



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **314761**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 J 9/00, A 61 K 31/575

Patentstyret

(21) Søknadsnr	20001812	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.10.09, PCT/EP97/05555
(22) Inng. dag	2000.04.07	(85) Videreføringsdag	2000.04.07
(24) Løpedag	1997.10.09	(30) Prioritet	Ingen
(41) Alm. tilgj.	2000.04.07		
(45) Meddelt dato	2003.05.19		

(71) Patenthaver	ICE Srl, Via Sicilia, 8/10, I-42100 Reggio Emilia, IT Beniamino Palmieri, Via Bisi, 125, I-41100 Modena, IT Alessandro Medici, Via Libia, 10, I-40138 Bologna, IT
(72) Oppfinner	Beniamino Palmieri, Modena, IT Alessandro Medici, Bologna, IT Enzo Bartoli, Reggio Emilia, IT
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Gallesyresalter av metaller med fysiologisk virkning, samt terapeutisk anvendelse derav**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Gallesyremetallsalter som er av terapeutisk interesse, samt farmasøytiske og veterinærmedisinske sammensetninger som inneholder saltene.

Foreliggende oppfinnelse vedrører terapeutisk interessante gallesyresalter av metaller.

Oppfinnelsen vedrører også farmasøytiske og veterinærmedisinske sammensetninger som inneholder saltene.

5 Det finnes et antall metallkationer som spiller en fysiologisk rolle: i tillegg til jern, som er en komponent av hemoglobin, er forskjellige mengder sink, kobber, selen, molybden, kobolt, mangan osv., som er kjent som oligoelementer, nødvendige for en korrekt funksjon av enzymsystemet og det fysiologiske system. Disse elementer absorberes vanligvis med kostholdet, men det finnes patologiske eller ernæringsmessige mangeltilstander hvor det er ønskelig med 10 en farmakologisk tilførsel av kostholdssupplementet ved administrasjon av egnede salter eller komplekser.

15 Problemet er spesielt følbart i tilfellet av jern, hvis administrasjon ofte er nødvendig for behandling av jernmangelanemi. Med denne hensikt brukes idag salter såsom ferroglykonat eller -sulfat eller komplekser av jern med suksinylerte proteiner.

20 Man har nå funnet at de ovennevnte gallesyremetallsalter tilveiebringer en høy, gradvis absorpsjon av metallkationen, som selektivt kan bæres inn i den enterohepatiske krets.

Anvendelsen av gallesyrene som bærere for jern eller for 25 oligoelementer viste seg å være spesielt fordelaktig, og gjorde det mulig å overvinne enkelte av ulempene som belastet forbindelsene ifølge teknikkens stand.

Gallesyrer, som faktisk virker som tarmbarriére-permeasjonsfaktorer, tilveiebringer en høyere biotilgjengelighet, 30 også takket være deres resirkuleringseffekt gjennom den enterohepatiske krets, hvorved de sikrer en gradvis absorpsjonskinetikk. Videre, spesielt i tilfellet av jernsalter,

unngår man de typiske bivirkninger av en oral administrasjon av disse forbindelser, såsom forstoppelse, gastroenteral intolerans, meteorisme og epigastralgi.

5 Saltene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ifølge konvensjonelle metoder ved å omsette naturlige gallesyrer eller derivater derav med metallhydroksider, eller ved inter-erstatningsreaksjoner mellom egnede metallsalter og gallesyrealkali- eller alkalijordmetallsalter.

10 Eksempler på naturlige gallesyrer omfatter kolsyre, deoksykolsyre, kenodeoksykolsyre, kenokolsyre, ursokolsyre, urso-deoksykolsyre, hyodeoksykolsyre og de tilsvarende tauro- og glykokonjugater.

15 De naturlige gallesyrer kan valgfritt derivatiseres, hvorved det innføres ytterligere forsaltbare syregrupper, f.eks. ved omsetning med anhydrider av di- eller polykarboksylsyrer, såsom ravsyre, glutarsyre, cykloheksandikarboksylsyre.

20 Enkelte av derivatene er kjente, og kan i alle fall fremstilles i henhold til konvensjonelle metoder, såsom dem som beskrives i det italienske patent 1.163.090.

En annen fremgangsmåte er ketalisering av ketogruppene som foreligger i gallesyremolekylet, med vinsyre, og av hyokolsyre med ketomalonsyre.

25 Nærværet av flere forsaltbare grupper pr. gallesyremolekyl gir et hevet molart metallkation/gallesyre-forhold når dette er ønskelig av terapeutisk og anvendelsesmessig hensyn.

30 Naturlige eller halvsyntetiske gallesyrer kan forsalties i henhold til oppfinnelsen med metaller valgt fra gruppen omfattende jern(II), jern(III), kobber(I), kobber(II),

sink, kobolt, molybden, platin, gull, mangan, vanadium, selen, tinn og nikkel.

Spesielt foretrukne er ferro- eller ferrisalter, spesielt ferrisalter, som kan brukes for behandling av jernmangel hos mennesker og dyr.

For de mulige terapeutiske anvendelser eller for ytterligere anvendelser kan saltene ifølge oppfinnelsen formuleres i farmasøytiske sammensetninger i henhold til konvensjonelle teknikker, og med eksipienser såsom dem som beskrives i Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack. Pub., N.Y., U.S.A.

Eksempler på sammensetninger omfatter kapsler, tabletter, siruper eller drikkbare oppløsninger, gastriske frigivningsformer og/eller former med regulert frigivning og lignende. Den daglige dosering vil såklart avhenge av typen kation: i tilfellet av jern, kan saltene ifølge oppfinnelsen administreres i doser som varierer fra 100 mg til 3 g, én til fire ganger daglig.

Saltene ifølge oppfinnelsen kan dessuten foreligge i sammensetningen av dietetiske eller alimentære formuleringer for human- eller veterinærmedisinsk bruk, valgfritt i kombinasjon med andre komponenter med en komplementær eller på annen måte nyttig aktivitet.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen ytterligere:

25

EKSEMPEL 1

Fremstilling av gallesyre-jern(II)salter

FREMSTILLING

10 g syre løses opp i 7,5 volumdeler vann med den minste mengde natriumhydroksid (= 10%, 20% for emisuksinatet) ved pH 8.

30

Når oppløsningen er fullstendig, settes blandingen til ved 35°C under omrøring, med en vandig FeCl₃·6H₂O-oppløsning som er blitt fremstilt på forhånd ved å løse opp 2,42 g (støkiometrisk mengde + 10% overskudd i forhold til kolsyre eller dehydrokolsyre), 2,53 g (støkiometrisk mengde + 10% overskudd i forhold til deoksykeno- og ursodeoksytyrer) eller 5,02 g (støkiometrisk mengde + 10% overskudd i forhold til emisuksinat) ferrisalt som langsomt ble oppløst i 25 ml vann.

- 10 Blandingens omrøres for å fullføre felningen, og deretter vaskes felningen inntil kloridene forsvinner. Utbytte: over 95%.

I det følgende oppgis egenskapene av de erholdte salter.

<u>Salt</u>	<u>Smp.</u>	<u>Jerninnhold</u>
Ferrikolat Ferri (3 α , 7 α , 12 α -trihydroksid-5 β -kolanat)	237-239°C	4,07-4,67
Ferrideoksykolat Ferri (3 α , 12 α -dihydroksy-5 β -kolanat)	218-219°C	4,24-4,84
Ferridehydrokolat Jern (3, 7, 12, 5 β -triketokolanat)	216-218°C	4,13-4,73
Ferrikenodeoksykolat Ferri (3 α , 7 α -dihydroksy-5 β -kolanat)	214-218°C	4,24-4,84
Ferriursodeoksykolsyre (Ferri (3 α , 7 α -dihydroksy-5 β -kolanat)	200°C	4,24-4,84
Ferrihyodeoksykolat Ferri (3 α , 6 α -dihydroksy-5 β -kolanat)	193°C	4,24-4,84
Disuksinylursodeoksykolat (Ferri-bio-emisuksinat-3 α , 7 α -dihydroksy-5 β -kolanat)	268-270°C	8,05-9,25

15

EKSEMPEL 2

Fig. 1 og 2 viser resultatene av serum-Fe som ble erholdt etter administrasjon av 19,2 mg Fe/dag i form av ferriurso-deoksykolat til to Fe-manglende pasienter.

P a t e n t k r a v

1. Gallesyresalt med et metall valgt fra gruppen omfattende jern(III), kobber(I), kobber(II), sink, kobolt, molybden, platin, gull, mangan, vanadium, selen, tinn og
5 nikkel.
2. Salt ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at metallet er jern-
(III).
3. Salt ifølge et av kravene 1-2,
10 k a r a k t e r i s e r t v e d at gallesyren velges fra gruppen omfattende kolsyre, deoksykolsyre, kenodeoksykolsyre, kenokolsyre, ursokolsyre, ursodeoksykolsyre og hyodeoksykolsyre samt de tilsvarende tauro- og glykokonjugater.
- 15 4. Salt ifølge et av kravene 1-3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det er derivatisert med ytterligere forsaltbare grupper.
5. Salt ifølge krav 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de forsaltbare grupper
20 velges fra di- eller polykarboksylsyre, fortrinnsvis ravsyre, glutarsyre og cykloheksandikarboksylsyre.
6. Salt ifølge et av kravene 1-3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at hvilken som helst ketogruppe er blitt ketalisert med vinsyre.
- 25 7. Anvendelse av et salt ifølge et av kravene 1-6 ved fremstilling av et legemiddel som tilfører oligoelementer til den enterohepatiske krets.
8. Anvendelse av et salt av jern ifølge et av kravene 1-6 ved fremstilling av et legemiddel for jernterapi.

9. Farmasøytisk sammensetning som inneholder en virksom mengde av minst ett salt ifølge et av kravene 1-6 som aktiv ingrediens, blandet sammen med konvensjonelle bærere og eksipienser.

FIG. 1

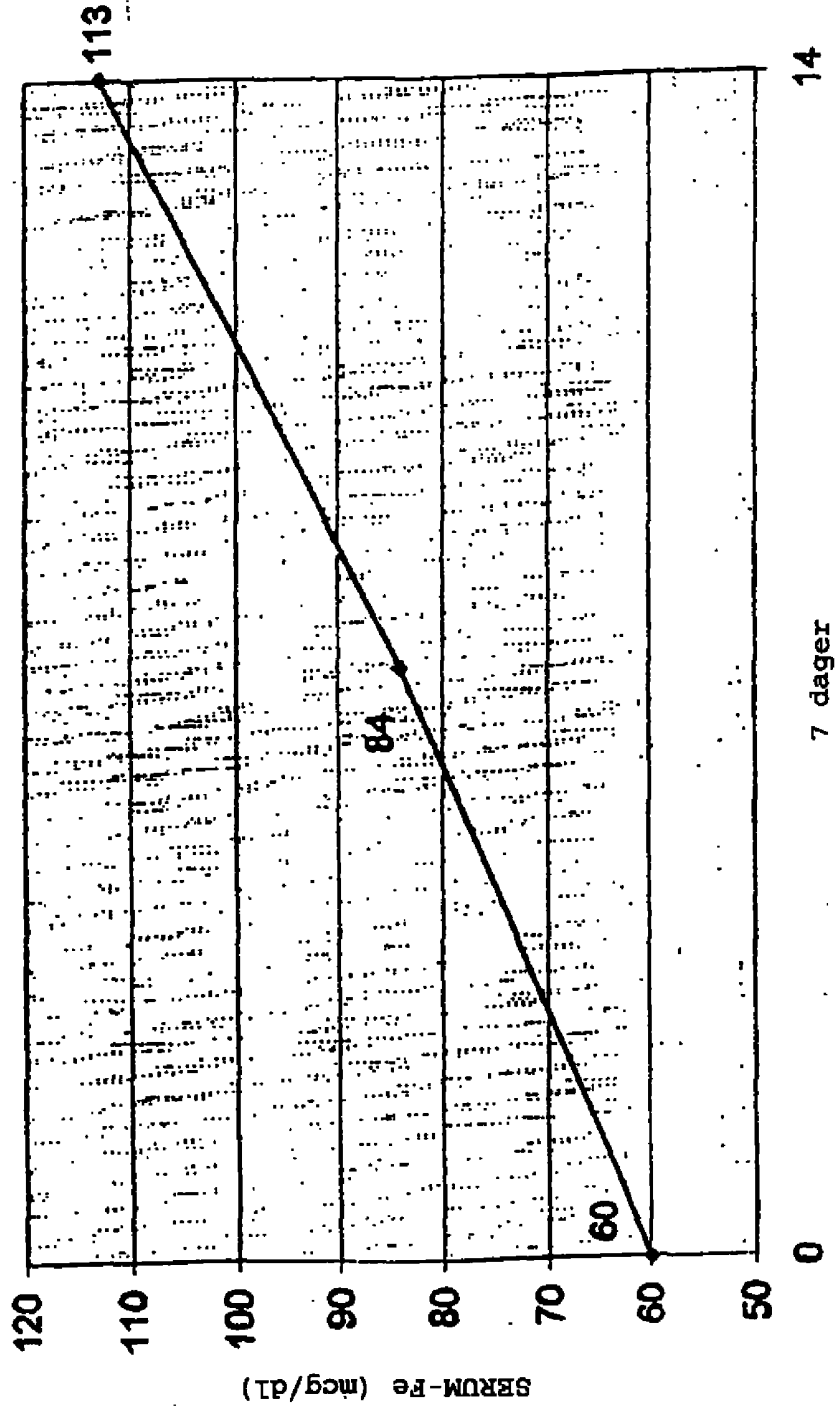
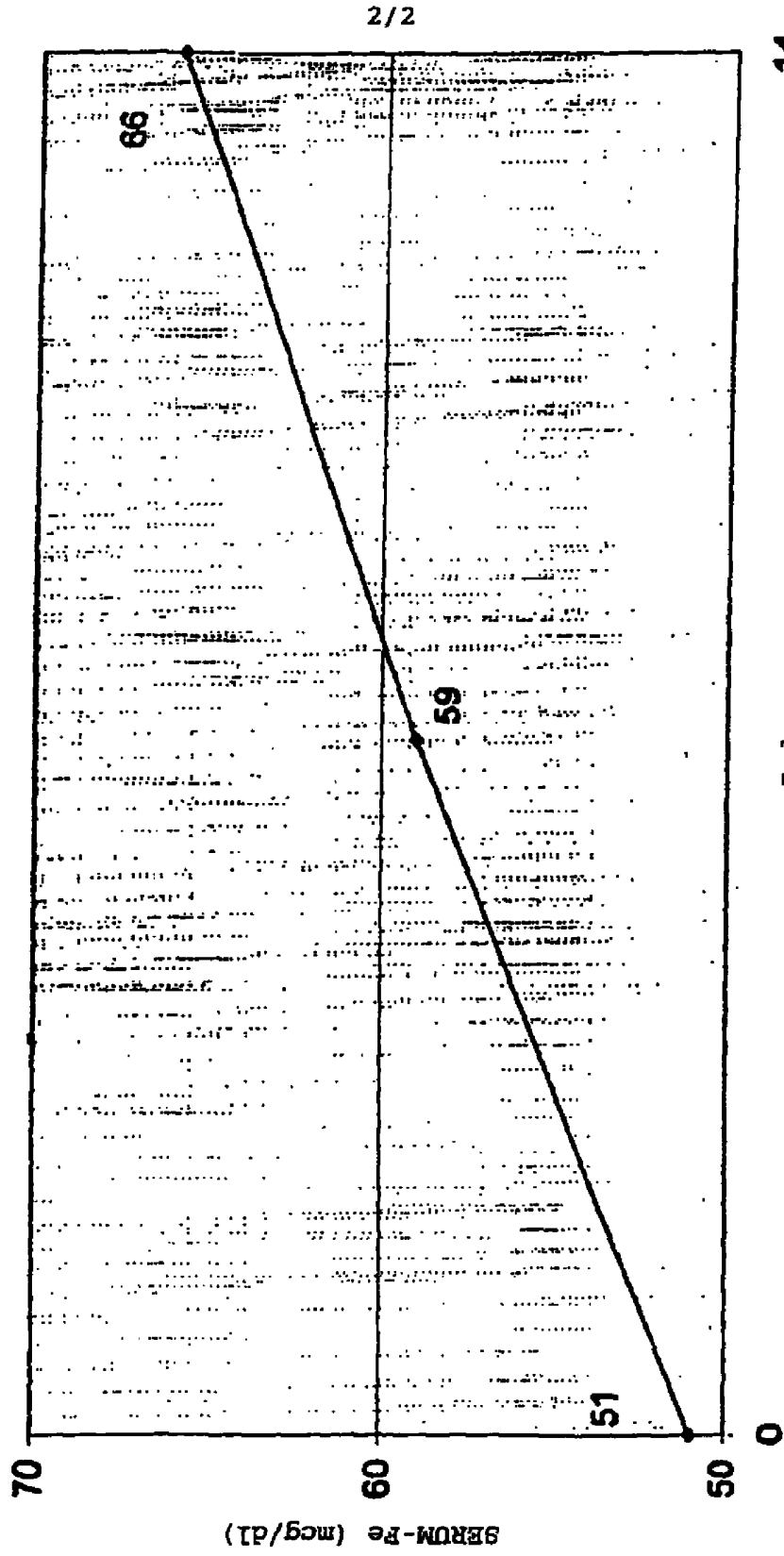


FIG. 2



2/2

14

7 dager

0

SERUM-Fe (mcg/dl)

70

60

50

51

59

66