



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900600615
Data Deposito	30/05/1997
Data Pubblicazione	30/11/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

SALI IDROSOLUBILI DELL'ACIDO DODECANDIOICO E COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE E NUTRIZIONALI CONTENENTI TALI SALI

La presente invenzione riguarda sali idrosolubili dell'acido dodecandioico e composizioni ad attività terapeutica o nutrizionale contenenti tali sali.

L'acido dodecandioico, $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$, e suoi derivati quali ammidi con amminoacidi, trigliceridi e loro sali farmacologicamente accettabili hanno recentemente incontrato notevole interesse in campo nutrizionale.

Il brevetto EP 0 569 393 B1 descrive l'uso di acidi bicarbossilici lineari C6-C12, fra i quali l'acido dodecandioico, e dei loro esteri, ammidi e trigliceridi nella alimentazione enterale e parenterale in cui l'uso di tali acidi bicarbossilici a numero pari di atomi di carbonio quale substrato energetico alternativo si rivela particolarmente utile in quelle condizioni in cui si verifica un impedimento alla utilizzazione del glucosio e/o degli acidi grassi liberi.

Poiché tali acidi lineari a numero pari di atomi di carbonio sono simmetrici, essi possono venir β -ossidati a partire sia dal gruppo carbossile in α che in ω , fornendo Acetil CoA e acido succinico quale prodotto finale. L'aumento dell'acido succinico disponibile stimola il metabolismo di altri substrati attraverso il ciclo di Krebs. Inoltre, l'acido succinico è un precursore gluconeogenico, cosicché si ritiene che la somministrazione di tali acidi aumenti l'accumulo del glicogeno in quelle condizioni cliniche che ne determinano una diminuzione a causa di una inadeguata attività delle glicogeno-sintasi (come di verifica nel diabete mellito) e diminuisca la scissione catabolica degli amminoacidi in condizioni di aumentata glicogenolisi (come di verifica in condizione di sepsi, traumi ed importanti interventi chirurgici all'addome).

L'acido dodecandioico è stato inoltre recentemente proposto anche per uso cosmetico, in particolare per la produzione di creme per il trattamento delle rughe, per la rigenerazione della cute e per contrastare i danni indotti

dall'invecchiamento e dall'esposizione ai raggi solari.

Tutte le applicazioni sopramenzionate vengono facilitate qualora si possa disporre di derivati dell'acido dodecandioico che siano solubili in acqua in quanto è noto che l'acido dodecandioico è praticamente idroinsolubile (0,05 g in 1L di H₂O a 23 °C; Ber. 23, 2347[1890]). Derivati idrosolubili dell'acido dodecandioico sarebbero invece facilmente somministrabili e prontamente utilizzabili quale substrato energetico.

Sono già noti sali idrosolubili dell'acido dodecandioico.

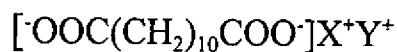
Tali sali sono tuttavia dei dodecandioati di metalli alcalini, in particolare del sodio. La somministrazione, in particolare mediante alimentazione parenterale, di notevoli quantità di questi sali può alterare l'equilibrio elettrolitico in soggetti già gravemente indeboliti dalla patologia o dall'evento chirurgico che rende necessaria la loro alimentazione per via parenterale, e risultare dannoso in generale in chiunque sia costretto ad una dieta iposodica.

Lo scopo della presente invenzione consiste nel mettere a disposizione sali idrosolubili dell'acido dodecandioico che non presentino gli inconvenienti sopramenzionati.

Un ulteriore scopo della presente invenzione consiste nel mettere a disposizione sali idrosolubili dell'acido dodecandioico la cui parte cationica presenta a differenza dei sopramenzionati sali noti un intrinseco valore terapeutico e/o nutrizionale.

Va quindi chiaramente compreso che l'utilità dei sali della presente invenzione non consiste solo nella loro idrosolubilità ma anche in quanto tali sali presentano nel loro complesso un aumentato valore terapeutico e/o nutrizionale rispetto ai dodecandioati noti, valore che non è più quindi esclusivamente determinato dalla parte anionica del sale.

Questi scopi vengono raggiunti secondo l'invenzione con i sali dell'acido dodecandioico di formula generale (I):



(I)

in cui:

se X^+ è uguale a Y^+ , esso è scelto fra i cationi degli amminoacidi basici e la colina; oppure

se X^+ è diverso da Y^+ , essi sono scelti fra:

- (a) i cationi degli amminoacidi basici e la colina, e
- (b) i cationi dei metalli alcalini, alcalino-terrosi e l'ammonio, purchè se uno dei cationi X^+ , Y^+ è un catione (b), l'altro sia un catione (a).

I cationi degli aminoacidi basici sono i cationi di lisina, arginina, istidina, ornitina, mentre i cationi dei metalli alcalini e alcalino-terrosi sono preferibilmente Na^+ , K^+ , Mg^{+2} o Ca^{+2} .

Le composizioni secondo l'invenzione comprendono un sale di formula (I) quale principio attivo, eventualmente in associazione ad uno o più altri principi attivi, ed eventualmente un eccipiente farmacologicamente accettabile.

Tali composizioni comprendono quelle atte alla somministrazione enterale o parenterale. Queste si presentano sotto forma di soluzioni acquose che contengono generalmente da 0,1 a 1 moli/litro di sale di formula (I).

Nelle composizioni che comprendono ulteriormente un altro principio attivo, questo è preferibilmente costituito da L-carnitina o da una alcanoil L-carnitina in cui il gruppo alcanoil ha 1-6 atomi di carbonio o un loro sale

farmacologicamente accettabile.

Per sale farmacologicamente accettabile della L-carnitina o di alcanoil L-carnitina si intende qualsiasi sale di queste con un acido che non dia origine a indesiderati effetti collaterali. Tali acidi sono ben noti ai farmacologi e agli esperti di tecnologia farmaceutica.

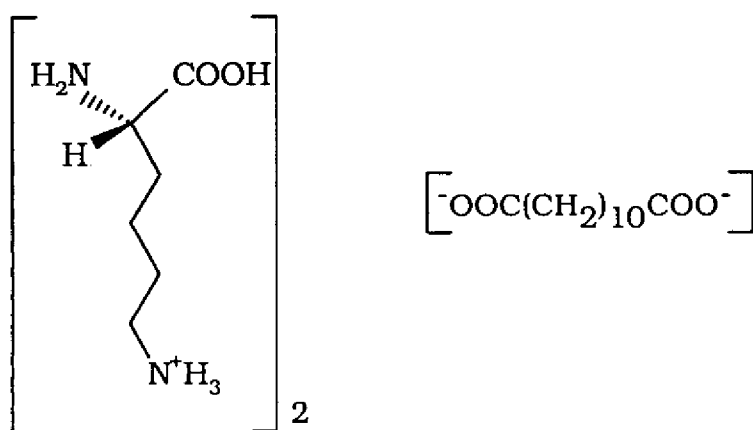
Esempi non limitativi di tali sali sono cloruro, bromuro, orotato, aspartato acido, citrato acido, fosfato acido, fumarato e fumarato acido, lattato, maleato e maleato acido, ossalato acido, solfato acido, glucosio fosfato, tartrato e tartrato acido.

Tali composizioni comprendono preferibilmente 0,1-0,5 moli/litro di L-carnitina o alcanoil L-carnitina o una quantità molarmente equivalente di un loro sale farmacologicamente accettabile.

Gli esempi non limitativi che seguono illustrano la preparazione di alcuni sali dell'acido dodecandioico secondo l'invenzione.

ESEMPIO 1

Preparazione di L-lisina dodecandioato (ST 1284)



L-lisina (14,6 g; 0,1 moli) venne disciolta in 250 mL di H₂O. Alla soluzione venne aggiunto a porzioni acido dodecandioico (11,5 g; 0,05 moli).

La risultante miscela venne tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente fino a dissoluzione.

La soluzione rimasta opalescente venne filtrata e concentrata sotto vuoto alla temperatura di 40°C fino a secchezza.

Il residuo venne ripreso con acetone e la risultante miscela venne tenuta per una notte sotto agitazione a temperatura ambiente.

La miscela venne quindi filtrata ed essiccata sotto vuoto a 40°C.

Si ottennero 25 g di prodotto solido non igroscopico.

Il sale risultò solubile in H₂O.

pH = 7,1 (c = 1% H₂O).

Analisi Termica: DSC = 196,8°C

NMR D₂O 3,6(2H,t,2CHNH₂); 2,9(4H,2CH₂N⁺H₃); 2,0(4H,t,2CH₂COOH);

1,7(2H,m,CH₂CH₂COOH); 1,5(2H,m,CH₂CH₂COOH);

1,4-1,3(6H,m,2-(CH₂)₃N⁺H₃); 1,1(14H,m,(CH₂)₇)

A.E. C₂₄H₅₂N₄O₆

	C%	H%	N%
Calc. + 1,9% H ₂ O	57,63	10,64	11,14
Trov.	55,30	10,43	10,59

L'analisi HPLC venne effettuata usando due diverse colonne cromatografiche

Colonna Spherisorb-SCX (5µm) 250 X 4 mm

Temperatura = 25°C

Eluente CH₃CN/KH₂PO₄ 0,1 M 50/50

pH = 3,2 con H₃PO₄

Lisina R_t = 18,65

Colonna Symmetry - C18 (5µm) 3,9 X 300 mm

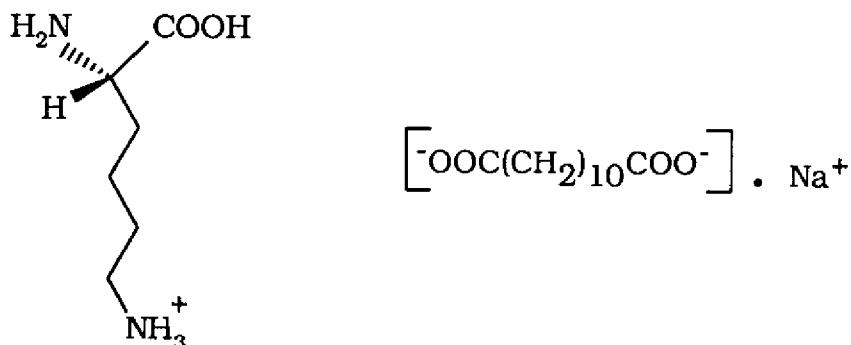
Temperatura = 30°C

Eluente $\text{CH}_3\text{CN}/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 0,1 M 70/30

Ac. Dodecandioico $R_t = 13,45$

ESEMPIO 2

Preparazione di L-lisina dodecandioato, sale sodico (ST 1309)



Acido dodecandioico (23 g; 0,01 moli), L-lisina (1,46 g; 0,01 moli) e NaHCO_3 (0,84 g; 0,01 moli) vennero sospesi in 50 mL di H_2O . La risultante miscela venne tenuta sotto agitazione fino a completa dissoluzione. La soluzione venne portata a secco sotto vuoto.

Il residuo grezzo venne ripreso con acetone sotto agitazione e poi filtrato.

Si ottennero 4 g di prodotto solido non igroscopico.

Prodotto solubile in H_2O .

$\text{pH} = 7,5$ ($c = 1\%$ in H_2O)

Analisi termica

Decomposizione a circa 200°C senza fondere

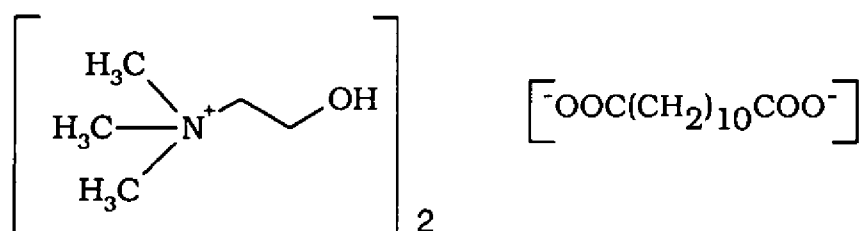
A.E. $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$

	C	H	N
Calc.	54,25	8,85	7,03
Trov.	53,63	9,49	7,25

NMR e HPLC come nell'esempio 1 ma il rapporto molare fra L-lisina e Acido dodecandioico risultò in questo caso 1:1.

ESEMPIO 3

Preparazione di Colina dodecandioato (ST 1313)



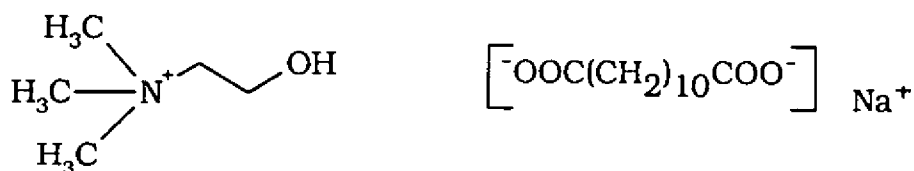
Colina cloruro (1,4 g; 0,01 moli) venne sciolta in H₂O. La risultante soluzione venne eluita su resina IRA-402 (HCO₃⁻). Alla soluzione acquosa così ottenuta venne aggiunto acido dodecandioico (1,15 g; 0,005 moli). La miscela venne tenuta sotto agitazione fino a completa dissoluzione (circa 12 ore).

La risultante soluzione venne concentrata sotto vuoto a 40°C.

Si ottennero 2,1 g di un prodotto oleoso igroscopico.

ESEMPIO 4

Preparazione di Colina dodecandioato, sale sodico (ST 1314)



Acido dodecandioico (2,3 g; 0,01 moli) venne sospeso in 50 mL di acqua. Alla risultante sospensione venne aggiunto sotto agitazione prima sodio bicarbonato (0,84 g; 0,01 moli) e quindi una soluzione acquosa al 50% di colina (2,42 g; 0,01 moli).

La miscela venne tenuta sotto agitazione per 2 ore fino a dissoluzione, e quindi concentrata sotto vuoto a 40°C ed essiccata sotto vuoto alla pompa ad olio.

Si ottennero 4,9 g di un prodotto igroscopico.

E' evidente che nei sali di formula (I) anche la parte cationica costituita da amminoacidi basici e/o colina contribuisce marcatamente al valore terapeutico/nutrizionale dei sali stessi.

Gli amminoacidi sono gli elementi costitutivi delle proteine che nell'organismo vengono metabolizzati per produrre energia.

Gli scheletri carboniosi degli amminoacidi possono venir incorporati negli acidi grassi e nei carboidrati.

La lisina è uno degli amminoacidi essenziali meno abbondanti in natura. Essa non è sintetizzata dal corpo umano ed il suo approvvigionamento avviene unicamente tramite l'alimentazione.

Nei mammiferi il catabolismo della lisina conduce alla formazione di acetil coenzima A.

La lisina viene utilizzata come integratore alimentare perché essa favorisce la crescita e la sintesi di tessuti (Feldberg Hetzel, Food Technol. 12, 496 [1958]).

Inoltre, è stato proposto un uso terapeutico di questo amminoacido per il trattamento e la prevenzione di lesioni erpetiche (McCune et al. [1984]); Simon Van Melle, e Ramelet [1985]).

La colina è una ammina quaternaria ampiamente presente nei cibi.

Essa è un precursore della sintesi del neurotrasmettitore Acetilcolina, è una fonte di gruppi metilici labili ed è un precursore dei fosfolipidi di membrana.

La colina è un nutriente essenziale per l'uomo. Infatti è stato dimostrato che cellule umane in coltura hanno bisogno di colina per crescere (Eagle, H.: J. Exp. Med., 102: 595-600, 1955). Persone denutrite presentano diminuita concentrazione di colina plasmatica (Chawla, R. K., Wolf D. C., Kutner, M. H., Bonkovsky, H. L.: Gastroenterology, 97: 1514-1520, 1989). Pazienti alimentati per via parenterale con soluzioni contenenti basse concentrazioni di colina sviluppano disfunzioni epatiche simili a quelle notate in animali sottoposti ad una dieta carente in colina (Sheard, N. F., Tayek, J. A., Bistran, B. R., et al.: Am. J. Clin. Nutr., 43: 219-224, 1986).

Una dieta carente in colina può inoltre determinare alterazioni a livello renale e alterazione della fertilità, della crescita, della ematopoiesi e ipertensione.

La colina e la fosfatidilcolina sono così ampiamente presenti nei cibi che una sindrome da carenza è stata identificata recentemente solamente nell'ambito della popolazione ospedalizzata che non è in grado di alimentarsi con i cibi normali.

Alterazioni epatiche (infiltrazioni di grasso nel fegato e danni epatocellulari) associate alla nutrizione parenterale totale (TPN) sono state riportate da molti gruppi clinici (Poley, J. R.: *In Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy* (Lebenthal, E., Ed.) New York, Raven Press, 1981, PP. 743-763).

Spesso la TPN deve essere sospesa a causa della gravità delle patologie

epatiche associate.

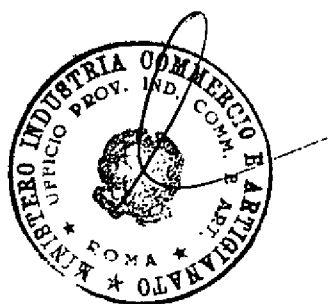
E' stato riscontrato che persone sottoposte a TPN hanno una concentrazione di colina plasmatica molto più bassa di quella riscontrata in soggetti alimentati normalmente (Sheard, N. F., Tayek, J. A., Bistrian, B. R., et al.: Am. J. Clin. Nutr., 43: 219-224, 1986).

E' stato calcolato che pazienti alimentati con TPN necessitano da 1000 a 1700 μ mol al giorno di fosfolipidi contenenti colina durante la prima settimana di alimentazione TPN.

Dopo somministrazione di colina, sotto forma di lecitina, effettuata durante la TPN, si è osservato che si ristabilivano i normali livelli plasmatici di colina e che diminuivano le incidenze di disfunzioni epatiche e le steatosi epatiche (Buchman, A. L., Dubin, M., Jenden, D., et al.: Gastroenterology, 102: 1363-1370, 1992).

E' evidente che i sali di formula (I), particolarmente quando utilizzati nella TPN, consentono di realizzare considerevoli benefici sia di carattere terapeutico che nutrizionale.

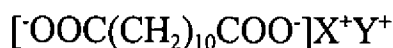
Roma, 30 maggio 1997



SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE s.p.a.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

RIVENDICAZIONI

1. Sale dell'acido dodecandioico di formula generale (I)



(I)

in cui:

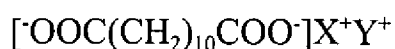
se X^+ è uguale a Y^+ , esso è scelto fra i cationi degli amminoacidi basici e la colina; oppure

se X^+ è diverso da Y^+ , essi sono scelti fra:

(a) i cationi degli amminoacidi basici e la colina, e

(b) i cationi dei metalli alcalini, alcalino-terrosi e l'ammonio purchè se uno dei cationi X^+ , Y^+ è un catione (b), l'altro sia un catione (a).

2. Sale secondo la rivendicazione 1, in cui i cationi degli amminoacidi basici sono i cationi di lisina, arginina, istidina, ornitina.
3. Sale secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui i cationi dei metalli alcalini e alcalino-terrosi sono Na^+ , K^+ , Mg^{+2} o Ca^{+2} .
4. Composizione comprendente un sale dell'acido dodecandioico di formula generale (I)



(I)

in cui:

se X^+ è uguale a Y^+ , esso è scelto fra i cationi degli amminoacidi basici e la colina; oppure

se X^+ è diverso da Y^+ , essi sono scelti fra:

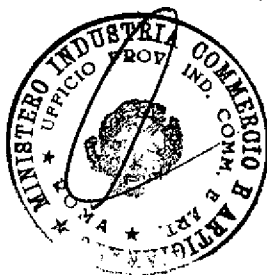
(a) i cationi degli amminoacidi basici e la colina, e

(b) i cationi dei metalli alcalini, alcalino-terrosi e l'ammonio purchè
se uno dei cationi X^+ , Y^+ è un catione (b), l'altro sia un catione (a),

e un eccipiente farmacologicamente accettabile.

5. Composizione secondo la rivendicazione 4, in cui nel sale di formula (I), i cationi degli amminoacidi basici sono i cationi di lisina, arginina, istidina, ornitina.
6. Composizione secondo la rivendicazione 4 o 5, in cui nel sale di formula (I) i cationi dei metalli alcalini e alcalino-terrosi sono Na^+ , K^+ , Mg^{+2} o Ca^{+2} .
7. Composizione secondo una delle rivendicazioni 4-6 atta alla somministrazione enterale o parenterale.
8. Composizione secondo la rivendicazione 7 sotto forma di soluzione acquosa, comprendente 0,1-1 moli/litro di sale di formula (I).
9. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 4-8 comprendente ulteriormente un'altro principio attivo.
10. Composizione secondo la rivendicazione 9, in cui l'ulteriore principio attivo è scelto nel gruppo costituito da L-carnitina e alcanoil L-carnitina in cui il gruppo alcanoile ha 1-6 atomi di carbonio e dai loro sali farmacologicamente accettabili.
11. Composizione secondo la rivendicazione 10, comprendente 0,1-0,5 moli/litro di L-carnitina o alcanoil L-carnitina o una quantità molarmente equivalente di un loro sale farmacologicamente accettabile.

Roma, 30 maggio 1997



SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE s.p.a.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA