



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

DOMANDA NUMERO	101998900705203
Data Deposito	23/09/1998
Data Pubblicazione	23/03/2000

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

DERIVATI DELL'ACIDO RETINOICO PER USO MEDICINALE E RELATIVO METODO DI PREPARAZIONE.

DESCRIZIONE

di Brevetto per Invenzione Industriale,

di **AMMAR KHODOR**, di nazionalità italiana,

domiciliato a 40100 BOLOGNA - VIA DEGLI ORTI, 5

Inventore: **AMMAR Khodor**

T 0 98 A 000808

*** **

La presente invenzione è relativa a ~~alcune~~ composti attivi, derivati dell'acido retinoico, indicati per la preparazione di composizioni farmaceutiche di impiego in medicina generale, in dermatologia, in oncologia, nel trattamento di disturbi renali, del fegato e del sistema nervoso; l'invenzione si estende alle composizioni farmaceutiche contenenti tali composti e al relativo metodo di preparazione.

È nota l'esigenza, nel trattamento di numerose forme tumorali, di ridurre l'uso della chemioterapia che, per quanto efficace nell'azione antitumorale, presenta effetti collaterali molto gravi. Attualmente, è noto ridurre l'intensità delle cure chemioterapiche combinandole con l'uso di acido retinoico o suoi derivati, i quali presentano una serie di effetti utili appunto nella prevenzione e cura dei tumori, come la capacità di provocare inibizione della proliferazione cellulare, indurre il differenziamento e l'apoptosi, e controllare l'espressione di oncogeni e geni che sopprimono il tumore: risultati positivi sono stati ottenuti, in particolare, nel trattamento della leucemia promielocitica acuta (APL) con acido retinoico.

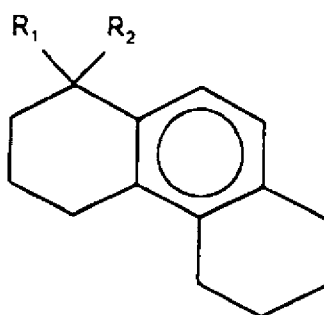
Purtroppo, anche l'acido retinoico e i suoi derivati noti presentano effetti collaterali pesanti, tra cui ipervitaminosi A: sorge dunque l'esigenza di disporre di un composto che pur mantenendo effetti terapeutici analoghi a quelli dell'acido retinoico presenti effetti collaterali significativamente ridotti rispetto ad esso.

È dunque uno scopo della presente invenzione quello di fornire nuovi

CIRCOLO Elettro
(iscritto Albo n° 426/BMI)

composti aventi effetti terapeutici analoghi o superiori a quelli dell'acido retinoico o dei suoi derivati noti, ma effetti collaterali significativamente ridotti rispetto ad esso.

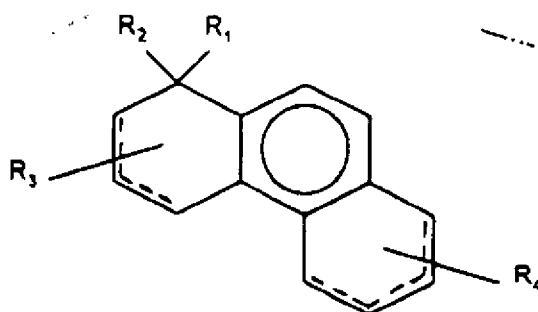
In accordo con lo scopo predefinito, la presente invenzione è relativa ad un composto attivo per la preparazione di composizioni farmaceutiche di impiego in medicina generale, in dermatologia, in oncologia, nel trattamento di disturbi renali, del fegato e del sistema nervoso, caratterizzato dalla presenza del gruppo di formula (I):



(I)

comprendente tre anelli omociclici condensati a sei atomi di carbonio, tra cui un anello centrale aromatico e due anelli laterali alifatici saturi o insaturi disposti in posizione meta rispetto a detto anello centrale aromatico, e in cui i sostituenti laterali R_1 e R_2 sono gruppi alchilici con numero di atomi di carbonio compreso tra 1 e 4; entrambi detti anelli laterali alifatici potendo inoltre presentare uno o più ulteriori sostituenti laterali.

In particolare, il composto attivo secondo l'invenzione comprende il gruppo di formula (II):

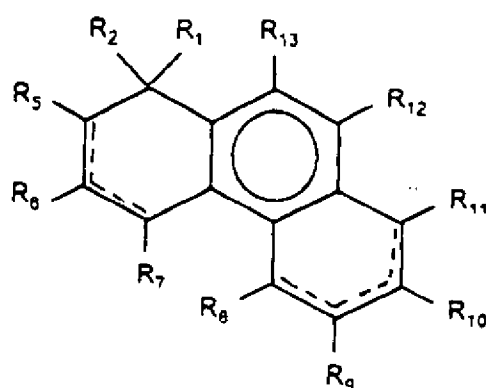


(II)

in cui sono presenti almeno uno dei sostituenti laterali R_1 e R_2 e almeno uno dei sostituenti laterali R_3 e R_4 e dove:

- R_1 e R_2 sono gruppi alchilici con numero di atomi di carbonio compreso tra 1 e 4;
- R_3 e R_4 sono scelti nel gruppo costituito da: $=O$, $-OH$, $-O-R'$, $-O-R'-OH$, con R' gruppo alifatico saturo o insaturo a catena lineare o ramificata e numero di atomi di carbonio compreso tra 1 e 4;
- i legami rappresentati da una linea continua affiancata da una linea tratteggiata sono legami doppi o legami semplici.

Preferibilmente, il composto attivo dell'invenzione comprende il gruppo di formula (III):



(III)

CERBARO Elena
Iscrizione Albo nr 426/BM

dove:

- R_1 e R_2 sono gruppi alchilici con numero di atomi di carbonio compreso tra 1 e 4;
- $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$, sono scelti, indipendentemente uno dall'altro, nel gruppo costituito da: $-H$, $-H_2$, $=O$, $-OH$, $-CH_3$;
- R_3 e R_{11} sono scelti nel gruppo costituito da: $-H$, $-H_2$, $=O$, $-OH$, $-O-R'$, $-O-R'-OH$, con R' gruppo alifatico saturo o insaturo a catena lineare o ramificata e numero di atomi di carbonio compreso tra 1 e 4;
- i legami rappresentati da una linea continua affiancata da una linea tratteggiata

sono legami doppi o legami semplici.

Secondo una preferita forma di attuazione, R_1 e R_2 sono gruppi metilici e R_3 e R_{11} sono scelti nel gruppo costituito da: $-H$, $-H_2$, $=O$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH=CH_2$, $-O-CH=CH_2-CH_3$, $-O-CH_2-CHOH-CH_3$.

Secondo un ulteriore aspetto dell'invenzione, essa è relativa ad una composizione farmaceutica di impiego in medicina generale, in dermatologia, in oncologia, nel trattamento di disturbi renali, del fegato e del sistema nervoso, **caratterizzata dal fatto** di comprendere il composto sopra definito, associato ad eccipienti farmaceuticamente compatibili.

La presente invenzione è inoltre relativa ad un metodo per la preparazione di composizioni farmaceutiche per impiego in medicina generale, dermatologia, oncologia, nel trattamento di disturbi renali, del fegato e del sistema nervoso, **caratterizzato dal fatto** di comprendere le fasi di:

- preparare una soluzione liquida a carattere alcolico di acido retinoico in un composto alcolico o glicolico presente in forte eccesso rispetto all'acido retinoico;
- fare avvenire una reazione di esterificazione dell'acido retinoico con detto composto alcolico o glicolico in eccesso, ad una temperatura prestabilita;
- lasciare procedere detta reazione per un tempo prefissato mantenendo detta temperatura prestabilita;
- interrompere detta reazione dopo detto tempo prefissato e raffreddare detta soluzione.

Preferibilmente, detta reazione è condotta portando ad ebollizione detta soluzione, ad una temperatura di circa $187^{\circ}C$. Secondo una preferita forma di attuazione, detta reazione è interrotta dopo circa 60 minuti, mentre secondo una possibile variante essa è interrotta dopo circa 120 minuti.

CERBARO Elena
Iscrizione Albo nr 426/BMI

I composti secondo l'invenzione si sono rivelati avere efficacia terapeutica sostanzialmente analoga se non superiore all'acido retinoico nella cura delle leucemie, come dimostrato da studi su linee cellulari leucemiche in coltura.

Tali ricerche, condotte in particolare su linee cellulari HL60 e U937, di impiego tradizionale negli studi sulla leucemia proprio per la loro stretta affinità con le cellule leucemiche, hanno mostrato che i composti secondo l'invenzione sono in grado di differenziare le linee considerate con efficacia pari o superiore all'acido retinoico, e a concentrazioni inferiori, come evidenziato da analisi morfologiche e funzionali. Soprattutto nelle cellule U937, è stata osservata inoltre un significativo incremento nella capacità di produrre trombossano B2 che, in queste linee cellulari, rappresenta un indice correlato al differenziamento cellulare.

I composti dell'invenzione, inoltre, non risultano tossici per le cellule, anche se somministrati a concentrazioni relativamente elevate (dell'ordine del micromolare) per più giorni consecutivi.

Tali composti, inoltre, inducono apoptosi sulle linee cellulari considerate, come dimostrato dall'abbassamento del livello della proteina bcl-2 e dalla frammentazione del DNA rilevata con tecniche diverse: come noto, l'apoptosi, o morte cellulare programmata, è un importante processo biologico, indispensabile per il normale sviluppo e differenziamento cellulare, per il mantenimento dell'omeostasi e per l'eliminazione da parte dell'ospite di un virus o di cellule tumorali; la tendenza ad indurre apoptosi è un segnale di efficace azione terapeutica.

L'analisi di trasfezione ha mostrato che i nuovi composti interagiscono preferenzialmente con i recettori nucleari dei retinoidi di classe RXR.

In definitiva, i composti dell'invenzione presentano, sulle linee cellulari considerate in sede di analisi, effetti di differenziamento, riduzione della proliferazione e induzione dell'apoptosi confrontabili se non superiori rispetto all'acido retinoico: queste osservazioni sperimentali consentono di prevedere l'efficacia terapeutica di tali composti nella cura della leucemia e in tutti gli altri casi di accertata efficacia dell'acido retinoico.

Esistono numerosi studi, tra cui C. Chomienne et al., FASEB J., 10: 1025-1030 (1996) e La Press Medicale (1998), che confermano l'efficace azione inibitoria dei retinoidi (in particolare proprio dell'acido retinoico) sullo sviluppo dei tumori, in quanto in grado di bloccare la crescita di cellule neoplastiche. La stretta analogia di comportamento tra l'acido retinoico e i nuovi composti secondo l'invenzione osservata sulle linee cellulari studiate lascia ragionevolmente ipotizzare un medesimo comportamento anche in altre applicazioni dell'acido retinoico, per esempio nel trattamento di altre forme tumorali come i neuroblastomi.

I composti dell'invenzione, e le relative composizioni farmaceutiche contenenti tali composti, si sono rivelati efficaci, oltre che in oncologia, anche in altri settori terapeutici, in particolare in dermatologia e nel trattamento di disturbi renali, del fegato e del sistema nervoso: in particolare, i composti dell'invenzione si sono rivelati efficaci in tutti i casi in cui la precedente domanda internazionale di brevetto WO 97/02030 dello stesso Richiedente indicava il possibile impiego di esteri glicolici dell'acido retinoico.

Ulteriori caratteristiche e vantaggi della presente invenzione appariranno chiari dalla descrizione che segue di alcuni suoi esempi di attuazione, dati a puro titolo esemplificativo e non limitativo.

CERBARO Elena
Iscrizione Albo nr 426/BM

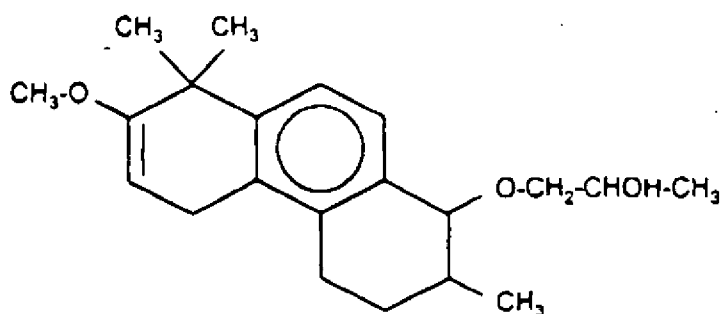
ESEMPIO 1: Preparazione del composto attivo

In un recipiente da 2 litri è stata preparata una soluzione contenente 2 g di acido retinoico in 300 ml di glicole propilenico: la reazione di esterificazione dell'acido retinoico è stata innescata con aggiunta di 1 mg di acido salicilico in funzione di catalizzatore e portando la soluzione alla temperatura di 187°C (temperatura di ebollizione). La reazione è stata protratta per un'ora alla medesima temperatura, quindi la soluzione ottenuta, denominata soluzione n. 1, è stata raffreddata e aggiunta ad un pari volume di acqua distillata.

La miscela è stata estratta in tre successive riprese rispettivamente con 150, 100 e 100 ml di 1,1,2 tricloro-2,2,1 trifluoro-etano in apposito imbuto separatore: l'estratto organico è stato quindi lavato con 100 ml di soluzione acquosa di bicarbonato di potassio (KHCO_3) allo 0,1% e con 100 ml di acqua distillata allo scopo di eliminare il catalizzatore.

Il solvente è stato rimosso in Rotavapor in corrente di azoto (tecnica nota).

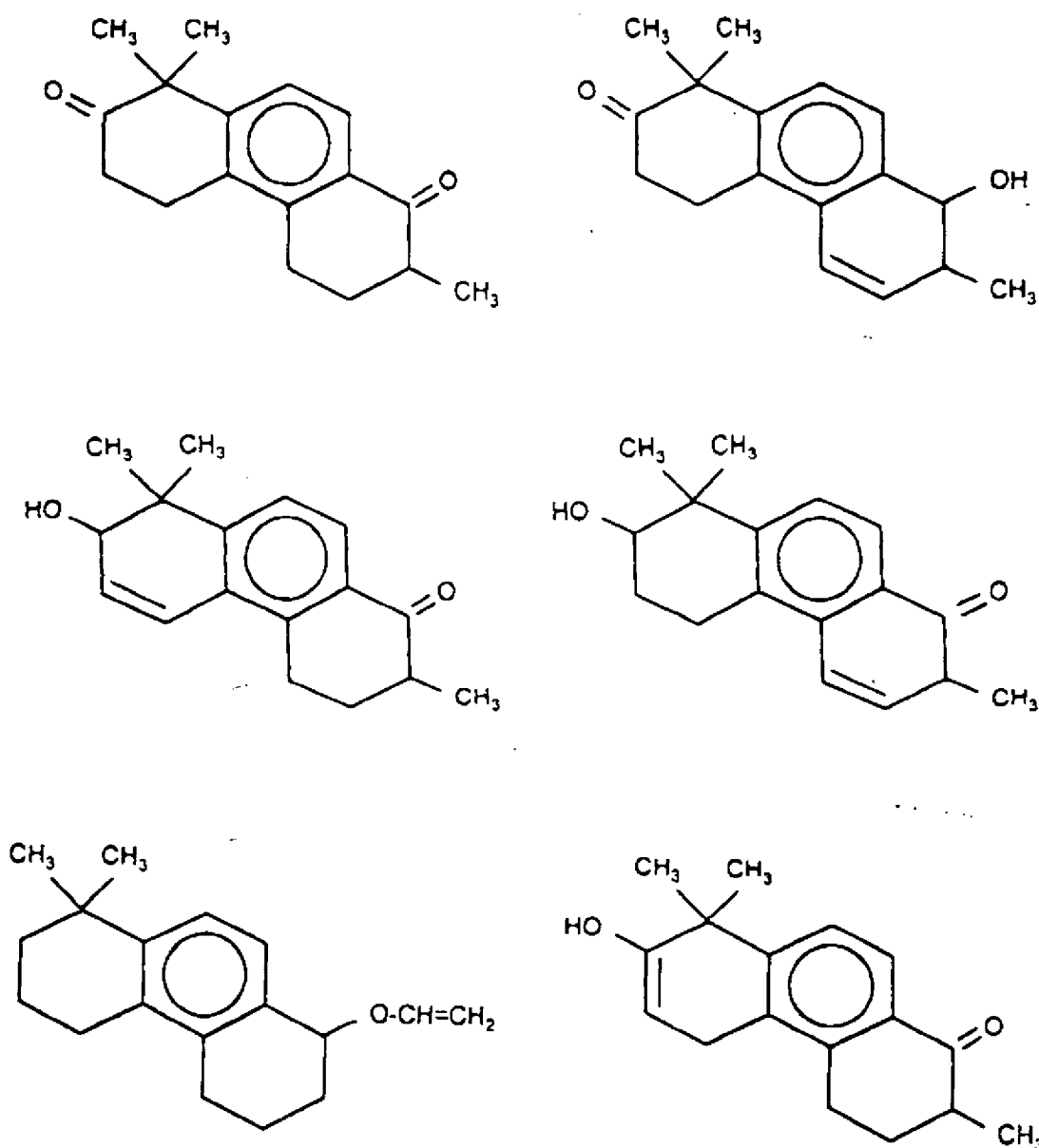
La soluzione n. 1 è stata quindi analizzata per determinare i composti presenti. L'analisi elementare ha mostrato la presenza, in quantità pari a circa il 70%, del composto di formula grezza $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$, con peso molecolare 330: analisi spettrografiche e in particolare all'infrarosso hanno portato all'individuazione della seguente formula di struttura:



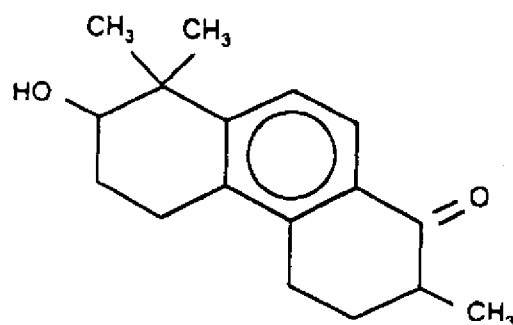
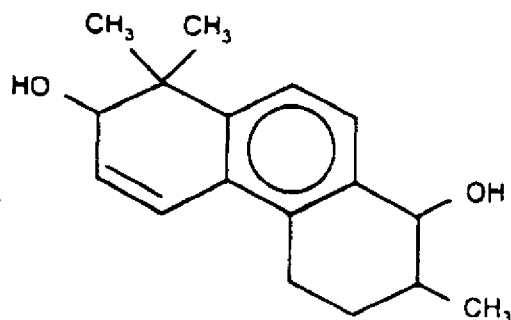
(IV)

Con le medesime modalità è stato preparato un secondo campione, in cui la reazione a caldo tra acido retinoico e glicole propilenico è stata però protratta per due ore. La soluzione ottenuta, denominata soluzione n. 2, è stata purificata ed analizzata analogamente a quanto descritto con riferimento alla soluzione n. 1.

Oltre al composto di formula IV, presente in quantità pari a circa il 20%, sono stati individuati nella soluzione n. 2 i composti di formula grezza $C_{17}H_{20}O_2$ e $C_{18}H_{24}O$, aventi peso molecolare 256, e $C_{17}H_{22}O_2$, aventi peso molecolare 258, corrispondenti alle seguenti formule:

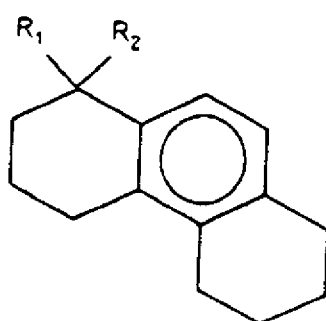


CERBARO Elena
 (iscrizione Albo nr 426/BMI)



Gli isomeri di peso molecolare 256 sono risultati presenti nella soluzione n. 2 in quantità pari a circa il 70%, quelli a peso molecolare 258 in quantità inferiore al 10%.

Ulteriori composti sono stati preparati, sempre con modalità analoghe a quelle precedentemente descritte, utilizzando per la reazione a caldo dell'acido retinoico, anziché glicole propilenico, altri composti a carattere alcolico, in particolare alcol etilico. Nelle soluzioni ottenute dopo un'ora e dopo due ore di reazione sono stati ritrovati ulteriori composti analoghi a quelli presenti nelle soluzioni n. 1 e n. 2, tutti caratterizzati dalla presenza del gruppo di formula generale:



(I)

Secondo l'invenzione, è proprio la presenza di questo particolare gruppo, comprendente tra anelli esagonali condensati di atomi di carbonio, dei quali uno centrale aromatico e due, disposti in posizione meta tra loro, alifatici saturi o insaturi, a determinare le proprietà terapeutiche dei composti stessi, indipendentemente dalla natura e quantità dei sostituenti laterali.

ESEMPIO 2: Impieghi terapeutici

Sia la soluzione n. 1, nella quale risulta presente in massima parte il composto di formula IV (peso molecolare 330), sia la soluzione n. 2, contenente principalmente i composti isomeri di peso molecolare 256, preparate secondo le modalità descritte nel precedente esempio 1, sono state impiegate per la preparazione di composizioni farmaceutiche per diverse applicazioni terapeutiche.

I composti attivi dell'invenzione sono stati impiegati puri a basse concentrazioni o diluiti in soluzioni acquose glico-alcoliche, eventualmente in combinazione con idrochinone e/o acido salicilico.

Sono stati trattati per via topica numerosi pazienti affetti da dermatite, psoriasi e disturbi vari della pelle, ottenendo in tutti i casi ottimi risultati.

Ottimi risultati sono stati ottenuti anche nella cura di disturbi renali e della cirrosi epatica, con somministrazione orale dei composti dell'invenzione, e nella cura di disturbi nervosi.

In nessun caso sono stati evidenziati effetti collaterali pesanti.

ESEMPIO 3: Effetti su linee cellulari leucemiche in coltura

Sulla base dei noti effetti differenzianti e di rallentamento della proliferazione che l'acido retinoico mostra nei confronti di cellule trasformate, tra cui in particolare cellule leucemiche U937 e HL60, è stato verificato che anche i composti secondo la presente invenzione, derivati dell'acido retinoico di nuova concezione, avessero analogo comportamento e, quindi, effetti simili nella cura di forme tumorali.

I risultati, ottenuti con tecniche morfologiche, biochimiche e biomolecolari, hanno indicato che i nuovi composti secondo l'invenzione inducono il differenziamento delle cellule leucemiche a concentrazioni inferiori rispetto

CERBARO Elena
Iscrizione Albo nr 426/BMJ

all'acido retinoico, non risultano tossici per le cellule, anche se somministrati in dosi elevate per più giorni consecutivi, e sono in grado di indurre apoptosi in entrambe le linee cellulari in esame (anche se con modalità diverse), come evidenziato con approcci sia morfologici sia funzionali.

A conferma dell'effetto di maturazione cellulare indotto da tali composti, è stato osservato che nelle linee cellulari studiate la riduzione della proliferazione è accompagnata da un significativo incremento nella capacità di produrre trombossano B2 (TXB2) che, come noto, in queste linee cellulari è associato al differenziamento: la produzione di TXB2 è circa quattro volte superiore rispetto a cellule trattate con acido retinoico, a parità di dose.

È stato inoltre verificato che i composti dell'invenzione mostrano anche effetti analoghi all'acido retinoico nell'indurre apoptosi in cellule leucemiche, quanto meno a determinati stadi differenziativi: la capacità dei composti secondo l'invenzione nell'indurre apoptosi nelle linee cellulari considerate è stata verificata con approcci diversi condotti con tecniche note, sia di tipo morfologico (osservazione diretta di campioni su vetrino) sia di tipo molecolare (qualitativo, su gel, e quantitativo, tramite difenilazione), ed è dimostrata in particolare dall'abbassamento del livello di proteina bcl-2 e dalla frammentazione del DNA, rilevata con tecniche diverse.

Inoltre, è stato verificato l'effetto di tali derivati nei confronti delle proteine citoplasmatiche CRABP I e II e delle proteine nucleari RAR e RXR, il cui ruolo nell'azione dell'acido retinoico sui meccanismi cellulari (del resto non ancora del tutto chiarito) è ormai accertato. Saggi di transattivazione, eseguiti secondo tecniche note, hanno consentito di definire a quale recettore si lega preferenzialmente il composto secondo l'invenzione: i risultati sperimentali hanno

rivelato che i composti in esame si legano preferenzialmente con i recettori di classe RXR e in particolare con RXR γ ; l'affinità con i recettori di classe RAR è significativamente inferiore rispetto a quella per RXR. I composti in esame si comportano dunque in modo differente rispetto all'acido retinoico e ai suoi derivati tradizionali, i quali, come noto, si legano soprattutto ai recettori RAR: i composti secondo l'invenzione, al contrario, si lega preferenzialmente ai recettori RXR, ai quali sembra accertato che si leghino in particolare quei retinoidi in grado di indurre l'apoptosi in cellule HL60 [36] e, in particolare, la forma 9-cis dell'acido retinoico (la più efficace nella terapia antitumorale).

È stato infine osservato che i composti secondo l'invenzione non sembrano indurre la proteina CRABP II, che viene invece indotta a seguito di trattamento con acido retinoico: questo potrebbe essere segno di maggiore stabilità cellulare dei composti sperimentati, i cui effetti differenzianti ed apoptotici nei confronti di cellule trasformate vengono così prolungati.

In definitiva, nelle linee cellulari considerate, i nuovi composti secondo l'invenzione hanno mostrato attività paragonabile e per certi aspetti superiore rispetto all'acido retinoico.

ESEMPIO 4: Attività tossica

I composti secondo l'invenzione sono stati somministrati a cavie in forme e concentrazioni diverse, per valutarne l'eventuale tossicità.

Una prova di somministrazione in dose unica è stata condotta utilizzando 40 polli di ceppo Warren di 21 settimane di età, suddivisi in quattro gruppi per il sito di inoculazione: orale, sottocutaneo, intramuscolo, endovena. A metà degli animali di ciascun gruppo sono stati somministrati 0,1 ml di prodotto, all'altra metà 1 ml. Gli animali sono stati tenuti in osservazione per 21 giorni dopo la

CERBARO Elena
Iscrizione Albo nr 426/BMI

somministrazione, per il rilievo dei seguenti parametri: reazioni generali e/o locali, mortalità, consumo di mangime e acqua, produzione di uova.

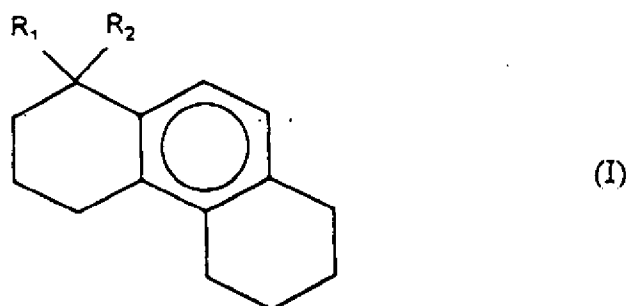
Con metodologia analoga è stata anche condotta una prova di somministrazione ripetuta, su altri 40 polli di ceppo Warren di 21 settimane di età, sempre suddivisi in quattro gruppi per il sito di inoculazione: orale, sottocutaneo, intramuscolo, endovena. A metà degli animali di ciascun gruppo sono stati somministrati 0,1 ml di prodotto, all'altra metà 1 ml: la medesima dose è stata nuovamente somministrata dopo 15 giorni. Gli animali sono stati tenuti in osservazione per 21 giorni dopo la seconda somministrazione, per il rilievo dei parametri precedentemente ricordati.

Nel periodo di prova, su nessuno degli animali è stata osservata alcuna alterazione clinica né alcuna differenza rispetto ai valori zootecnici standard: la mortalità è stata nulla e non si sono osservati effetti negativi né a livello locale né nei parametri zootecnici. In definitiva, il prodotto nelle dosi utilizzate si è dimostrato innocuo e privo di effetti negativi locali e generali.

CERBARO Elena
(iscrizione Albo nr 426/BM)

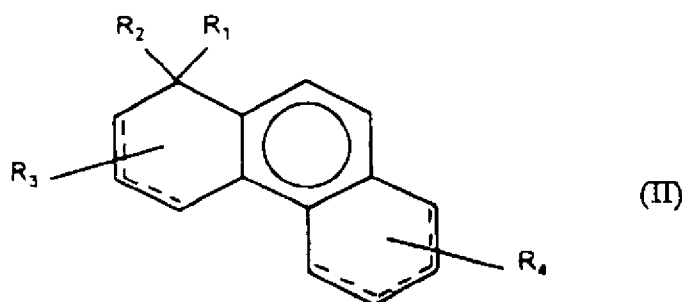
RIVENDICAZIONI

1. Composto attivo per la preparazione di composizioni farmaceutiche di impiego in medicina generale, in dermatologia, in oncologia, nel trattamento di disturbi renali, del fegato e del sistema nervoso, caratterizzato dalla presenza del gruppo di formula (I):



comprendente tre anelli omociclici condensati a sei atomi di carbonio, tra cui un anello centrale aromatico e due anelli laterali alifatici saturi o insaturi disposti in posizione meta rispetto a detto anello centrale aromatico, e in cui i sostituenti laterali R_1 e R_2 sono gruppi alchilici con numero di atomi di carbonio compreso tra 1 e 4; entrambi detti anelli laterali alifatici potendo inoltre presentare uno o più ulteriori sostituenti laterali.

2. Composto attivo secondo la rivendicazione precedente, caratterizzato dalla presenza del gruppo di formula (II):

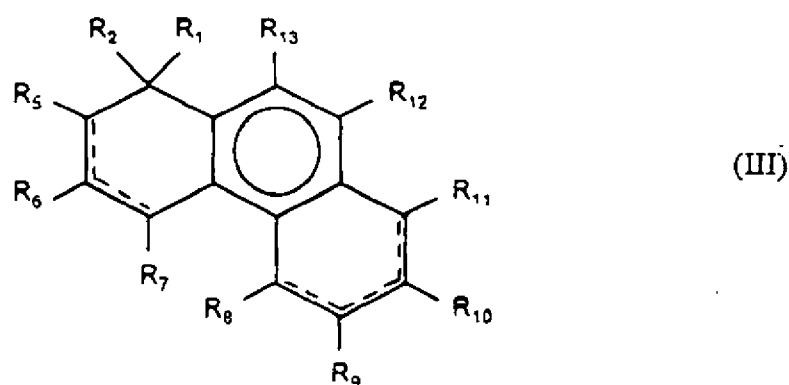


in cui sono presenti almeno uno dei sostituenti laterali R_1 e R_2 e almeno uno dei sostituenti laterali R_3 e R_4 e dove:

CERBARO Elena
(iscrizione Albo nr 426/BMI)

- R_1 e R_2 sono gruppi alchilici con numero di atomi di carbonio compreso tra 1 e 4;
- R_3 e R_4 sono scelti nel gruppo costituito da: $=O$, $-OH$, $-O-R'$, $-O-R'-OH$, con R' gruppo alifatico saturo o insaturo a catena lineare o ramificata e numero di atomi di carbonio compreso tra 1 e 4;
- i legami rappresentati da una linea continua affiancata da una linea tratteggiata sono legami doppi o legami semplici.

3. Composto attivo secondo la rivendicazione precedente, caratterizzato dalla presenza del gruppo di formula (III):



dove:

- R_1 e R_2 sono gruppi alchilici con numero di atomi di carbonio compreso tra 1 e 4;
- R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , sono scelti, indipendentemente uno dall'altro, nel gruppo costituito da: $-H$, $-H_2$, $=O$, $-OH$, $-CH_3$;
- R_5 e R_{11} sono scelti nel gruppo costituito da: $-H$, $-H_2$, $=O$, $-OH$, $-O-R'$, $-O-R'-OH$, con R' gruppo alifatico saturo o insaturo a catena lineare o ramificata e numero di atomi di carbonio compreso tra 1 e 4;
- i legami rappresentati da una linea continua affiancata da una linea tratteggiata sono legami doppi o legami semplici.

4. Composto attivo secondo la rivendicazione precedente, caratterizzato dal

fatto che R_1 e R_2 sono gruppi metilici $-CH_3$ e R_3 e R_{11} sono scelti nel gruppo costituito da: $-H$, $-H_2$, $=O$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH=CH_2$, $-O-CH=CH_2-CH_3$, $-O-CH_2-CHOH-CH_3$.

5. Composizione farmaceutica di impiego in medicina generale, in dermatologia, in oncologia, nel trattamento di disturbi renali, del fegato e del sistema nervoso, caratterizzata dal fatto di comprendere il composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, associato ad eccipienti farmaceuticamente compatibili.

6. Composizione secondo la rivendicazione precedente, caratterizzata dal fatto di comprendere inoltre idrochinone e/o acido salicilico.

7. Metodo per la preparazione di composizioni farmaceutiche per impiego in medicina generale, dermatologia, oncologia, nel trattamento di disturbi renali, del fegato e del sistema nervoso, caratterizzato dal fatto di comprendere le fasi di:

- preparare una soluzione liquida a carattere alcolico di acido retinoico in un composto alcolico o glicolico presente in forte eccesso rispetto all'acido retinoico;
- fare avvenire una reazione di esterificazione dell'acido retinoico con detto composto alcolico o glicolico in eccesso, ad una temperatura prestabilita;
- lasciare procedere detta reazione per un tempo prefissato mantenendo detta temperatura prestabilita;
- interrompere detta reazione dopo detto tempo prefissato e raffreddare detta soluzione.

8. Metodo secondo la rivendicazione precedente, caratterizzato dal fatto che detta reazione è condotta portando ad ebollizione detta soluzione, ad una temperatura di circa $187^{\circ}C$.

9. Metodo secondo la rivendicazione 7 o 8, caratterizzato dal fatto che detta

reazione è interrotta dopo circa 60 minuti.

10. Metodo secondo la rivendicazione 7 o 8, caratterizzato dal fatto che detta reazione è interrotta dopo circa 120 minuti.

11. Composto attivo per la preparazione di composizioni farmaceutiche di impiego in medicina generale, in dermatologia, in oncologia, nel trattamento di disturbi renali, del fegato e del sistema nervoso, composizioni farmaceutiche contenenti detto composto attivo e relativo metodo di preparazione, sostanzialmente come descritto.

p.i.: AMMAR KHODOR

Elena Cerbaro
CERBARO Elena

Iscrizione Albo nr 426/BMI



CERBARO Elena
Iscrizione Albo nr 426/BMI