



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

DOMANDA NUMERO	102001900903373
Data Deposito	23/01/2001
Data Pubblicazione	23/07/2002

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

SALI METALLICI DI CARNITINE UTILI COME INTEGRATORI DIETETICI/NUTRIZIONALI O COME FARMACI, COMPOSIZIONI CHE LI CONTENGONO E PROCEDIMENTI PER LA LORO PREPARAZIONE.

RM 2001 A 000029

Descrizione dell'invenzione avente per titolo:

"Sali metallici di carnitine utili come integratori dietetici/nutrizionali o come farmaci, composizioni che li contengono e procedimenti per la loro preparazione"

a nome: Aldo FASSI

di cittadinanza: italiana

residente in: Via Nomentana, 323 - Roma

Inventore: il Richiedente

---000---

La presente invenzione riguarda nuovi sali metallici di carnitine con un acido organico polibasico, utili come integratori dietetici/nutrizionali o come farmaci, procedimenti per la loro preparazione e le composizioni contenenti tali sali.

Più particolarmente, la presente invenzione riguarda sali di zinco, stabili e non igroscopici, di carnitine con l'acido galattarico.

Pertanto, tali sali sono particolarmente adatti alla produzione di forme solide di somministrazione orale.

Secondo un suo aspetto ancora più particolare, la presente invenzione riguarda miglioramenti alle composizioni atte ad aumentare la motilità e/o la concentrazione spermatica nel liquido seminale di mammiferi ed al trattamento di individui affetti da astenozoospermia idiopatica, descritte nel brevetto US 6.090.848 (Sigma-Tau) il cui contenuto è incorporato per riferimento nella presente descrizione.

Ai sensi della presente invenzione, con il termine di "carnitine" ci si intende riferire collettivamente sia alla L-carnitina, sia alle alcanoil L-carnitine in cui l'algoanoile, a catena lineare o ramificata, contiene 2-5 atomi di carbonio. Tale alcanoile verrà brevemente indicato nel seguito con "alcanoile (C₂-C₅)".

Con il termine di "non-igroscopico" ci si intende riferire alla capacità posseduta da certi sali di carnitine di resistere, quando si presentano sotto forma di polveri o granuli, a una umidità relativa di almeno il 60%, a 25°C, per 24 ore, senza dar luogo a fenomeni di impaccamento o agglomerazione o addirittura a deliquescenza, con perdita delle loro proprietà di scorrimento.

Con il termine di "igroscopico" ci si intende riferire alla caratteristica mostrata dalla maggior parte dei sali di carnitine (particolarmente dai loro sali "interni"), di subire, quando sotto forma di polveri o granuli, profonde modificazioni della loro proprietà di scorrimento, dovute al loro impaccamento, agglomerazione o addirittura a deliquescenza, a seguito di esposizione ad un ambiente di umidità relativa inferiore al 50-60%, a 25°C, per 24 ore.

Sono da tempo noti i problemi di stoccaggio e lavorazione provocati dalla notevole igroscopicità della L-carnitina e delle alcanoil L-carnitine sali interni, che rende difficile la produzione e conservazione di forme solide di somministrazione orale.

Tuttavia, tali forme di somministrazione, quali compresse e capsule, rappresentano le forme preferite di somministrazione in quanto esse rendono particolarmente semplice per gli utilizzatori

assumere l'ingrediente attivo conformandosi ai regimi di dosaggio ottimali.

Il problema della igroscopicità della L-carnitina e delle alcanoil L-carnitine sali interni è stato soddisfacentemente risolto convertendo tali sali interni in sali di acidi farmacologicamente accettabili, in base al presupposto che siffatti sali mantengono le stesse attività terapeutiche/nutrizionali dei sali interni e non presentano indesiderati effetti tossici o collaterali.

Sebbene esista ormai un'ampia letteratura, particolarmente brevettuale, sulla produzione di sali stabili e non igroscopici della L-carnitina, in realtà solo il fumarato acido di L-carnitina (US 4.602.039, Sigma-Tau), l'L-(+)-tartrato di L-carnitina (US 5.703.376, Lonza) e, più recentemente, il galattarato di acetil L-carnitina (US 5.952.379, Sigma-Tau) sono stati finora sviluppati su scala industriale e commercializzati.

Per una dettagliata discussione dei vari stati patologici indotti da deficit di carnitina e zinco (che possono essere provocati anche da una dieta non opportunamente bilanciata; ad esempio un alto consumo di latte, alimento carente di zinco, può essere responsabile di tale deficit), si fa riferimento a "The Merck Manual of Diagnosis and Therapy", 17th Edition (Centennial Edition), 1999, pagg. 32 e 53 (il cui contenuto è incorporato per riferimento nella presente descrizione).

Con particolare riferimento al trattamento dell'infertilità maschile provocata da disturbi della motilità spermatica, dall'in-

sufficiente numero di spermatozoi nel liquido seminale e dalla loro alterata morfologia, sono noti gli efficaci effetti terapeutici indotti dalla somministrazione di L-carnitina (si vedano ad esempio Vitali G. et al., Drugs Exptl. Clin. Res. XXI (4), 157-159, 1995; Costa M. et al., Andrologia, 26: 155-159, 1994) e di acetil L-carnitina (Moncada M.L. et al., Acta Eur. Fertil. 23 (5) 221-224, 1992).

Nel precitato brevetto US 6.090.848 vengono descritti l'insieme effetto sinergico sull'aumento della motilità e concentrazione spermatica nel liquido seminale, e terapeutico nel trattamento della astenozoospermia idiopatica, conseguito somministrando una associazione di L-carnitina/acetil L-carnitina in rapporto molare da 2,8:1 a 4,0:1, preferibilmente di circa 3:1, rispetto al trattamento monofarmacologico.

Recentemente, terapie basate sull'approccio nutrizionale comportanti l'integrazione della dieta con elementi minerali quali zinco e selenio hanno mostrato di migliorare la motilità ed il numero di spermatozoi (si veda, ad esempio, S. Sinclair, "Male infertility: Nutritional and environmental considerations", Altern. Med. Rev. 2000; 5(1), 28-38).

Il corpo umano contiene 2-3 g di zinco e, nell'uomo, una sua parte rilevante è contenuta nei testicoli. I segni clinici ed i sintomi di un deficit di zinco, comprendono fra gli altri, "delayed sexual maturation, hypogonadism and hypospermia" (The Merck Manual, loc. cit. pag. 53).

Lo zinco è una sostanza minerale essenziale per il corretto funzionamento della prostata il cui secreto costituisce circa il 40% del fluido seminale nel quale il livello di zinco è direttamente correlato alla motilità e concentrazione spermatica. Il deficit di zinco nella dieta fa diminuire il numero degli spermatozoi ed il volume del fluido seminale e dà luogo a ritardata maturazione e diminuita motilità spermatica, fenomeni che l'integrazione della dieta con lo zinco fa regredire.

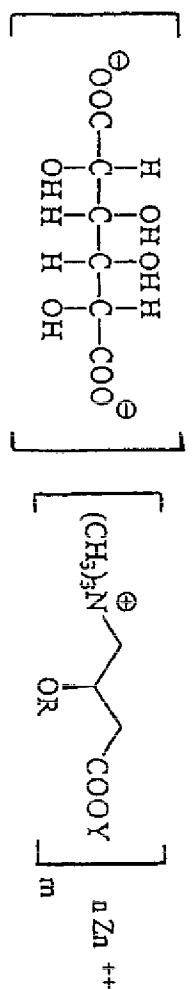
Lo zinco contenuto nel secreto prostatico svolge inoltre una potente azione battericida, preventendo così infezioni cherebbero a risalire il canale uretrale. Bassi livelli di zinco sono stati riscontrati in pazienti affetti da prostatite batterica (si veda Current Medical Diagnosis & Treatment, 38th Edition, 1991, pag. 900).

È pertanto sentita la necessità di disporre di sali di zinco e di carnitine con acidi farmacologicamente accettabili che siano stabili e non igroscopici, e ciò allo scopo di consentire la preparazione di forme solide di somministrazione orale utilizzabili come integratori dietetici in tutte le situazioni in cui l'apporto di zinco provochi la regressione o prevenga l'insorgenza degli effetti sfavorevoli indotti da un suo deficit.

Inoltre, in considerazione delle note proprietà terapeutiche della L-carnitina, dell'acetil L-carnitina e della propionil L-carnitina (come, ad esempio, l'azione protettiva della L-carnitina sul sistema cardiovascolare), composizioni contenenti sali di zinco e di carnitine trovano utile impiego anche come farmaci.

È industrialmente vantaggioso che tali composizioni solide possano venir preparate mediante apparecchiature di tipo tradizionale ed evitando di ricorrere ad ambienti deumidificati, obiettivo conseguibile solo se detti sali sono stabili e non igroscopici.

È stato ora trovato che i galattarati di carnitine e di zinco di formula (I):



(I)

in cui: $\text{R} = \text{H}$ o alcanoile a catena lineare o ramificata avente

2-5 atomi di carbonio;

$n \in 1 \text{ o } 1/2;$

$m \in 1 \text{ o } 2;$ e

(a) se $m = 1$

$\text{COOY} \equiv \text{COO}^-$ se $n = 1$; oppure

$\text{COOY} \equiv \text{COOH}$ se $n = 1/2$; oppure

(b) se $m = 2$

i COOY sono entrambi COO^- se $n=1$; oppure

un $\text{COOY} = \text{COOH}$, l'altro è COO^- se $n= 1/2$,

sono stabili e non igroscopici, rispondendo così pienamente ai requisiti precedentemente indicati.

La non igroscopicità dei sali di formula (I) è sorprendente in quanto ci si sarebbe potuto aspettare che, pur essendo i galattarati

di L-carnitina e alcanoil (C_2-C_5) L-carnitine non igroscopici, i corrispondenti sali di zinco lo fossero. Infatti, pur essendo il fumarato acido e l'L(+)tartrato di L-carnitina non igroscopici, i corrispondenti sali di zinco, L-carnitina zinco fumarato e L-carnitina zinco tartrato, sono igroscopici.

Sorprendentemente, pertanto, nella formazione di sali di zinco e carnitine con acidi organici polibasici, l'acido galattarico si comporta differentemente sia dall'acido fumarico sia dall'L(-)tartrico.

Preferibilmente, nei galattarati secondo l'invenzione l'alcanoile è scelto nel gruppo consistente di acetile, propionile, butirrile, valerile e isovalerile.

Con uno dei simboli "1:1:1", "1:1:1/2", "1:2:1" e "1:2:1/2" posto dopo il nome di un particolare galattarato si indica brevemente il rapporto molare fra acido galattarico, carnitina e zinco presente in quel galattarato.

Galattarati di formula (I) particolarmente preferiti sono i seguenti:

- galattarato di L-carnitina e zinco 1:1:1;
- galattarato di L-carnitina e zinco 1:1:1/2;
- galattarato di acetil L-carnitina e zinco 1:1:1;
- galattarato di acetil L-carnitina e zinco 1:1:1/2;
- galattarato di propionil L-carnitina e zinco 1:1:1;
- galattarato di propionil L-carnitina e zinco 1:1:1/2;
- galattarato di isovaleril L-carnitina e zinco 1:1:1;

- galattarato di isovaleril L-carnitina e zinco 1:1:1/2;
- galattarato di L-carnitina e zinco 1:2:1;
- galattarato di L-carnitina e zinco 1:2:1/2;
- galattarato di acetil L-carnitina e zinco 1:2:1;
- galattarato di propionil L-carnitina e zinco 1:2:1; e
- galattarato di isovaleril L-carnitina e zinco 1:2:1.

I galattarati di formula (I) possono venir preparati secondo una delle procedure alternative che vengono di seguito illustrate. Il comune esperto potrà facilmente scegliere la procedura più opportuna in base alle apparecchiature disponibili.

Secondo un primo procedimento, si miscelano intimamente, nei rapporti desiderati, l'acido galattarico, la carnitina prescelta e l'idrossido di Zn finemente polverizzati, e si aggiunge acqua in una percentuale compresa tra il 15% e il 35%. La miscela viene scaldata rapidamente a 70-100°C circa e quando ha raggiunto la consistenza di una massa pastosa e semiliquida, viene agitata vigorosamente per alcuni minuti e quindi scaricata in una o più vasche di raccolta. Raffreddandosi la massa assume la consistenza di una pasta, che agitata meccanicamente, e con l'ausilio del riscaldamento e di una corrente di aria calda e asciutta solidifica rapidamente. Il solido, così ottenuto viene successivamente portato al contenuto di acqua desiderato con i comuni mezzi di essiccamento dei solidi, e quindi macinato alla granulometria desiderata.

Alternativamente, la massa pastosa semiliquida di cui sopra viene scaricata in un mulino a palle riscaldato, in cui viene fatta

circolare aria calda e asciutta; il prodotto solido che si forma viene così portato al contenuto di acqua desiderato e quindi macinato alla granulometria prescelta.

Secondo un diverso procedimento, si miscelano intimamente, nei rapporti desiderati, l'acido galattarico, la carnitina prescelta e l'idrossido di Zn finemente polverizzati, e si aggiunge acqua in una percentuale compresa tra il 20% e il 40%. La miscela viene scaldata rapidamente a 70-100°C circa e agitata vigorosamente per alcuni minuti. Si aggiunge quindi acetone nella misura di circa 10 volte in mL il peso in grammi del sale che si intende preparare. Si formano due fasi di cui la più viscosa e pesante comprende il sale in preparazione che, sotto l'azione estraente dell'acetone, va man mano impoverendosi di acqua, aumentando la sua viscosità e indurendosi, fino a che, dopo 5-15 minuti circa, si trasforma completamente in un solido cristallino.

Per evitare la formazione di una crosta dura sul fondo del reattore, è necessario che questi sia dotato di un potente agitatore, in mancanza del quale è preferibile adottare la procedura precedentemente descritta.

Gli esempi non limitativi che seguono illustrano la preparazione e le caratteristiche chimico-fisiche di alcuni composti secondo l'invenzione. Le analisi elementari si riferiscono ai composti anidri. A seconda dell'umidità relativa a cui vengono esposti, i composti assorbono piccole quantità d'acqua con la quale formano degli idrati stabili.

Esempio 1

Galattarato di L-carnitina e Zn 1:1:1

A g 21 di acido galattarico (0,1 moli), g 16,1 di L-carnitina sale interno (0,1 moli) e g 8,14 di ossido di zinco (0,1 moli) finemente polverizzati e miscelati intimamente, vennero aggiunti 17 mL di acqua e la miscela fu portata rapidamente, sotto agitazione, tra i 70 e gli 80°C, con un bagno riscaldante esterno a 100-110°C. Appena la miscela raggiunse una sufficiente fluidità, venne agitata energicamente per circa 2 minuti e quindi scaricata rapidamente in vasche di raccolta. Il processo di solidificazione venne favorito muovendo la massa stessa, facendovi passare sopra una corrente di aria calda e asciutta e anche riscaldando le vasche di raccolta.

Resa quantitativa

IR (KBr), cm⁻¹ 3500-2900 (OH); 1598 (COO⁻); 1395 (COO⁻); 1120, 1060 (C-O)

Analisi per C₁₃H₂₃NO₁₁Zn Calc. C 35,92; H 5,33; N 3,22; Zn 15,04

Trov. C 35,45; H 5,40; N 3,20; Zn 14,98

Esempio 2

Galattarato di L-carnitina e Zn 1:1:1

A g 21 di acido galattarico (0,1 moli), g 16,1 di L-carnitina sale interno (0,1 moli) e g 8,14 di ossido di zinco (0,1 moli) finemente polverizzati e miscelati intimamente, vennero aggiunti 17 mL di acqua e la risultante miscela portata rapidamente, sotto agitazione, tra i 70 e gli 80°C, con un bagno riscaldante esterno a 100-110°C. Appena la miscela raggiunse una sufficiente fluidità,

venne agitata energicamente per circa 2 minuti e quindi si aggiunsero 500 mL di acetone. Si formarono due fasi: quella più pesante e viscosa fu tenuta dispersa nell'altra per mezzo di una vigorosa agitazione.

In 10 minuti circa l'intera massa si trasformò, attraverso un progressivo aumento di viscosità e consistenza, in un solido cristallino, che venne filtrato ed essiccato sotto vuoto.

Le caratteristiche del prodotto sono le stesse descritte per il composto dell'Esempio 1.

Esempio 3

Galattarato di L-carnitina e Zn 1:1:1/2

Venne ripetuta la procedura dell'Esempio 1, impiegando g 4,07 di ossido di zinco (0,05 moli) al posto della quantità doppia.

Resa quantitativa

IR (KBr), cm⁻¹ 3500-2900 (OH); 1730 (COOH); 1598 (COO⁻); 1395 (COO⁻); 1100, 1065 (C-O)

Analisi per C₁₃H₂₃NO₁₁Zn_{0,5} Calc. C 38,74; H 6,00; N 3,48; Zn 8,11

Trov. C 38,70; H 6,06; N 3,41; Zn 8,01

Esempi 4 e 5

Galattarato di acetil L-carnitina e Zn 1:1:1

Partendo da g 21 di acido galattarico (0,1 moli), g 20,3 di acetil L-carnitina sale interno (0,1 moli) e g 8,14 di ossido di zinco (0,1 moli) finemente polverizzati e miscelati intimamente e 16 mL di acqua si operò esattamente come descritto nell'Esempio 1 (Esempio 4) e nell'Esempio 2 (Esempio 5).

Resa quantitativa

IR (KBr), cm⁻¹ 3500-3000 (OH); 1740 (COCH₃); 1598 (COO⁻); 1385 (COO⁻); 1240, 1100, 1065 (C-O)

Analisi per C₁₅H₂₅NO₁₂Zn Calc. C 37,79; H 5,29; N 2,94; Zn 13,71

Trov. C 37,55; H 5,34; N 2,91; Zn 13,70

Esempio 6 e 7Galattarato di propionil L-carnitina e Zn 1:1:1

Partendo da g 21 di acido galattarico (0,1 moli), g 21,7 di propionil L-carnitina sale interno (0,1 moli) e g 8,14 di ossido di zinco (0,1 moli) finemente polverizzati e miscelati intimamente e 17 mL di acqua si operò esattamente come descritto nell'Esempio 1 (Esempio 6) e nell'Esempio 2 (Esempio 7).

Resa quantitativa

IR (KBr), cm⁻¹ 3500-3000 (OH); 1738 (COCH₂CH₃); 1598 (COO⁻); 1385 (COO⁻); 1240, 1100, 1065 (C-O)

Analisi per C₁₆H₂₇NO₁₂Zn Calc. C 39,16; H 5,55; N 2,85; Zn 13,32

Trov. C 39,00; H 5,58; N 2,80; Zn 13,30

Esempio 8Galattarato di L-carnitina e Zn 1:2:1

Venne ripetuta la procedura dell'Esempio 1, impiegando g 32,2 di L-carnitina sale interno (0,2 moli) al posto di 0,1 moli.

Resa quantitativa

IR (KBr), cm⁻¹ 3500-2900 (OH); 1598 (COO⁻); 1395 (COO⁻); 1120, 1060 (C-O)

Analisi per $C_{20}H_{38}N_2O_{14}Zn$ Calc. C 40,31; H 6,43; N 4,70; Zn 10,97
Trov. C 40,02; H 6,45; N 4,66; Zn 10,85

Esempio 9

Galattarato di L-carnitina e Zn 1:2:1

Venne ripetuta la procedura dell'Esempio 2, impiegando g 32,2 di L-carnitina sale interno (0,2 moli) invece di 0,1 moli e aggiungendo 650 mL di acetone, invece di 500.

Le caratteristiche del prodotto sono le stesse descritte per il composto dell'Esempio 8.

Esempio 10

Galattarato di L-carnitina e Zn 1:2:1/2

Venne ripetuta la procedura dell'Esempio 8, impiegando g 4,07 di ossido di zinco (0,05 moli) invece di 0,1 moli.

Resa quantitativa

IR (KBr), cm^{-1} 3500-2900 (OH); 1730 (COOH); 1598 (COO⁻); 1395 (COO⁻); 1100, 1065 (C-O)

Analisi per $C_{20}H_{39}N_2O_{14}Zn_{0.5}$ Calc. C 42,58; H 6,97; N 4,96; Zn 5,79

Trov. C 42,39; H 7,03; N 5,00; Zn 5,70

Esempio 11 e 12

Galattarato di acetil L-carnitina e Zn 1:2:1

Partendo da g 21 di acido galattarico (0,1 moli), g 40,6 di acetil L-carnitina (0,2 moli) e g 8,14 di ossido di zinco (0,1 moli) finemente polverizzati e miscelati intimamente e 19 mL di acqua si operò esattamente come descritto nell'Esempio 1 (Esempio 11) e, rispettivamente, nell'Esempio 2 (Esempio 12).

Resa quantitativa

IR (KBr), cm^{-1} 3500-3000 (OH); 1740 (COCH_3); 1598 (COO $^-$); 1385 (COO $^-$); 1240, 1100, 1065 (C-O)

Analisi per $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{16}\text{Zn}$ Calc. C 42,39; H 6,23; N 4,12; Zn 9,61

Trov. C 42,29; H 6,30; N 4,06; Zn 9,55

Analogamente vennero preparati il galattarato di propionil L-carnitina e Zn 1:2:1 ed il galattarato di isovaleril L-carnitina e Zn 1:2:1.

La presente invenzione riguarda inoltre composizioni che comprendono quale principio attivo almeno uno dei predetti galattarati di zinco e di carnitine, e un eccipiente farmacologicamente accettabile.

Le composizioni possono presentarsi sotto forma di preparati farmaceutici o preparati da banco, integratori alimentari, prodotti dietetici, prodotti veterinari o mangimi.

Le composizioni secondo l'invenzione possono comprendere anche altri principi attivi sia di natura farmacologica, sia nutrizionale. In particolare, le composizioni possono comprendere altri sali farmacologicamente accettabili di L-carnitina e/o alcanoil (C₂-C₅) L-carnitine.

Le composizioni possono inoltre comprendere sostanze riempitive, agenti leganti, lubrificanti, agenti distaccanti, agenti regolatori di flusso, agenti disperdenti, coloranti ed aromatizzanti, come risulta evidente ad ogni esperto in tecnologia farmaceutica.

Le forme solide di somministrazione orale comprendono pastiglie, compresse, compresse masticabili, capsule, confetti, polveri o granulati. Nel caso di polveri o granulati la forma di presentazione può essere costituita da sachet (o bustine).

Poiché la "Recommended Dietary Allowance" (RDA) dello zinco è di 12-15 mg/giorno per soggetti adulti (Goodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Eighth Edition, 1990, pag. 1525) è opportuno che le composizioni secondo l'invenzione, quando sotto forma di dosaggio unitario, contengano circa 4-8 mg di zinco.

Composizioni particolarmente adatte a comprendere almeno uno dei galattarati di zinco e carnitine di formula (I) sono le composizioni del tipo di quelle descritte nel precitato brevetto US 6.090.848. Le composizioni migliorate secondo la presente invenzione comprendono opportunamente anche un composto di selenio.

Oltre la metà del selenio presente nel corpo di soggetti maschi si ritrova nello sperma. Studi recenti hanno evidenziato l'aumentato rischio di infertilità maschile causato da una ridotta assunzione giornaliera di selenio (la cui potente azione antiossidante svolta unitamente alla vitamina E è invece ben nota da tempo) a causa di una dieta non bilanciata. È stata infatti rilevata una relazione tra selenio e secrezione spermatica.

Poiché la RDA del selenio è di 55-75 µg/giorno (per soggetti adulti) (Goodman and Gilman's, loc. cit.) è opportuno che le composizioni migliorate secondo l'invenzione, quando sotto forma di

dosaggio unitario, contengano anche 20-35 µg circa di selenio (preferibilmente sotto forma di selenometionina).

Vengono forniti di seguito alcuni esempi non limitativi di composizioni migliorate, in cui tutti i sali di carnitine sono non igroscopici e che si prestano pertanto alla produzione non solo di bustine, ma anche di compresse, compresse masticabili, confetti e capsule. In ogni composizione il rapporto molare L-carnitina/acetil L-carnitina è di circa 3.

Vengono usate le seguenti abbreviazioni: Ga = galattarato; LC = L-carnitina; ALC = acetil L-carnitina.

Composizione 1

0,600 g	ALC Ga
0,040 g	Ga:ALC:Zn 1:1:1 (Zn = 5,5 mg)
1,725 g	LC fumarato

Composizione 2

0,600 g	ALC Ga
0,075 g	Ga:ALC:Zn 1:1:1/2 (Zn = 5,5 mg)
1,725 g	LC fumarato

Composizione 3

0,640 g	ALC Ga
0,064 g	Ga:LC:Zn 1:2:1 (Zn = 7 mg)
1,700 g	LC fumarato

Composizione 4

0,640 g	ALC Ga
0,010 g	Ga:LC:Zn 1:2:1/2 (Zn = 6 mg)
1,700 g	LC fumarato

Ogni composizione può opportunamente contenere una quantità efficace di un composto di selenio, ad esempio 70 µg di selenometionina, corrispondenti a 28 µg di selenio.

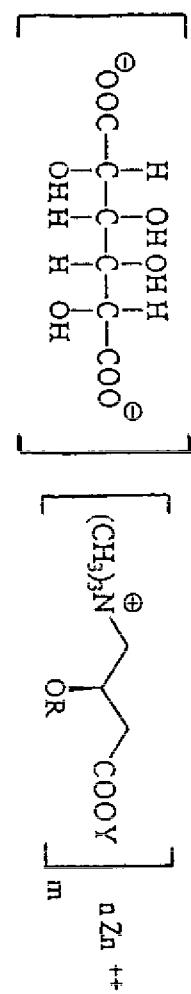
Come risulterà evidente a qualsiasi esperto di tecnologia farmaceutica, le composizioni per bustine potranno comprendere adatti eccipienti quali fruttosio, acido citrico, saccarina sodica, aroma acqua tonica, D-mannitolo e biossido di silicio collodale.

Le composizioni per compresse e compresse masticabili potranno comprendere eccipienti quali menta essenza, saccarina sodica, sorbitolo soluzione, sorbitolo, magnesio stearato, talco, amido di mais pregelatinizzato, mannitolo e saccarosio.

In conseguenza della stabilità e non-igroscopicità dei predetti sali di L-carnitina e alcanoil L-carnitine, le composizioni per capsule possono essere completamente prive di qualsiasi eccezione, data l'inerzia dei componenti nei riguardi del materiale gelatinoso costituente le capsule.

RIVENDICAZIONI**RM 2001 A 000029**

1. Galattarato di formula (I):



in cui: R = H o alcanoile a catena lineare o ramificata avente 2-5 atomi di carbonio;

n è 1 o 1/2;

m è 1 o 2; e

(a) se m = 1

COOY è COO⁻ se n = 1; oppure

COOY è COOH se n = 1/2; oppure

(b) se m = 2

i COOY sono entrambi COO⁻ se n=1; oppure

un COOY=COOH, l'altro è COO⁻ se n=1/2.

2. Galattarato secondo la rivendicazione 1, in cui l'alconoile è scelto nel gruppo consistente di acetile, propionile, butirrile, valerile e isovalerile.

3. Galattarato secondo le rivendicazioni 1 o 2 scelto nel gruppo comprendente:

- galattarato di L-carnitina e zinco 1:1:1;
- galattarato di L-carnitina e zinco 1:1:1/2;
- galattarato di acetil L-carnitina e zinco 1:1:1;
- galattarato di acetil L-carnitina e zinco 1:1:1/2;

- galattarato di propionil L-carnitina e zinco 1:1:1;

- galattarato di propionil L-carnitina e zinco 1:1:1/2;

- galattarato di isovaleril L-carnitina e zinco 1:1:1;

- galattarato di isovaleril L-carnitina e zinco 1:1:1/2;

- galattarato di L-carnitina e zinco 1:2:1;

- galattarato di L-carnitina e zinco 1:2:1/2;

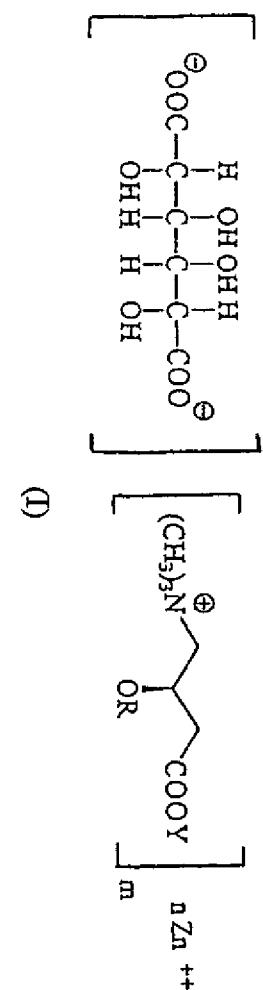
- galattarato di acetil L-carnitina e zinco 1:2:1;

- galattarato di propionil L-carnitina e zinco 1:2:1; e

- galattarato di isovaleril L-carnitina e zinco 1:2:1.

4. Composizione comprendente:

- (a) almeno un galattarato di formula (I):



in cui: R = H o alcanoile a catena lineare o ramificata avente

2-5 atomi di carbonio;

n è 1 o 1/2;

m è 1 o 2; e

- (a) se m = 1

COOY è COO⁻ se n = 1; oppure

COOY è COOH se n = 1/2; oppure

- (b) se m = 2

i COOY sono entrambi COO⁻ se n=1; oppure

un COOY=COOH, l'altro è COO⁻ se n= 1/2, e

- (b) un eccipiente farmacologicamente accettabile.
- 5. Composizione secondo la rivendicazione 4, in cui il galattato (a) è un galattarato delle rivendicazioni 2 o 3.
- 6. Composizione secondo le rivendicazioni 4 o 5, quale preparato farmaceutico o preparato da banco, integratore alimentare, prodotto dietetico, prodotto veterinario o mangime.
- 7. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 4-6 comprendente ulteriori principi attivi sia di natura nutrizionale sia farmacologica, sostanze riempitive, agenti leganti, lubrificanti, agenti distaccanti, agenti regolatori di flusso, agenti disperdenti, coloranti ed aromatizzanti.
- 8. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 4-7 sotto forma di pastiglie, compresse, compresse masticabili, capsule, confetti, polveri o granulati.
- 9. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 4-8, sotto forma di dosaggio unitario, comprendente una quantità di un sale delle rivendicazioni 1-3 corrispondente a circa 4-8 mg di zinco.
- 10. Composizione secondo la rivendicazione 9, comprendente ulteriormente una quantità di un composto del selenio corrispondente a circa 20-35 µg di selenio.

p.i. di Aldo FASSI

Dott. Fabio Cavattoni

