri componenti attivi come, ad esempio, anti-infiammatori, probiotici, antiacidi, prodotti per il trattamento di disturbi articolari e/o muscolari, vitamine del gruppo B e E, sali minerali, antidolorifici, acido folico o folati, mentolo, glucosamina, condroitina, metilsulfonilmetano (MSM), olii essenziali.

Se non diversamente specificato, l'indicazione che una composizione "comprende" uno o più componenti o sostanze significa che altri componenti o sostanze possono essere presenti oltre a quello, o quelli, specificamente indicati.

Se non diversamente specificato, l'espressione composizione comprende un componente in una quantità "compresa in un intervallo da x a y" intende che detta componente può essere presente nella composizione in tutte le quantità presenti in detto intervallo, anche se non esplicitate, estremi dell'intervallo compresi.

Forma oggetto della presente invenzione un primo procedimento per la preparazione di detto (a) almeno un cetilato di acido grasso (o una miscela di cetilati di acidi grassi) come definito nella presente descrizione comprendente le fasi di (Figura 1):

(I) mettere a contatto almeno un acido grasso, alcool cetilico e un catalizzatore, preferibilmente un catalizzatore metallico, in una camera 3 di un reattore 2 in assenza di solvente, a dare una miscela di reazione 15; seguita da

(II) saturare il contenitore 3 con un gas inerte portando il contenitore 3 a pressione P1 di circa 1 atmosfera, applicare un flusso di detto gas inerte attraverso detta camera 3, preferibilmente un flusso compreso da 5 $m^3/h$ a 0.05 $m^3/h$, più preferibilmente 0,5 $m^3/h$; seguito da

(III) applicare una prima rampa di riscaldamento a detta miscela di reazione 15 sino a raggiungimento di una temperatura T1 compresa da 120°C a 200°C, preferibilmente da 145°C a 175°C, più preferibilmente a 160°C, a pressione P1 di circa 1 atmosfera e in presenza del flusso di gas inerte a dare inizio ad una reazione di esterificazione con formazione iniziale di detto

cetilato di acido grasso o miscela di cetilati di acidi grassi e acqua di esterificazione; seguita da

(IV) mantenere detta miscela di reazione 15 in agitazione a detta temperatura T1 e pressione P1 per un tempo compreso da 10 minuti a 2 ore, preferibilmente da 30 minuti a 1,5 ore, più preferibilmente per 1 ora; seguita da

(V) applicare una seconda rampa di riscaldamento a detta miscela di reazione 15 sino a raggiungimento di una temperatura T2 compresa da 201°C a 260°C preferibilmente da 210°C a 240°C, più preferibilmente a 220°C, a pressione P1 di circa 1 atmosfera e in presenza del flusso di gas inerte a dare avanzamento della reazione di esterificazione con ulteriore formazione di detto cetilato di acido grasso o miscela di cetilati di acidi grassi e acqua di esterificazione; seguita da

(VI) mantenere detta miscela di reazione 15 in agitazione a detta temperatura T2 e pressione P1 e in presenza del flusso di gas inerte per un tempo compreso da 4 ore a 12 ore, preferibilmente da 6 ore a 10 ore, più preferibilmente per 8 ore; preferibilmente sino a raggiungimento di un valore di acidità della miscela di reazione 15 misurato mediante *AOCS Official Method Cd 3d-63* stabile nel tempo e compreso da 5 mgKOH/g a 8 mgKOH/g; seguita da

(VII) applicare un programma di vuoto nella camera 3 che riduce la pressione di reazione fino a raggiungimento di una pressione ridotta P2 compresa da 100 mbar a 10 mbar, preferibilmente da 80 mbar a 30 mbar, più preferibilmente 50 mbar; seguita da

(VIII) mantenere detta miscela di reazione 15 in agitazione a detta pressione ridotta P2 e in presenza del flusso di gas inerte per un tempo compreso da 30 minuti a 4 ore, preferibilmente da 1 ora a 2 ore, più preferibilmente per 2 ore; preferibilmente sino a raggiungimento di un valore di acidità della miscela di reazione 15 misurato mediante *AOCS Official Method Cd 3d-63* compreso da 4,5 mgKOH/g a 3,5 mgKOH/g, preferibilmente 4 mgKOH/g, a dare completa formazione di detto almeno un cetilato di acido grasso grezzo o miscela di cetilati di acidi grassi grezza (MI).

Detto primo procedimento, mediante l'applicazione combinata di un flusso di gas inerte per parte o tutta la durata della fase di formazione degli esteri e di un programma di vuoto nella camera del reattore solo nell'ultima parte della fase di formazione di detto estere, permette vantaggiosamente la rimozione dell'acqua di esterificazione e la completa conversione degli acidi grassi in esteri con ottima resa. Detto primo procedimento risulta di semplice applicazione e economicamente vantaggioso non dovendo applicare un programma di vuoto per l'intera durata della reazione di esterificazione.

In una forma di realizzazione (FR1) di detto primo procedimento, detto almeno un acido grasso è scelto nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di acido laurico, acido miristico, acido palmitico, acido palmitoleico, acido stearico, acido oleico, acido

linoleico, acido eicosanoico e loro miscele; preferibilmente scelto tra acido miristico, acido oleico e una miscela di acido miristico e acido oleico; più preferibilmente una miscela di acido miristico e acido oleico, ancora più preferibilmente una miscela di acido miristico e acido oleico con la condizione che non sia compreso in detta miscela l'acido miristoleico.

In una forma di realizzazione (FR2) di detto primo procedimento, detto flusso di gas inerte è applicato mediante i mezzi di insufflaggio 7 posizionati nella porzione di volume della camera 3 sovrastante la miscela di reazione 15 (Figura 1).

In una forma di realizzazione (FR3) di detto primo procedimento, l'acqua di esterificazione, trascinata fuori dalla camera 3 durante la reazione di esterificazione mediante l'applicazione del flusso di gas inerte e del programma di vuoto sopra descritti, viene condensata in un condensatore orizzontale 11 e raccolta in un contenitore 13 dopo aver attraversato un condensatore verticale 16 (Figure 2 e 3).

In una forma di realizzazione (FR4) di detto primo procedimento, detto condensatore orizzontale 11 è mantenuto ad una temperatura compresa da 10°C a 40°C ed è collegato a detto contenitore 3 mediante un condensatore verticale 16 che è mantenuto ad una temperatura compresa da 70°C a 90°C (Figura 3).

In una forma di realizzazione (FR5) di detto primo procedimento, detto primo procedimento comprende, oltre alle fasi (I)-(VIII), inoltre la fase (IX) di filtrare detto almeno un cetilato di acido grasso grezzo o miscela di cetilati di acidi grassi grezzi (MI) ottenuto dalla fase (VIII) su terra decolorante e/o terra filtrante in un filtro-pressa 23 (Figura 3), a dare almeno un cetilato di acido grasso filtrato o miscela di cetilati di acidi grassi filtrata (Mf) in cui il catalizzatore metallico è sostanzialmente assente o presente in una quantità inferiori o uguale al 2% in peso rispetto al peso di detto cetilato di acido grasso filtrato o miscela di cetilati di acidi grassi filtrata (Mf).

Il catalizzatore metallico (metallo a stato di ossidazione zero), preferibilmente zinco metallico, è utilizzato preferibilmente in polvere, preferibilmente zinco metallico in polvere. La quantità di catalizzatore aggiunto è compresa nell'intervallo da 0,01% a 0,5% in peso rispetto al peso totale dei reagenti della reazione (i.e. acido grasso o miscela di acidi grassi + alcool cetilico), preferibilmente da 0,05% a 0,25% in peso, ancora più preferibilmente 0,1% in peso.

In una forma di realizzazione (FR6) di detto primo procedimento, detto primo procedimento comprende, oltre alle fasi (I)-(IX), inoltre la fase (X) (fase di deodorazione) di trattare detto almeno un cetilato di acido grasso filtrato o miscela di cetilati di acidi

grassi filtrata (Mf) in un reattore 27 (Figura 3) ad una temperatura T3 compresa da 150°C a 200°C, preferibilmente da 165°C a 180°C, più preferibilmente a 180°C, e una pressione ridotta P3 compresa da 1 mbar a 20 mbar, preferibilmente da 3 mbar a 5 mbar, in presenza di flusso di vapore d'acqua per un periodo di tempo compreso da 1 ora a 5 ore, preferibilmente da 2 ora a 3 ore, a dare almeno un cetilato di acido grasso raffinato o miscela di cetilati di acidi grassi raffinata (MF).

Forma oggetto della presente invenzione un secondo procedimento per preparare una composizione dell'invenzione comprendente detto (a) almeno un cetilato di acido grasso (o miscela di cetilati di acidi grassi) come definito nella presente descrizione, in cui detto secondo procedimento comprende la fase (XI) di miscelare detto almeno un cetilato di acido grasso filtrato (Mf), ottenibile secondo la forma di realizzazione FR5 in combinazione con una qualsiasi delle FR1-FR4 o, alternativamente, detto almeno un cetilato di acido grasso raffinato (MF), ottenibile secondo la forma di realizzazione FR6 in combinazione con una qualsiasi delle forme di realizzazione FR1-FR5, con (b) almeno un antiossidante (come definito nella presente invenzione), in cui detto (b) almeno un antiossidante è miscelato in una % in peso compresa da 0.001% a 0,5% rispetto al peso totale della composizione (composizione dell'invenzione), preferibilmente da 0.005% a 0.1%, più preferibilmente da 0.01% a 0.08%.

In una forma di realizzazione preferita, detto secondo procedimento per preparare una composizione dell'invenzione comprende la fase di miscelare detto almeno un cetilato di acido grasso filtrato (Mf) o almeno un cetilato di acido grasso raffinato (MF) che comprende o, alternativamente, consiste di una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, preferibilmente in un rapporto in moli 4:1-1:1 o 3:1-1,5:1 o (2,0±0,2):1, e in cui detto (b) almeno un antiossidante è terz-butil-idroquinone (TBHQ) in una % in peso compresa da 0.001% a 0,5% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 0.005% a 0.1%, più preferibilmente da 0.01% a 0.08%.

In una forma di realizzazione, detto almeno un cetilato di acido grasso filtrato (o miscela di cetilati di acidi grassi) (Mf), preferibilmente una miscela di cetilati di acido miristico e acido oleico filtrata, prima di essere sottoposto alla fase (X) di deodorazione, viene addizionato con detto (c) olio vegetale (come definito nella presente invenzione), preferibilmente olio di oliva.

In una forma di realizzazione, prima della fase (X) di deodorazione, detto almeno un cetilato di acido grasso filtrato (Mf), preferibilmente una miscela di cetilati di acido miristico e acido oleico filtrata, viene sottoposto alla fase (XII) di addizionare detto (Mf) con detto (c) olio vegetale, preferibilmente olio di oliva, a formare una miscela comprendente (Mf) e (c) che

successivamente viene sottoposta alla fase (X) di deodorazione.

In una forma di realizzazione preferita, la fase (X) di deodorazione del primo procedimento a dare almeno un cetilato di acido grasso raffinato (MF), preferibilmente una miscela di cetilati di acido miristico e acido oleico raffinata, e la fase (XI) di miscelare detto almeno un cetilato di acido grasso raffinato (MF) con almeno un antiossidante, preferibilmente TBHQ, del secondo procedimento e, opzionalmente, la fase (XII) di addizionare l'almeno un cetilato di acido grasso filtrato (Mf) con (c) l'olio vegetale, sono realizzate nello stesso reattore.

Forme di realizzazione (An) secondo un primo oggetto della presente invenzione sono di seguito riportate:

An1. Una composizione comprendente (I) e, opzionalmente, (II), in cui:

(I) è una miscela comprendente o, alternativamente, consistente di:

(a) almeno un cetilato di un acido grasso in cui detto acido grasso è un acido grasso saturo o insaturo avente un numero di carboni compreso nell'intervallo da C6 a C21, e

(b) almeno un antiossidante in una % in peso compresa nell'intervallo da 0.001% a 0,5% rispetto al peso totale della composizione; e

(II) è almeno un additivo e/o eccipiente di grado farmaceutico o alimentare.

An2. La composizione secondo An1, in cui detto acido grasso di (a) almeno un cetilato di acido grasso è scelto nel gruppo che comprende o, alternativamente, consiste di: acido miristico, acido oleico e una loro miscela;
preferibilmente (a) comprende, o alternativamente, consiste di una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico.

An3. La composizione secondo An1 o An2, in cui detto (b) almeno un antiossidante è scelto nel gruppo che comprende o, alternativamente, consiste di: terz-butil-idroquinone (TBHQ), una miscela comprendente tocoferolo, lecitina, ascorbil palmitate e acido citrico (Aperoxid® TLA), una miscela di tocoferoli e un estratto naturale di rosmarino; preferibilmente (b) è terz-butil-idroquinone (TBHQ).

An4. La composizione secondo una qualsiasi da An1 a An3, in cui detto (b) almeno un antiossidante è presente in una % in peso compresa nell'intervallo da 0.005% a 0.1% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 0.01% a 0.08%.

An5. La composizione secondo una qualsiasi da An1 a An4, in cui
- detto (a) comprende, o alternativamente, consiste di una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, in cui il rapporto in moli tra detto cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico è

compreso in un intervallo da 4:1 a 1:1, preferibilmente da 3:1 a 1,5:1, più preferibilmente è (2,0 ± 0,2):1; e
- detto (b) è terz-butil-idroquinone (TBHQ) ed è presente in una % in peso compresa nell'intervallo da 0.001% a 0,5% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 0.005% a 0.1%, più preferibilmente da 0.01% a 0.08%.

An6. La composizione secondo una qualsiasi da An1 a An5, in cui detta composizione oltre a (a) e (b) comprende inoltre (c) un olio vegetale; preferibilmente detto olio vegetale è scelto nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di olio di oliva e olio di girasole ad alto contenuto oleico.

An7. La composizione secondo una qualsiasi da An1 a An6, in cui detta composizione comprende:
- detto (a) almeno un cetilato di acido grasso, preferibilmente una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, in una % in peso compresa nell'intervallo da 50% a 90% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 60% a 85%, più preferibilmente da 70% a 80%;
- detto (b) antiossidante, preferibilmente terz-butil-idroquinone (TBHQ), in una % in peso compresa nell'intervallo da 0.001% a 0,5% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 0.005% a 0.1%, più preferibilmente da 0.01% a 0.08%; e
-detto (c) olio vegetale, preferibilmente olio di oliva, in una % in peso compresa nell'intervallo da 9,5% a 50%

rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 14,5% a 40%, più preferibilmente da 19,5% a 30%.

An8. La composizione secondo una qualsiasi da An1 a An7, in cui detta composizione è per uso come medicamento.

An9. La composizione per uso secondo An8, in cui detta composizione è per uso in un metodo di trattamento, preventivo e/o curativo e/o sintomatico, di (i) artrite reumatoide di origine infiammatoria e non, in particolare osteoartrite; (ii) stati infiammatori articolari diversi da artrite reumatoide; (iii) psoriasi, lupus, malattie periodontali o malattie cardiovascolari o del cuore; (iv) patologie osteoarticolari e muscolo-scheletriche post-traumatiche inclusi i traumi sportivi; (v) patologie articolari degenerative, preferibilmente artrosi, gonartrosi, coxartrosi, e/o (vi) forme infiammatorie-traumatiche tendinee e muscolari, mediante somministrazione ad un soggetto in stato di necessità.

An10. La composizione per uso secondo An8 o An9, in cui detta composizione è formulata per uso topico o transdermico; preferibilmente per uso topico.

Forme di realizzazione (Bn) secondo un secondo oggetto della presente invenzione sono di seguito riportate:

Bn1. Una composizione comprendente:

(I) una miscela comprendente o, alternativamente,

consistente di (a) almeno un cetilato di un acido grasso, e, opzionalmente,
(II) almeno un additivo e/o eccipiente di grado farmaceutico o alimentare,
in cui detta composizione è per uso in un metodo di trattamento, preventivo e/o curativo, di
(i.i) un disturbo o sintomo derivante o connesso al danneggiamento della mucosa gastrica scelto nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di: ulcera gastrica, reflusso gastroesofageo (GERD), pirosi gastrica;
(i.ii) diabete;
(i.iii) una patologia e/o disturbo diverso dal diabete derivante o connesso a alti livelli di glicemia scelto nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di: iperglicemia, epatopatie croniche, obesità;
mediante somministrazione ad un soggetto in stato di necessità.

Bn2. La composizione per uso secondo Bn1, in cui detto acido grasso di (a) almeno un cetilato di un acido grasso è scelto nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di: acido laurico, acido miristico, acido palmitico, acido palmitoleico, acido stearico, acido oleico, acido linoleico, acido eicosanoico, e loro miscele;
preferibilmente acido miristico, acido oleico o una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico.

Bn3. La composizione per uso secondo Bn2, in cui in detta miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico il rapporto in moli tra il cetilato di acido miristico e il cetilato di acido oleico è compreso nell'intervallo da 4:1 a 1:1, preferibilmente da 3:1 a 1,5:1, più preferibilmente è (2,0 ± 0,2):1.

Bn4. La composizione per uso secondo una qualsiasi da Bn1 a Bn3, in cui detta (I) miscela, comprendente detta (a), comprende inoltre (b) almeno un antiossidante.

Bn5. La composizione per uso secondo Bn4, in cui detto (b) almeno un antiossidante è scelto nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di terz-butil-idroquinone (TBHQ), una miscela comprendente tocoferolo, lecitina, ascorbil palmitate e acido citrico (Aperoxid® TLA), una miscela di tocoferoli e un estratto naturale di rosmarino; preferibilmente (b) è terz-butil-idroquinone (TBHQ).

Bn6. La composizione per uso secondo Bn4 o Bn5, in cui detto (b) almeno un antiossidante è presente in una % in peso compresa nell'intervallo da 0.001% a 0.5% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 0.005% a 0.1%, più preferibilmente da 0.01% a 0.08%.

Bn7. La composizione per uso secondo una qualsiasi da Bn1 a Bn6, in cui detta (I) miscela comprende o, alternativamente, consiste di:

- detta miscela di cetilato di acido miristico e

cetilato di acido oleico;
preferibilmente in cui il rapporto in moli tra cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico è compreso nell'intervallo da 4:1 a 1:1, preferibilmente è compreso da 3:1 a 1,5:1, più preferibilmente è (2,0 ± 0,2):1; e
- detto (b) terz-butil-idroquinone (TBHQ);
preferibilmente in cui (b) è presente in una % in peso compresa nell'intervallo da 0.001% a 0,5% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 0.005% a 0.1%, più preferibilmente da 0.01% a 0.08%.

Bn8. La composizione secondo una qualsiasi da Bn1 a Bn7, in cui detta composizione oltre a (a) e (b) comprende inoltre (c) un olio vegetale; preferibilmente detto olio vegetale è scelto nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di olio di oliva, olio di girasole ad alto contenuto oleico e loro miscele.

Bn9. La composizione per uso secondo una qualsiasi da Bn1 a Bn8, in cui detta composizione è formulata per uso orale.

Bn10. La composizione per uso secondo una qualsiasi da Bn1 a Bn9, in cui detta composizione è per uso come coadiuvante di una o più ulteriori composizioni per uso nel trattamento, preventivo e/o curativo, di (i.i), (i.ii) o (i.iii).

Forme di realizzazione (Cn) secondo un terzo oggetto della presente invenzione sono di seguito riportate:

Cn1. Un procedimento per preparare (a) almeno un cetilato di acido grasso o una miscela di cetilati di acidi grassi comprendente le fasi di:

(I) mettere a contatto almeno un acido grasso, alcool cetilico e un catalizzatore metallico in una camera (3) di un reattore (2) in assenza di solvente, a dare una miscela di reazione (15); seguita da

(II) saturare il contenitore (3) con un gas inerte portando il contenitore (3) a pressione P1 di circa 1 atmosfera, applicare un flusso di detto gas inerte attraverso detta camera (3); seguito da

(III) applicare una prima rampa di riscaldamento a detta miscela di reazione (15) sino a raggiungimento di una temperatura T1 compresa da 120°C a 200°C a pressione P1 di circa 1 atmosfera e in presenza di flusso di gas inerte a dare inizio ad una reazione di esterificazione con formazione iniziale di detto cetilato di acido grasso o miscela di cetilati di acidi grassi e acqua di esterificazione; seguita da

(IV) mantenere detta miscela di reazione (15) in agitazione a detta temperatura T1 e pressione P1 per un tempo compreso da 10 minuti a 2 ore; seguita da

(V) applicare una seconda rampa di riscaldamento a detta miscela di reazione (15) sino a raggiungimento di una temperatura T2 compresa da 201°C a 260°C a pressione P1 di circa 1 atmosfera e in presenza di flusso di gas inerte a dare avanzamento della reazione di esterificazione con ulteriore formazione di detto cetilato di acido grasso o miscela di cetilati di acidi grassi e acqua di esterificazione; seguita da

(VI) mantenere detta miscela di reazione (15) in agitazione a detta temperatura T2 e pressione P1 e in presenza di flusso di gas inerte per un tempo compreso da 4 ora a 12 ore;

(VII) applicare un programma di vuoto nella camera (3) che riduce la pressione di reazione fino a raggiungimento di una pressione ridotta P2 compresa da 100 mbar a 10 mbar;

(VIII) mantenere detta miscela di reazione (15) in agitazione a detta pressione ridotta P2 e in presenza di flusso di gas inerte per un tempo compreso da 30 minuti a 4 ore a dare completa formazione di detto almeno un cetilato di acido grasso grezzo o miscela di cetilati di acidi grassi grezza (MI).

Cn2. Il procedimento secondo Cn1, in cui

detta fase (VI) di mantenere detta miscela di reazione (15) in agitazione a detta temperatura T2 e pressione P1 e in presenza di flusso di gas inerte per un tempo compreso da 6 ora a 12 ore è effettuata sino a raggiungimento di un valore di acidità della miscela di reazione (15) misurato mediante *AOCS Official Method Cd 3d-63* stabile nel tempo e compreso da 5 mgKOH/g a 8 mgKOH/g; e

detta fase (VIII) di mantenere detta miscela di reazione (15) in agitazione a detta pressione ridotta P2 e in presenza di flusso di gas inerte per un tempo compreso da 30 minuti a 4 ore è effettuata sino a raggiungimento di un valore di acidità della miscela di reazione (15) misurato mediante *AOCS Official Method Cd*

*3d-63* compreso da 4,5 mgKOH/g a 3,5 mgKOH/g a dare completa formazione di detto almeno un cetilato di acido grasso grezzo o miscela di cetilati di acidi grassi grezza (MI).

Cn3. Il procedimento secondo Cn1 o Cn2, in cui detto almeno un acido grasso è scelto nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di acido laurico, acido miristico, acido palmitico, acido palmitoleico, acido stearico, acido oleico, acido linoleico, acido eicosanoico, e loro miscele;
preferibilmente scelto tra acido miristico, acido oleico e una miscela di acido miristico e acido oleico.

Cn4. Il procedimento secondo una qualsiasi da Cn1 a Cn3, in cui detto flusso di gas inerte è applicato mediante i mezzi di insufflaggio (7) posizionati nella porzione di volume della camera (3) sovrastante la miscela di reazione (15).

Cn5. Il procedimento secondo una qualsiasi da Cn1 a Cn4, in cui l'acqua di esterificazione, trascinata fuori dalla camera (3) durante la reazione di esterificazione mediante l'applicazione del flusso di gas inerte e del programma di vuoto, viene condensata in un condensatore orizzontale (11) e raccolta in un contenitore (13) dopo aver attraversato un condensatore verticale (16).

Cn6. Il procedimento secondo una qualsiasi da Cn1 a Cn5, in cui detto procedimento comprende inoltre la fase (IX)

(fase di filtrazione) di filtrare detto almeno un cetilato di acido grasso grezzo (MI) ottenuto dalla fase (VIII) su terra decolorante e/o terra filtrante in un filtro-pressa (23), a dare almeno un cetilato di acido grasso filtrato (Mf) in cui il catalizzatore metallico è assente o presente in quantità inferiori al 2% in peso rispetto al peso di detto cetilato di acido grasso filtrato o miscela di cetilati di acidi grassi filtrata (Mf).

Cn7. Il procedimento secondo una qualsiasi da Cn1 a Cn6, in cui detto procedimento comprende inoltre, successivamente alla fase (IX), la fase (X) (fase di deodorazione) di trattare detto almeno un cetilato di acido grasso filtrato (Mf) in un reattore (27) ad una temperatura T3 compresa da 150°C a 200°C e una pressione ridotta P3 compresa da 1 mbar a 20 mbar in presenza di un flusso di vapore d'acqua per un periodo di tempo compreso da 1 ora a 5 ore a dare almeno un cetilato di acido grasso raffinato (MF).

Cn8. Un procedimento per preparare una composizione comprendente detto (a) almeno un cetilato di acido grasso comprendente la fase di miscelare detto almeno un cetilato di acido grasso filtrato (Mf) ottenibile secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da Cn1 a Cn6 o, alternativamente, detto almeno un cetilato di acido grasso raffinato (MF) ottenibile secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da Cn1 a Cn7 con almeno un antiossidante, in cui detto almeno un

antiossidante è miscelato in una % in peso compresa da 0.001% a 0,5% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 0.005% a 0.1%, più preferibilmente da 0.01% a 0.08%.

Cn9. Il procedimento per preparare una composizione secondo Cn8, in cui detto almeno un cetilato di acido grasso filtrato (Mf) o almeno un cetilato di acido grasso raffinato (MF) comprende o, alternativamente, consiste di una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, e in cui detto almeno un antiossidante è terz-butil-idroquinone (TBHQ).

Cn10. Il procedimento per preparare una composizione secondo Cn8 o Cn9, in cui prima della fase (X), detto almeno un cetilato di acido grasso filtrato (Mf) ottenuto dalla fase (IX), preferibilmente una miscela di cetilati di acido miristico e acido oleico filtrata, viene sottoposto ad una fase (XII) di addizionare detto almeno un cetilato di acido grasso filtrato (Mf) con un olio vegetale, preferibilmente olio di oliva, a formare una miscela comprendente (Mf) e olio vegetale che successivamente viene sottoposta alla fase (X).

PARTE SPERIMENTALE 1

Nella parte sperimentale 1 è stata analizzata la stabilità di composizioni dell'invenzione comprendenti o meno un antiossidante.

MATERIALE

Premessa: le % in peso dei Campioni 1, 2 e 3 sono riferite al peso totale del campione.

Campione 1: composizione comprendente:

- una miscela comprendente principalmente cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, in un rapporto in moli miristico:oleico di circa 2,1:1 (circa 75% in peso rispetto al peso totale del campione),
- olio di oliva (circa 25% in peso rispetto al peso totale del campione).

Il Campione 1 non comprende antiossidanti.

Campione 2: composizione secondo l'invenzione comprendente:

- una miscela comprendente principalmente cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, in un rapporto in moli miristico:oleico di circa 2,1:1(circa 75% in peso rispetto al peso totale del campione);
- olio di oliva (circa 25% in peso rispetto al peso totale del campione);
- terz-butil-idroquinone (TBHQ) (0,02% in peso rispetto al peso totale del campione).

Campione 3: composizione secondo l'invenzione comprendente:
- una miscela comprendente principalmente cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, in un rapporto in moli miristico:oleico di circa 2,1:1(circa 75% in peso rispetto al peso totale del campione);
- olio di oliva (circa 25% in peso rispetto al peso totale del campione),
- Aperoxid® TLA (0,05% in peso rispetto al peso totale del campione) e
- eccipienti e/o additivi.

METODOLOGIA

Dopo un tempo T0, i campioni 1, 2 e 3 sono stati conservati a temperatura controllata di 18°C. Ogni 40-45 giorni circa (i.e. ai tempi T1, T2, T3 e T4) è stato effettuato un prelievo da ciascun campione ed effettuate la determinazione del valore di perossidi (VP) e il saggio di Kreiss.

- Valore dei perossidi

La determinazione del valore di perossidi (VP) è effettuata in modo standard secondo il metodo ISO3960 (quarta edizione 2007-07-15, versione corretta 2009-05-15, preparato da *Technical Committee ISO/TC 34/SC*), come noto al tecnico del ramo.

Detto test è un metodo di chimica analitica classica per determinare il grado di irrancidimento di un olio alimentare. Il test determina quantitativamente il

valore di perossidi (VP), indice della quantità di prodotti primari di autoossidazione degli acidi grassi.

Il metodo prevede (in breve): il campione di olio viene sciolto in isoottano e acido acetico glaciale (acido acetico glaciale: isoottano = 6:4 v/v) e viene aggiunto ioduro di potassio. Lo iodio liberato dai perossidi viene determinato iodometricamente (visivamente) con un indicatore di amido e una soluzione standard di tiosolfato di sodio ($Na_2S_2O_3$ 0,01 N). L'endpoint della titolazione viene determinato iodometricamente (visivamente)
Il VP si esprime come mEq di ossigeno su Kg di olio.

Poiché la determinazione del valore del perossido (VP) è una procedura altamente empirica, ISO3960:2007 ha fissato la massa del campione a 5 g per VP maggiore di 1 e a 10 g per VP minore o uguale a 1, e di limitare l'applicabilità di questo metodo a grassi e oli animali e vegetali con valori di perossido da 0 mEq a 30 mEq di ossigeno attivo per chilogrammo.

- Saggio di Kreiss

Il saggio di Kreiss è effettuato in modo standard, come noto al tecnico del ramo.
Il saggio di Kreiss è un saggio chimico per determinare qualitativamente il grado di irrancidimento di un olio alimentare. Il saggio serve a individuare i prodotti secondari dell'autoossidazione degli acidi grassi.

Infatti, le proprietà organolettiche dei grassi rancidi e in via di irrancidimento sono significativamente correlate alla presenza di prodotti carbonilici formatisi per interazione tra l'ossigeno e gli acidi grassi insaturi.

La floroglucina (1,3,5-trifenolo o trifenolo simmetrico) è un composto chimico del gruppo dei trifenoli, di formula bruta C6H6O3 che cristallizza dalle sue soluzioni acquose come biidrato (C6H6O3·2H2O).
Il saggio di Kreiss è basato sulla reazione di condensazione tra composti carbonilici (originatisi per l'irrancidimento dei grassi) con la floroglucina in presenza di HCl che dà origine ad un composto di colorazione rossa. Questo è un metodo qualitativo e il risultato viene considerato positivo quando la colorazione dello strato inferiore è più intenso di una soluzione allo 0.0012% di $KMnO_4$ e negativo al contrario.

Procedimento del saggio di Kreiss
1. Vengono agitati per 30 secondi 10 ml di olio e 10 ml di HCl concentrato.
2. Vengono aggiunti 10 ml di reagente: soluzione 0,1% di fluoroglucina in etere etilico e mantenuta in agitazione per altri 30 secondi.
Dopo aver lasciato stratificare, viene esamina la colorazione dello strato acido inferiore:
reazione negativa ⇒ colorazione brunastra o sbiadita;

reazione positiva ⇒ colorazione rosa o rossa (olio è irrancidito).

RISULTATI

Come riportato in Tabella 1, i campioni 2 e 3 (composizioni secondo la presente invenzione comprendenti un antiossidante) presentano ai tempi T3 (i.e. dopo circa 150 giorni) e T4 (i.e. dopo circa 210 giorni) un valore di perossidi (NP) significativamente inferiore rispetto al campione 1 (composizione in assenza di antiossidante).

Inoltre, i campioni 2 e 3 risultano ai tempi T3 e T4 negativi al saggio di Kreiss, mentre il campione 1 risulta positivo.

| | | T0 | T1 dopo 30g | T2 dopo 60g | T3 dopo 60g | T4 dopo 60g |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Campione 1 (in assenza di antiossidante) | V. P. (mEq Ossigeno attivo/kg) | nd | 6,51 | 6,92 | 24,38 | 27,47 |
| | Saggio di Kreiss | nd | negativo | negativo | positivo | positivo |
| Campione 2 (con antiossidante) | V. P. (mEq Ossigeno attivo/kg | nd | 5,62 | 5,4 | 6,55 | 4,39 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ) | | | | | |
| | Saggio di Kreiss | nd | negativo | negativo | negativo | negativo |
| Campione 3 (con antiossidante) | V. P. (mEq Ossigeno attivo/kg ) | nd | 4,77 | 6,47 | 8,64 | 5,34 |
| | Saggio di Kreiss | nd | negativo | negativo | negativo | negativo |

Tabella 1

PARTE SPERIMENTALE 2

Nella parte sperimentale 2 è stato effettuato uno studio di tossicità *in vivo* di un composto secondo l'invenzione (Campione 4).

Studio *in vivo*: studio di tossicità orale di 14 giorni in ratti Crl CD Sprague Dawley (SD) di un composto secondo l'invenzione.

Composto in studio:

Campione 4, composizione comprendente

- una miscela comprendente principalmente cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, in un rapporto in moli miristico:oleico di circa 2,1:1 (circa 75% in peso rispetto al peso totale del campione),
- olio di oliva (circa 25% in peso rispetto al peso totale del campione).

Sistema di test: 60 Sprague Dawley (30 maschi e 30 femmine) di sette settimane all'inizio del trattamento.
Gruppo di taglia: 5 maschi e 5 femmine di ratti / gruppo.
Livelli di dosaggio: 0 - 1600 - 1900 - 2200 - 2600 - 4500 mg / kg di peso corporeo.
Volume di somministrazione: 10 ml / kg di peso corporeo.
Miscele di trattamento: preparate settimanalmente e mantenute a 4 ° C.
Programma di trattamento: ogni giorno per 14 giorni consecutivi.
Procedura di trattamento: volume giornaliero di somministrazione diviso in due frazioni secondarie uguali dato a ciascun ratto a digiuno con un intervallo di 60 minuti

OSSERVAZIONI: Mortalità (giornaliera); Segni clinici (ogni giorno); Peso corporeo (due volte a settimana); Consumo di cibo (due volte a settimana); Ematologia (a sacrificio); Chimica clinica (a sacrificio); Analisi delle urine (a sacrificio); Patologia lorda; Istologia (se necessario)

STATISTICHE: i dati sono stati analizzati da ANOVA, seguiti da test Dunnet post hoc con il software di rilevamento statistico JMP.

RISULTATI:

- È stata registrata una differenza statisticamente significativa dose-dipendente correlata al livello di glucosio nel gruppo testato ad alto dosaggio, che risultava significativamente più basso ($p < 0,05$) rispetto al gruppo di controllo (relazione inversa tra dose di composto dell'invenzione somministrato e livello di glucosio).

- L'ematologia completa non ha rivelato differenze correlate al trattamento tra i gruppi ed ha rilevato l'assenza di segni clinici nel periodo di trattamento di 14 giorni.

- Non sono state registrate anomalie nella conta differenziale dei leucociti e nell'analisi delle urine tra i gruppi sperimentali.

-L'aumento di peso corporeo e l'assunzione di cibo sono paragonabili in tutti i gruppi e anomalie comportamentali non sono state notate durante l'intero periodo di trattamento dei ratti.

- Non sono state registrate anomalie a livello di necroscopia: tutti gli organi e tessuti dei vari apparati hanno mostrato aspetto, dimensioni, colore e posizione normali.

Quindi, il Campione 4 (composto secondo l'invenzione) risulta ben tollerato a tutte le dosi testate e i livelli di glucosio nel sangue risultano in modo statisticamente significativo minori nel gruppo di ratti testati ad alta dose (relazione inversa dose-effetto).

Inoltre, attraverso il presente studio *in vivo* è stata osservata visivamente la protezione della mucosa gastrica.

## RIVENDICAZIONI

1. Una composizione comprendente (I) e, opzionalmente, (II), in cui:
(I) è una miscela comprendente o, alternativamente, consistente di:
(a) almeno un cetilato di un acido grasso in cui detto acido grasso è un acido grasso saturo o insaturo avente un numero di carboni compreso nell'intervallo da C6 a C21, e
(b) almeno un antiossidante in una % in peso compresa nell'intervallo da 0.001% a 0,5% rispetto al peso totale della composizione; e
(II) è almeno un additivo e/o eccipiente di grado farmaceutico o alimentare.

2. La composizione secondo la rivendicazione 1, in cui detto acido grasso di (a) almeno un cetilato di acido grasso è scelto nel gruppo che comprende o, alternativamente, consiste di: acido miristico, acido oleico e una loro miscela;
preferibilmente (a) comprende, o alternativamente, consiste di una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico.

3. La composizione secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detto (b) almeno un antiossidante è scelto nel gruppo che comprende o, alternativamente, consiste di: terz-butil-idroquinone (TBHQ), una miscela comprendente tocoferolo, lecitina, ascorbil palmitate e acido citrico

(Aperoxid® TLA), una miscela di tocoferoli e un estratto naturale di rosmarino; preferibilmente (b) è terz-butil-idroquinone (TBHQ).

4. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto (b) almeno un antiossidante è presente in una % in peso compresa nell'intervallo da 0.005% a 0.1% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 0.01% a 0.08%.

5. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui
- detto (a) comprende, o alternativamente, consiste di una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, in cui il rapporto in moli tra detto cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico è compreso in un intervallo da 4:1 a 1:1, preferibilmente da 3:1 a 1,5:1, più preferibilmente è (2,0 $\pm$ 0,2):1; e
- detto (b) è terz-butil-idroquinone (TBHQ) ed è presente in una % in peso compresa nell'intervallo da 0.001% a 0,5% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 0.005% a 0.1%, più preferibilmente da 0.01% a 0.08%.

6. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta composizione oltre a (a) e (b) comprende inoltre (c) un olio vegetale; preferibilmente detto olio vegetale è scelto nel gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di olio di oliva e olio di girasole ad alto contenuto

oleico.

7. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta composizione comprende:
- detto (a) almeno un cetilato di acido grasso, preferibilmente una miscela di cetilato di acido miristico e cetilato di acido oleico, in una % in peso compresa nell'intervallo da 50% a 90% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 60% a 85%, più preferibilmente da 70% a 80%;
- detto (b) antiossidante, preferibilmente terz-butil-idroquinone (TBHQ), in una % in peso compresa nell'intervallo da 0.001% a 0,5% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 0.005% a 0.1%, più preferibilmente da 0.01% a 0.08%; e
-detto (c) olio vegetale, preferibilmente olio di oliva, in una % in peso compresa nell'intervallo da 9,5% a 50% rispetto al peso totale della composizione, preferibilmente da 14,5% a 40%, più preferibilmente da 19,5% a 30%.

8. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta composizione è per uso come medicamento.

9. La composizione per uso secondo la rivendicazione 8, in cui detta composizione è per uso in un metodo di trattamento, preventivo e/o curativo e/o sintomatico, di (i) artrite reumatoide di origine infiammatoria e non,

in particolare osteoartrite; (ii) stati infiammatori articolari diversi da artrite reumatoide; (iii) psoriasi, lupus, malattie periodontali o malattie cardiovascolari o del cuore; (iv) patologie osteoarticolari e muscolo-scheletriche post-traumatiche inclusi i traumi sportivi; (v) patologie articolari degenerative, preferibilmente artrosi, gonartrosi, coxartrosi, e/o (vi) forme infiammatorie-traumatiche tendinee e muscolari, mediante somministrazione ad un soggetto in stato di necessità.

10. La composizione per uso secondo la rivendicazione 8 o 9, in cui detta composizione è formulata per uso topico o transdermico; preferibilmente per uso topico.

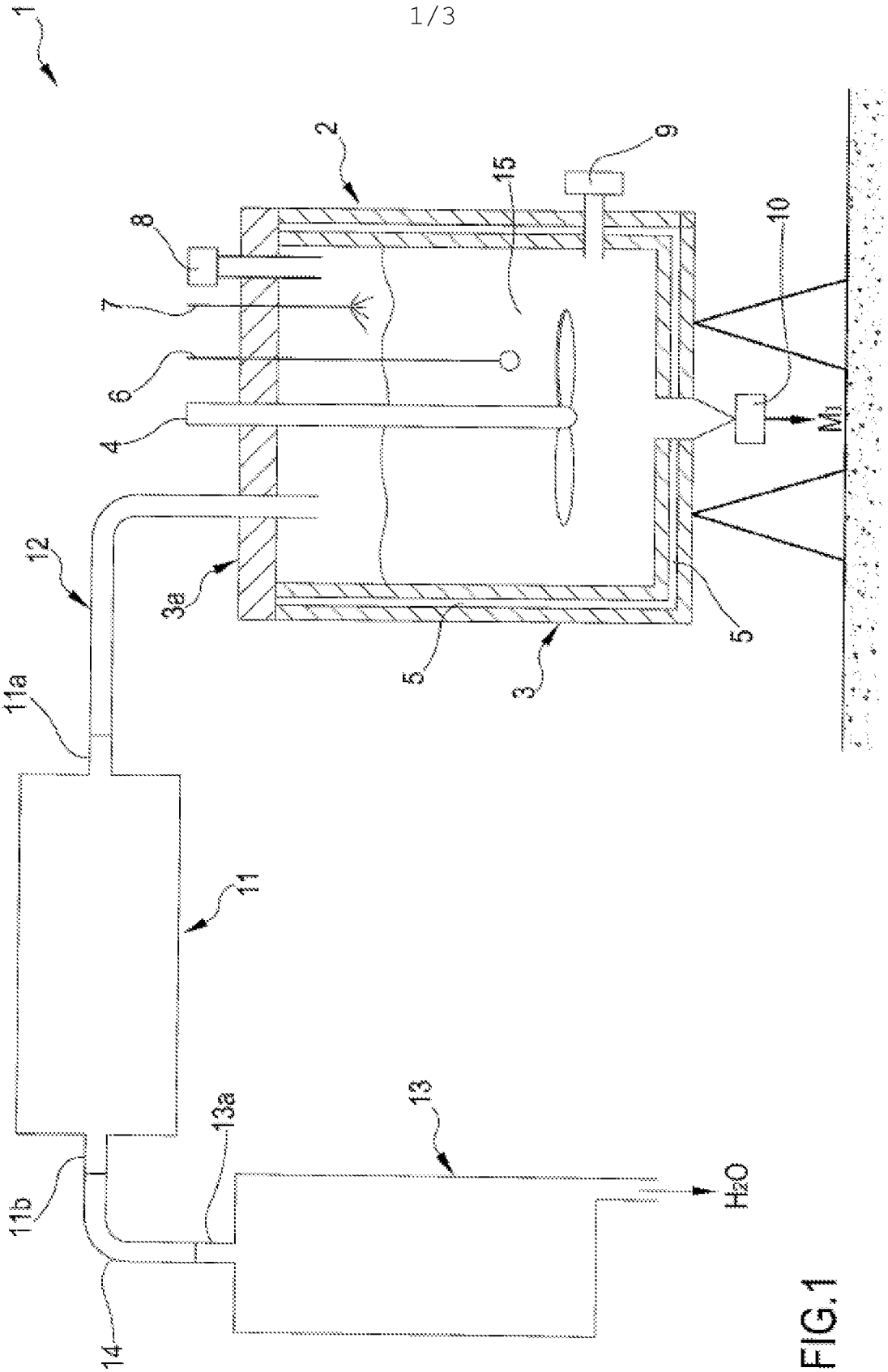



FIG.1

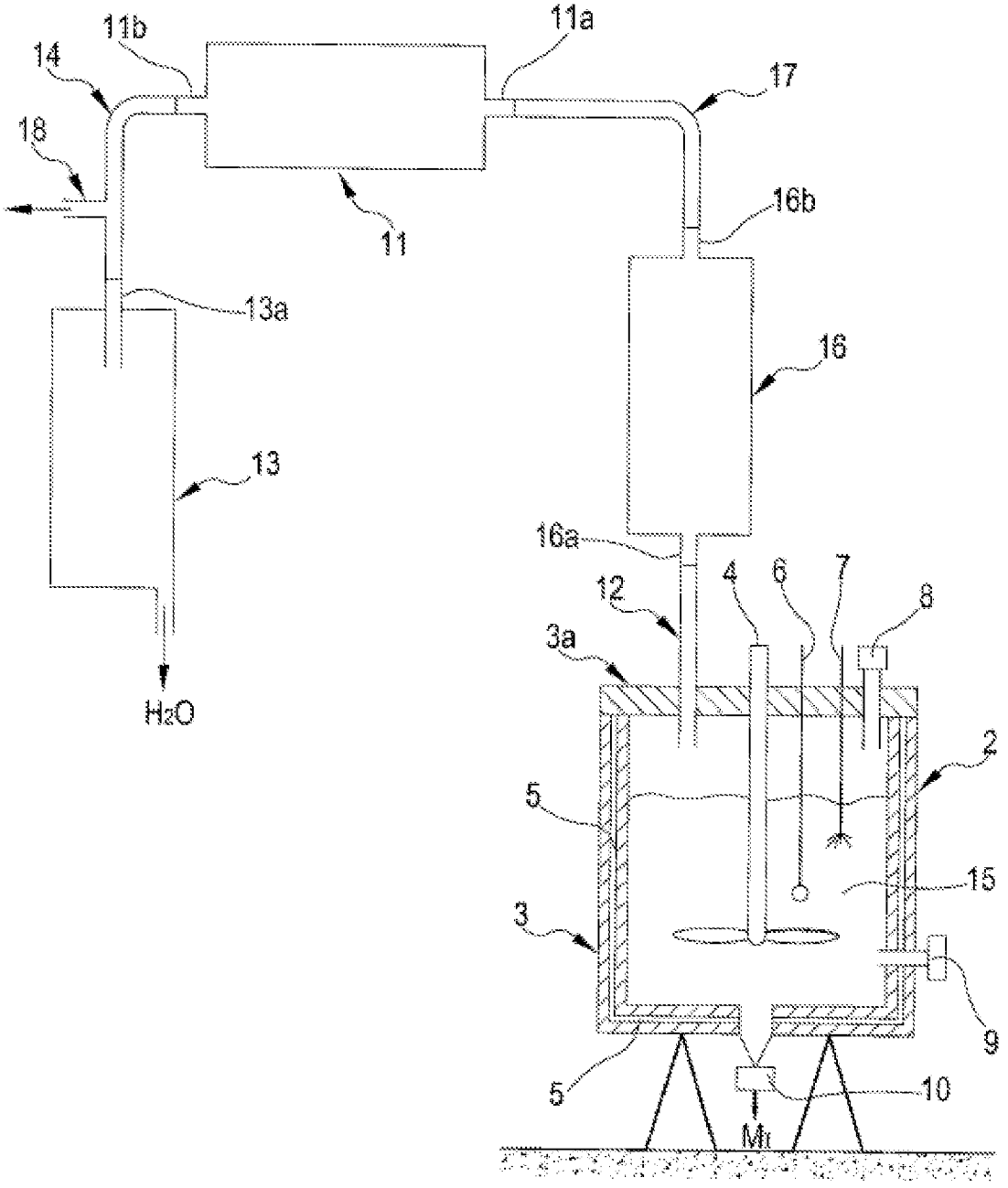



FIG.2

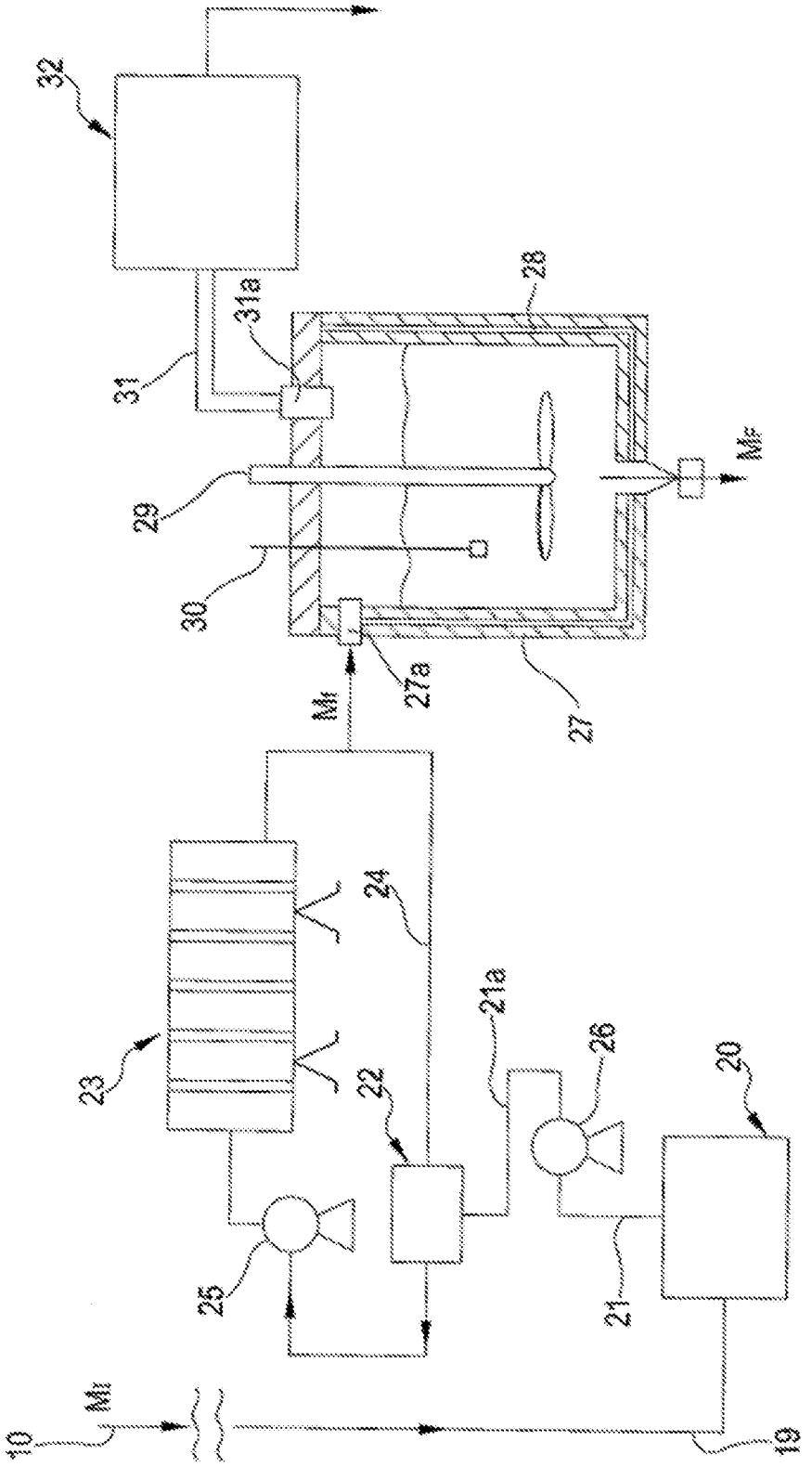



FIG.3