



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101996900511073
Data Deposito	12/04/1996
Data Pubblicazione	12/10/1997

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

SALI METALLICI DI ACIDI BILIARI E LORO USO IN TERAPIA
--

4883 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

FM/sm "SALI METALLICI DI ACIDI BILIARI E LORO USO IN TERAPIA"

a nome: 1. ICE S.r.l.

2. PALMIERI BENIAMINO

3. MEDICI ALESSANDRO

MI 96 A 0708

con sede in: 1. Reggio Emilia

residenti a: 2. Modena

3. Bologna

2 APR. 1996

* * *

La presente invenzione ha per oggetto sali di acidi biliari di metalli di interesse terapeutico.

L'invenzione riguarda inoltre composizioni farmaceutiche e veterinarie che contengono detti sali.

Numerosi sono i cationi di metalli che svolgono un ruolo fisiologico: oltre al ferro, componente dell'emoglobina, qualità variabili di zinco, rame, selenio, molibdeno, cobalto, manganese etc., noti come oligoelementi, sono necessari per la corretta funzionalità di sistemi enzimatici e fisiologici. Questi elementi sono solitamente assorbiti attraverso la dieta ma esistono situazioni patologiche o di deficit alimentare in cui è desiderabile l'apporto farmacologico o l'integrazione alimentare attraverso la somministrazione di opportuni sali o complessi.

Il problema è particolarmente sentito nel caso del ferro, la cui somministrazione è spesso richiesta per il trattamento di anemie sideropeniche. Allo scopo sono attualmente utilizzati sali quali

gluconato o solfato ferroso o complesso di ferro e proteine succinilate.

Si è ora trovato che i sali di acidi biliari dei metalli sopra citati consentono un elevato e graduale assorbimento del catione metallico che può essere veicolato selettivamente nel circolo enteroepatico.

L'uso degli acidi biliari come veicolanti di ferro o oligoelementi è risultato particolarmente vantaggioso e ha permesso il superamento di alcuni inconvenienti che caratterizzavano i composti usati in precedenza.

Gli acidi biliari infatti, fungendo da fattori di permeazione della barriera intestinale, permettono una maggiore biodisponibilità anche in virtù dell'effetto di riciclo attraverso il circolo enteroepatico che garantisce una graduale cinetica di assorbimento. Inoltre, specie nel caso dei sali di ferro, vengono neutralizzati i tipici effetti collaterali della somministrazione orale di questi composti, quali la stipsi, l'intolleranza gastroenterica, il meteorismo, le epigastralgie.

I sali oggetto dell'invenzione sono preparabili con metodi convenzionali facendo reagire acidi biliari naturali o loro derivati con gli idrossidi metallici oppure per reazione di scambio fra opportuni sali metallici con sali alcalini o alcalino-terrosi degli acidi biliari.

Esempi di acidi biliari naturali comprendono acido colico, deossicolico, chenodeossicolico, chenocolico, ursocolico, ursodeossicolico, iodeossicolico e i corrispondenti tauro- e glicconiugati.

Gli acidi biliari naturali possono essere eventualmente

derivatizzati con l'introduzione di ulteriori gruppi acidi salificabili, ad esempio per reazione con anidridi di acidi bi- o poli-carbossilici quali acidi succinico, glutarico, cicloesandicarbossilico.

Alcuni di tali derivati sono noti e sono comunque preparabili con metodi convenzionali, quali quelli descritti nel brevetto italiano n. 1163090.

Un'altra possibilità è quella di chetalizzare con acido tartarico gruppi chetonici presenti sulla molecola dell'acido biliare, e l'acido hyocolico con l'acido chetomalonico.

La presenza di più gruppi salificabili per molecola di acido biliare consente di aumentare il rapporto molare catione metallico/acido biliare quando ciò sia desiderabile ai fini terapeutici e applicativi.

Gli acidi biliari, naturali o semisintetici, sono salificabili in accordo all'invenzione con metalli scelti nel gruppo costituito di ferro (II), ferro (III), rame (I), rame (II), zinco, cobalto, molibdeno, platino, oro, manganese, vanadio, selenio, stagno, nichel.

Sono particolarmente preferiti i sali ferrosi o ferrici, in particolare quelli ferrici, utilizzabili per il trattamento di carenze marziali in uomini ed animali.

Per i previsti impieghi terapeutici o ulteriori, i sali dell'invenzione possono essere formulati in composizioni farmaceutiche, ricorrendo a tecniche ed eccipienti convenzionali quali quelli descritti in Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack. Pub., N.Y., U.S.A.

Esempi di tali composizioni comprendono capsule, compresse,

sciroppi o soluzioni bevibili, forme gastroprotette e/o a rilascio controllato e simili. La posologia dipenderà ovviamente dal tipo di catione: nel caso del ferro, i sali dell'invenzione potranno essere somministrabili in dosi variabili da 100 mg a 3 g, da una a quattro volte al giorno.

I sali dell'invenzione possono inoltre rientrare nella composizione di formulazioni dietetiche o alimentari per uso umano o veterinario, eventualmente in associazione ad altri componenti ad attività complementare o comunque utili.

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

ESEMPIO 1

Preparazione di sali di ferro (II) di acidi biliari

PREPARAZIONE

10 g di acido vengono sciolti in 7,5 volumi di acqua con la minima quantità di soda (= 10%, 20% per l'emisuccinato), a pH 8.

A soluzione completa, a 35°C, si aggiunge sotto agitazione una soluzione acquosa di $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ precedentemente preparata sciogliendo 2,42 g (stechiometrico + 10% in eccesso rispetto all'acido colico o deidrocolico), 2,53 g (stechiometrico + 10% di eccesso rispetto agli acidi deossi cheno e ursodeossi), o 5,02 g (stechiometrico + 10% in eccesso rispetto all'emisuccinato) di sale ferrico sciolto in 25 ml di acqua lentamente.

Si attende, sotto agitazione, la completa precipitazione, quindi si lava il precipitato fino a scomparsa dei cloruri. Resa: superiore al 95%.

Si riportano di seguito le caratteristiche dei sali ottenuti.

<u>Sale</u>	<u>P.f.</u>	<u>Contenuto in ferro</u>
Colato ferrico (3 α , 7 α , 12 α triidrossido- 5 β -colanato ferrico)	237-239°C	4,07-4,67
Deossicolato ferrico (3 α , 12 α diidrossi-5 β - colanato ferrico)	218-219°C	4,24-4,84
Deidrocolato ferrico (3, 7, 12, 5 β tricheto- colanato di ferro)	216-218°C	4,13-4,73
Chenodeossicolato ferrico (3 α , 7 β -diidrossi-5 β - colanato ferrico)	214-218°C	4,24-4,84
Ursodeossicolico ferrico (3 α , 7 β -diidrossi-5- β - colanato ferrico)	200°C	4,24-4,84
Hyodeossicolato ferrico (3 α , 6 α -diidrossi-5- β - ferrico)	193°C	4,24-4,84
Disuccinilursodeossicolato (Bio-emisuccinato 3 α , 7 β - diidrossi-5 β - colanato ferrico)	268-270°C	8,05-9,25

ESEMPIO 2

In Fig. 1 e 2 sono riportati i risultati di sideremia ottenuti somministrando 19,2 mg Fe/die sotto forma di ursodesossicolato ferrico a due pazienti sideropenici.

RIVENDICAZIONI

1. Sali di acidi biliari con metalli che svolgono un'azione fisiologica.
2. Sali secondo la rivendicazione 1, nei quali il metallo è scelto nel gruppo consistente di ferro (II), ferro (III), rame (I), rame (II), zinco, cobalto, molibdeno, platino, oro, manganese, vanadio, selenio, stagno, nichel.
3. Sali secondo la rivendicazione 1, nei quali il metallo è ferro.
4. Sali secondo le rivendicazioni 1-3, nei quali l'acido biliare è scelto nel gruppo consistente di acido colico, deossicolico, chenodeossicolico, chenocolico, ursocolico, ursodeossicolico, iodeossicolico e i corrispondenti tauro- e glicoconiugati.
5. Sali secondo le rivendicazioni 1-4, derivatizzati con ulteriori gruppi salificabili.
6. Sali secondo la rivendicazione 5, nei quali detti gruppi salificabili sono scelti tra acidi bi- o poli-carbossilici, preferibilmente acido succinico, glutarico, cicloesandicarbossilico.
7. Sali secondo le rivendicazioni 1-4, nei quali eventuali gruppi chetonici sono chetolizzati con acido tartarico.
8. Uso dei sali delle rivendicazioni 1-7, per la preparazione di un medicamento utile nel trattamento di carenze di oligoelementi.
9. Uso di un sale di ferro (II) delle rivendicazioni 1-7 per la preparazione di un medicamento utile per la terapia marziale.
10. Composizioni farmaceutiche contenenti una quantità efficace di almeno un sale delle rivendicazioni 1-7, come principio attivo in

miscela con veicoli ed eccipienti convenzionali.

Milano, 12 aprile 1996

Il Mandatario
(Spadaro Marco)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

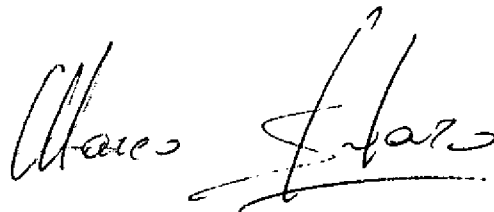
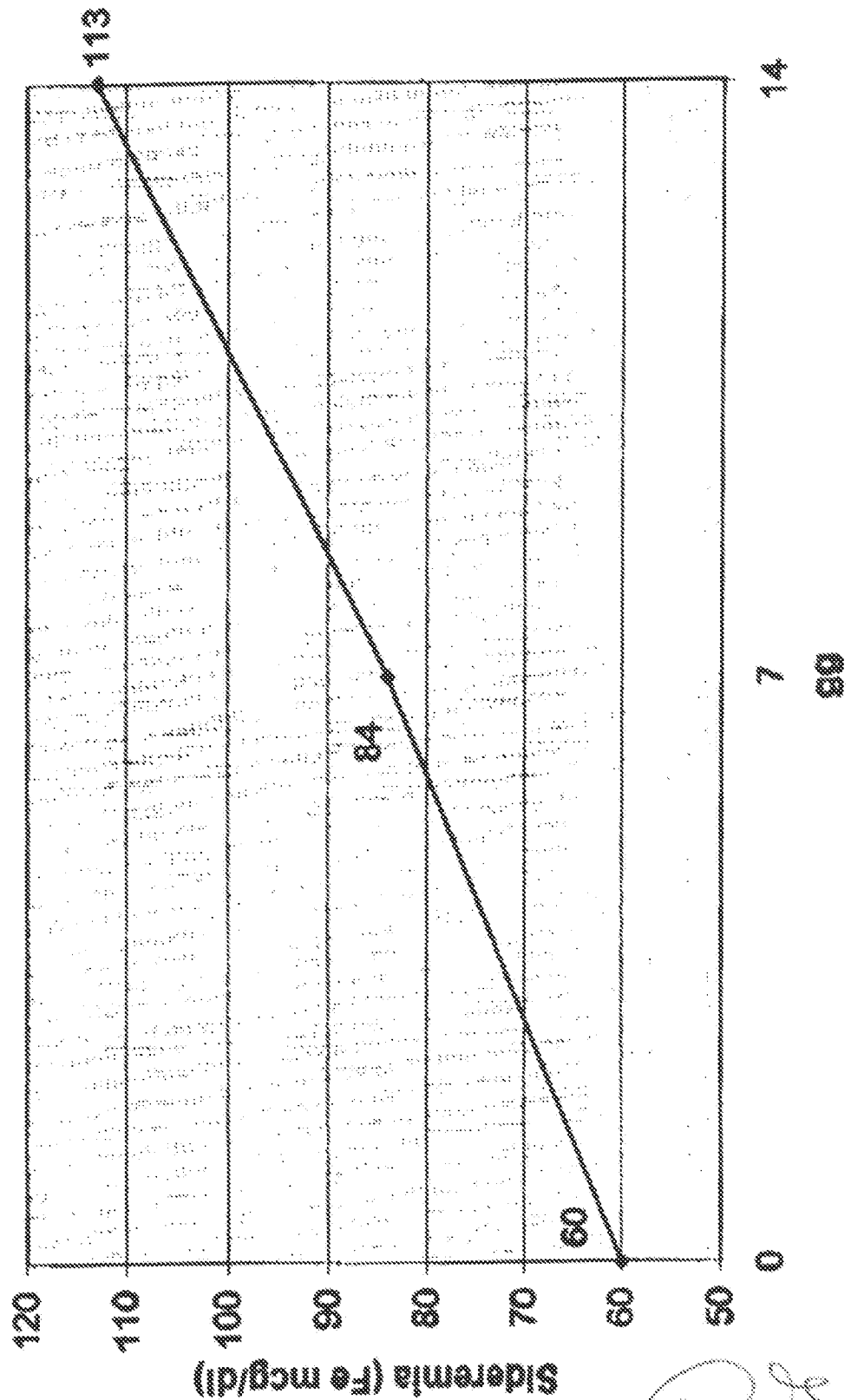


FIG. 1



Il Mandatario
(Spadaro Marco)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

Marco Spadaro

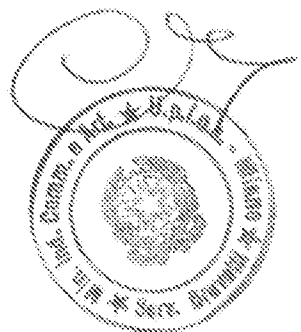
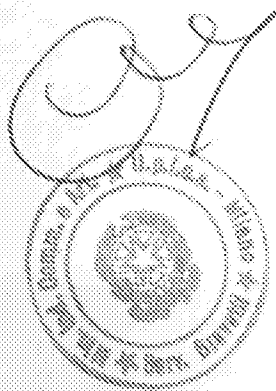
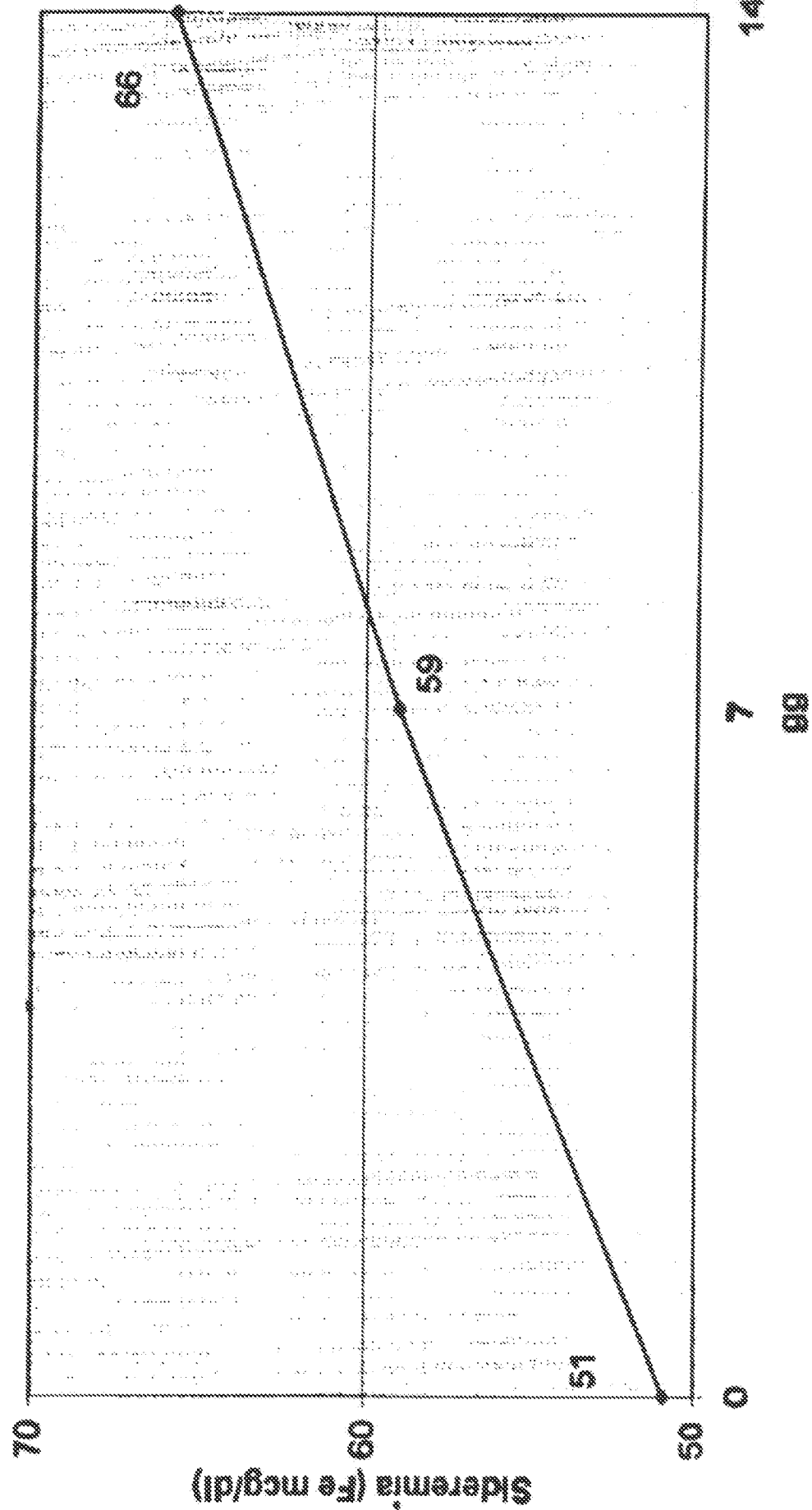


FIG. 2



Il Mandatario
(Spadaro Marco)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

Marco Spadaro