



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

DOMANDA NUMERO	101998900708827
Data Deposito	09/10/1998
Data Pubblicazione	09/04/2000

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

USO DI 5-IDROSSI-TRIPTOFANO LEVOGIRO O DESTROLEVOGIRO PER LA PREPARAZIONE DI COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE ATTE ALLA PREVENZIONE DELL'EMICRANIA.

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo :

"Uso di 5-idrossi-triptofano levogiro o destrolevogiro per la preparazione di composizioni farmaceutiche atte alla prevenzione dell'emicrania"

a nome : SICUTERI FEDERIGO, NICOLODI MARIA

residenti in : Via Montefiano, 2 - 50014 FIESOLE (FI)

9 OTT. 1998

Inventori designati : SICUTERI Federigo, NICOLODI Maria

Depositata il con il n°

* * * * *

MI 98 A 002178

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda l'uso di 5-idrossi-triptofano levogiro o destrolevogiro per la prevenzione dell'emicrania.

STATO DELLA TECNICA

Ad una larghissima percentuale di pazienti che soffrono di cefalea viene diagnosticata l'emicrania, un sotto-tipo specifico di mal di testa che affligge, in maniera parzialmente o totalmente invalidante, approssimativamente dal 10 al 20% della popolazione mondiale. L'emicrania è una specifica sindrome neurologica con una grande varietà di manifestazioni che vanno dal mal di testa intenso, alla nausea, al vomito, alla fotofobia, ecc., ed una frequenza di attacchi che può arrivare fino a più di 4 volte al mese. Ciò non solo si ripercuote negativamente sulla qualità di vita delle persone che soffrono di tali disturbi, ma ha anche un grosso impatto socio-economico. L'indice di morbidità concernente i milioni di persone che soffrono di emicrania è infatti incredibilmente alto : si stima che ogni anno solo negli Stati Uniti si perdano 64 milioni di giorni lavorativi a causa dell'emicrania.

A fronte della grande diffusione di tale malattia, farmaci che siano efficaci nel trattamento profilattico dell'emicrania sono purtroppo pochissimi anche in confronto con altre aree della farmacologia.

Uno dei maggiori progressi nella diagnosi dell'emicrania e nel suo trattamento farmacologico è stata la scoperta delle sue basi genetiche. Già da molti anni infatti dati clinici significativi facevano pensare che l'emicrania fosse una sindrome trasmessa geneticamente. Recentemente questa ipotesi è stata poi supportata da studi di genetica molecolare (circondati d'altra parte ad una rara forma di emicrania, quella emiplegica), che hanno dimostrato il collegamento tra una specifica regione del DNA umano e la diagnosi clinica dell'emicrania in persone appartenenti alla stessa famiglia (A.Joutel et al., *Nature Genet.*, 1993, 5 : 40-45).

Parallelamente ai sopracitati studi si è provvisto un dato significativo in grado di distinguere i soggetti emicranici dai controlli individualmente e familiarmente esenti (M.Nicolodi et al., *Headache*, 1994, 34(1) : 12-19). Questo dato consiste nell'evidenziazione di una condizione di marcata iperalgesia vascolare/viscerale, che è espressione di un anomalo assetto delle vie di trasmissione/inibizione del segnale sensitivo/algogeno. Di particolare valore è stata l'individuazione di una condizione di iperalgesia geneticamente ereditabile che, trasmessa secondo criteri mendeliani, caratterizza circa il 50% dei discendenti dei soggetti emicranici (M.Nicolodi, F.Sicuteri, in J.A.De Vera et al. (eds), *Management of pain : a world perspective*, Monduzzi Editore, 1998, 263-266).

Da questi dati si evince l'importanza della positività dell'anamnesi familiare nello stabilire i fattori di rischio o la predisposizione allo svilupparsi di una patologia emicranica.

Tali test rappresentano perciò un prezioso strumento di diagnosi, che consente di individuare fino dalla più tenera età i soggetti predisposti all'insorgenza di emicrania.

Potendo così riconoscere i bambini predisposti, notevoli sforzi sono stati fatti dalla Richiedente per trovare un adeguato trattamento preventivo, da attuare cioè prima dell'insorgere della malattia.

Fino ad oggi il 5-idrossi-triptofano è stato usato per curare alcune sindromi dolorose, quali la fibromialgia primaria e la cefalea, ottenendo risultati contrastanti. In particolare, alcuni autori hanno messo in evidenza che il 5-idrossi-triptofano, se somministrato a bambini per un mese, non è più efficace di un placebo nel curare l'emicrania (M.Santucci et al., *Cephalgia*, 1986, 6(3) : 155-157).

SOMMARIO

Ora la Richiedente ha sorprendentemente trovato che la somministrazione di 5-idrossi-triptofano levogiro o destrolevogiro per un periodo di tempo sufficientemente lungo, compreso ad esempio fra 2,5 e 3,5 anni, ha un'azione preventiva dell'emicrania in bambini con una storia familiare positiva, che presentano cioè fattori di rischio per l'insorgenza dell'emicrania.

Il principale risultato dello studio condotto dalla Richiedente nell'arco di 20 anni è stato che il gruppo di soggetti esposti al rischio e trattati con 5-idrossi-triptofano levogiro o destrolevogiro oggi mostrano, a 17 anni dalla

fine del trattamento, un'incidenza dell'emicrania significativamente più bassa dei soggetti trattati con un placebo. Da tale studio è perciò risultato che un trattamento con 5-idrossi-triptofano levogiro o destrolevogiro per un lungo periodo di tempo, ad esempio 3 anni, o con un adeguato arricchimento della dieta con tale amminoacido, è efficace nel prevenire l'emicrania in bambini che mostrano una predisposizione genetica e fenotipica a tale sindrome dolorosa. Nei soggetti trattati, l'uso di 5-idrossi-triptofano levogiro o destrolevogiro migliora inoltre l'umore ed il comportamento, e i disturbi del sonno si fanno meno frequenti e più lievi. L'iperalgisia viscerale/vascolare evidenziata nei soggetti a rischio risulta diminuita dal trattamento con 5-idrossi-triptofano levogiro o destrolevogiro.

Rappresenta pertanto oggetto della presente invenzione l'uso di 5-idrossi-triptofano levogiro o destrolevogiro per la preparazione di composizioni farmaceutiche atte alla prevenzione dell'emicrania in bambini geneticamente predisposti.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda l'azione preventiva di 5-idrossi-triptofano levogiro o destrolevogiro contro l'insorgenza dell'emicrania in bambini geneticamente e fenotipicamente predisposti.

Lo studio epidemiologico qui di seguito descritto è stato svolto dalla Richiedente nell'arco di 20 anni su una popolazione sufficientemente grande di soggetti che mostravano fattori di rischio genetico/familiari e individuali/fenotipici all'insorgere dell'emicrania.

413 bambini, i cui genitori avevano dato il loro consenso informato,

hanno partecipato ad una sperimentazione che è iniziata nel 1978, per arrivare fino ad oggi. Il gruppo includeva bambini sani ed esenti da qualsiasi dolore primario o secondario intenso e reiterato.

Dei 413 soggetti, 206 bambini di età media $5,2 \pm 3,9$ anni, di cui 108 di sesso femminile, sono stati scelti casualmente per essere trattati con placebo, mentre i rimanenti 207 di età media $5,1 \pm 4,2$ anni, di cui 106 di sesso femminile, sono stati sottoposti al trattamento con 5-idrossi-L-triptofano.

I bambini inseriti nello studio mostravano almeno uno dei fattori di rischio maggiori ed almeno uno dei fattori di rischio minori per lo sviluppo del dolore primario.

I fattori di rischio maggiori sono di tipo genetico/familiare, ed indicano una predisposizione ad avere una anomalia nel Sistema Nervoso Centrale concernente l'elaborazione di stimoli dolorosi ed un dolore primario clinicamente evidente. Tali fattori sono i seguenti :

- 1 o più consanguinei di primo grado che soffrono di dolore primario ;
- 1 o più ascendenti di secondo grado che soffrono di dolore primario.

I fattori di rischio minori, o fattori di rischio individuali, per lo sviluppo del dolore primario sono invece rappresentati da :

- *ricorrente dolore addominale "sine materia"* ;
- *dolori della crescita* ;
- *iperattività* ;
- *deficit dell'attenzione* ;
- *disturbi del sonno* ;

- cinetosi.

I sopra indicati parametri sono stati scelti perché connessi a malfunzionamento delle vie serotoninergiche dell'analgesia o della regolazione del sonno e dell'umore.

In particolare, i 206 bambini trattati con placebo (A) e i 207 bambini trattati con 5-idrossi-L-triptofano (B) mostravano i seguenti fattori di rischio genetico/familiare, riportati in Tabella 1 :

Tabella 1

numero dei soggetti		fattori di rischio genetico/familiare
(A)	(B)	
156	153	consanguinei di I grado con mal di testa primario
43	42	consanguinei di II grado con mal di testa primario
7	12	consanguinei di I e II grado con mal di testa primario
137	139	iperalgnesia viscerale/vascolare

Nella Tabella 2 sono invece riportati i fattori di rischio individuali per gli stessi soggetti :

Tabella 2

numero dei soggetti		fattori di rischio genetico/familiare
(A)	(B)	
195	196	iperattività
189	163	pavor notturno
189	192	incubi
100	101	difficoltà di concentrazione
94	93	dolori addominali
194	196	dolori della crescita
52	54	cinetosi

Il criterio di esclusione di volontari è stato invece il seguente : sono stati scartati i soggetti sofferenti di malattie, siano esse sistemiche o regionali, ed i soggetti che hanno raggiunto un punteggio superiore al 50% nella scala della depressione di Zung e nella scala dell'ansia di Wang.

Prima di iniziare il trattamento, tutti i soggetti scelti e suddivisi secondo i criteri sopra descritti sono stati sottoposti alla valutazione della soglia di dolore vascolare/viscerale mediante il cosiddetto "Overdistension Test" (M.Nicolodi et al., *Headache*, 1994, 34(1): 12-19), che consiste nell'applicare un bracciale per la misurazione della pressione insufflato fino ad indurre 1 minuto di ischemia (100 mm Hg) nel braccio dominante dopo averlo mantenuto in posizione verticale per 1 minuto. L'ischemia è subito seguita da una fase di stasi (1 minuto a 60 mm Hg) durante la quale i soggetti sotto esame possono percepire dolore all'avambraccio dell'arto su cui è stato effettuato il test. Tutti i soggetti erano stati istruiti

per poter dare a voce un punteggio analogico del dolore percepito compreso tra 0 e 4, dove 0 = nessun dolore, 1 = dolore leggero, 2 = dolore moderato, 3 = dolore forte o severo, 4 = dolore molto forte o severo e/o dolore insopportabile.

Dopo aver effettuato questo test, i soggetti sono stati quindi sottoposti ad una sperimentazione a singolo cieco, mediante somministrazione serale per 3 anni consecutivi di acido ascorbico (100 mg al giorno in bustine per soluzione ad uso orale) ai soggetti del gruppo (A), o di 5-idrossi-L-triptofano (100 mg al giorno in bustine per soluzione ad uso orale) ai soggetti del gruppo (B) fino a 4 anni di età, oppure di 5-idrossi-L-triptofano (200 mg al giorno in compresse) ai soggetti del gruppo (B) dai 4 anni di età in poi.

Durante questo periodo di trattamento i genitori dei bambini sono stati istruiti ad aiutare i propri figli nel tenere un diario del dolore giornaliero e compilare giorno per giorno uno schema riguardante il dolore e gli effetti sui parametri psicologici indicati, quali fattori di rischio individuali serotoninergici e sensitivi.

Ai genitori è inoltre stato chiesto di informare in qualsiasi momento il medico nel caso la frequenza degli attacchi di emicrania diventasse superiore ad un attacco al mese.

Il controllo sui soggetti trattati ha avuto una durata di 17 anni, e durante questo periodo i soggetti sotto esame hanno compilato, o hanno dato indicazione per la compilazione dello stesso questionario sul dolore e sui fenomeni serotoninergici associati per due volte alla settimana durante i primi 5 anni, e per due volte al mese nel periodo rimanente di controllo.

Al termine del periodo di controllo tutti i volontari che erano stati sottoposti al trattamento, fatta eccezione per uno dei soggetti morto in un incidente stradale, e dodici che non si sono potuti contattare a causa di un'informazione inadeguata riguardo al loro attuale indirizzo, hanno offerto una completa cooperazione ad essere intervistati.

Durante l'intervista, condotta dalla stessa persona che ha effettuato anche un esame clinico, sono stati discussi i diari ed i questionari compilati negli anni dai soggetti sottoposti a trattamento. La soglia del dolore viscerale/vascolare è stata inoltre nuovamente misurata come descritto sopra, rilevando come unica differenza, rispetto ai test effettuati 20 anni prima, diversi valori della pressione per indurre l'ischemia e la fase di stasi (180 e 75, rispettivamente), in accordo con i valori di pressione normali per le persone adulte.

I risultati del suddetto studio sono riportati nelle Figure 1 - 9 in forma di istogrammi.

Nella Figura 1 in ordinate è riportato il numero di soggetti che hanno iniziato a soffrire di emicrania, mentre in ascisse si è riportato il tempo, dove 1 rappresenta il termine dei 3 anni di trattamento, 2 rappresenta il controllo dopo 1 anno dalla fine del trattamento, 3 è il controllo dopo 6 anni, 4 è il controllo dopo 12 anni e 5 rappresenta il controllo dopo 17 anni dalla fine del trattamento. La colonna nera rappresenta i soggetti trattati con placebo, mentre quella grigia i soggetti trattati con 5-idrossi-L-triptofano.

Nella Figura 2 è riportata la frequenza globale di cefalea primaria nei soggetti trattati con placebo (colonna nera) e trattati con 5-idrossi-L-

triptofano (colonna grigia).

La Figura 3 mostra l'effetto del 5-idrossi-L-triptofano sull'incidenza di casi di difficoltà di concentrazione tra i bambini inclusi nello studio; in ordinate è riportato il numero di casi verificatosi e in ascisse il tempo, dove 1 rappresenta il numero dei casi all'inizio del trattamento, 2 rappresenta il numero dei casi dopo 6 mesi di trattamento con 5-idrossi-L-triptofano e 3 rappresenta il numero dei casi ad un controllo alla fine del trattamento triennale. Il placebo non esercita alcun effetto.

Nella Figura 4 è invece rappresentato il numero di casi di dolori della crescita rilevati nei soggetti dello studio all'inizio del trattamento (1), dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento (2) e alla fine del trattamento con 5-idrossi-L-triptofano (3). Il placebo non esercita alcun effetto.

La Figura 5 rappresenta il numero di casi di dolori addominali (coliche gassose) rilevati nei soggetti all'inizio del trattamento (1), dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento (2) e alla fine del trattamento con 5-idrossi-L-triptofano (3). Il placebo non esercita alcun effetto.

La Figura 6 rappresenta il numero di casi di incubi rilevati nei soggetti inclusi nel presente studio all'inizio del trattamento (1), dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento (2) e alla fine del trattamento con 5-idrossi-L-triptofano (3). Il placebo non esercita alcun effetto.

La Figura 7 rappresenta il numero di casi di iperattività rilevati nei soggetti del presente studio all'inizio del trattamento (1), dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento (2) e alla fine del trattamento con 5-idrossi-L-triptofano (3). Il placebo non esercita alcun effetto.

La Figura 8 rappresenta il numero di casi di pavor notturno rilevati

all'inizio del trattamento (1), dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento (2) e alla fine del trattamento con 5-idrossi-L-triptofano (3).

Il placebo esercita un effetto minore.

In Figura 9 è riportato il livello di iperalgesia viscerale/vascolare valutato come sopra descritto, in 4 colonne che rappresentano rispettivamente l'iperalgesia dei soggetti all'inizio del trattamento con 5-idrossi-L-triptofano, alla fine del trattamento triennale, al momento del controllo dopo 1 anno dalla fine del trattamento e al controllo dopo 17 anni dalla fine del trattamento.

I risultati sopra riportati dimostrano che il 5-idrossi-triptofano levogiro o destrolevogiro può essere impiegato con successo nella prevenzione dell'emicrania in bambini geneticamente e fenotipicamente predisposti, contribuendo così alla prevenzione di tale malattia, che comporta un costo socio-economico molto alto.

La presente invenzione riguarda, quindi, l'impiego di 5-idrossi-triptofano levogiro o destrogio per la preparazione di composizioni farmaceutiche atte alla prevenzione dell'emicrania in bambini geneticamente e fenotipicamente predisposti.

Dette composizioni comprendono il 5-idrossi-triptofano levogiro o destrolevogiro come sostanza attiva in miscela con eccipienti e/o diluenti farmacologicamente accettabili.

Dette composizioni sono formulate in forma di capsule o in bustine con eccipienti comprendenti ad esempio amido di mais, mannite, stearato di Mg, idrossi-etiliden-metil-pirandione, polietilenglicole e saccarosio.

La somministrazione varia da 100 a 200 mg al giorno di 5-idrossi-

triptofano levogiro o destrolevo giro rispettivamente per bambini fino a 4 anni di età e per bambini sopra i 4 anni di età. La durata del trattamento è compresa ad esempio da 2,5 a 3,5 anni, e preferibilmente è pari a 3 anni.

RIVENDICAZIONI

1. Uso di 5-idrossi-triptofano levogiro o destrolevogiro per la preparazione di composizioni farmaceutiche atte alla prevenzione dell'emicrania in bambini geneticamente e fenotipicamente predisposti.
2. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui dette composizioni comprendono eccipienti e/o diluenti farmacologicamente accettabili.
3. Composizioni farmaceutiche atte alla prevenzione dell'emicrania comprendenti come sostanza attiva 5-idrossi-triptofano levogiro o destrolevogiro, in miscela con eccipienti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili.
4. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 3, in forma di capsule o di bustine per soluzione ad uso orale.

(PIC/pd)

Ric
Milano, 9 Ottobre 1998

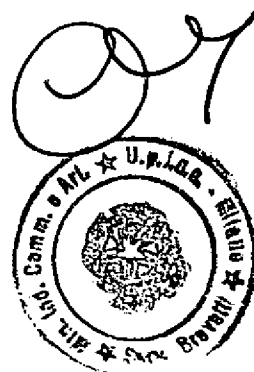
p. SICUTERI FEDERIGO

NICOLODI MARIA

il Mandatario


Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



7 thin

Figura 1

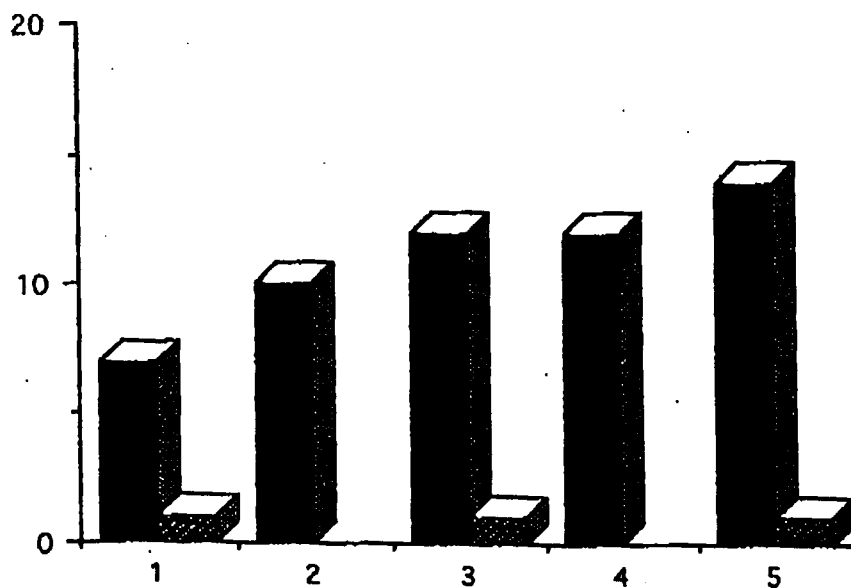
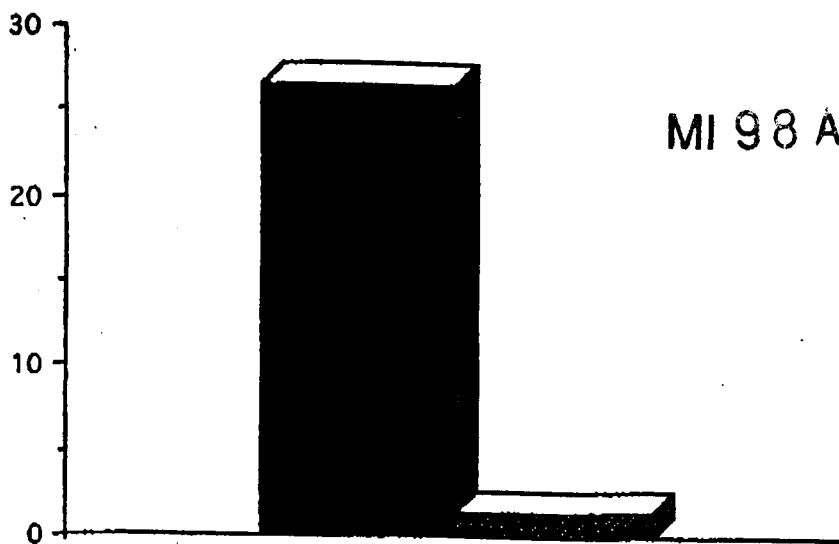
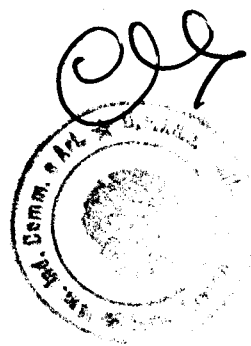


Figura 2



MI 98 A 002178



[Handwritten signature]

Figura 3

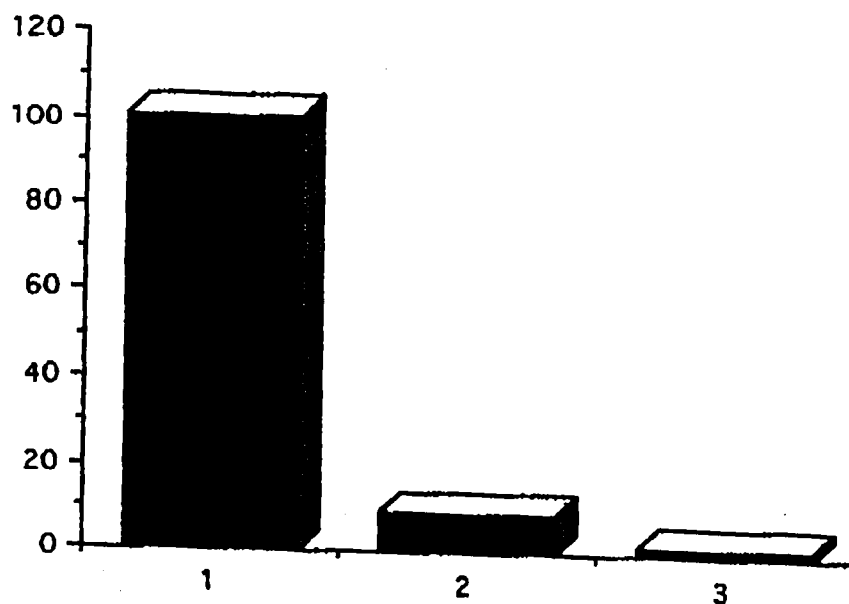
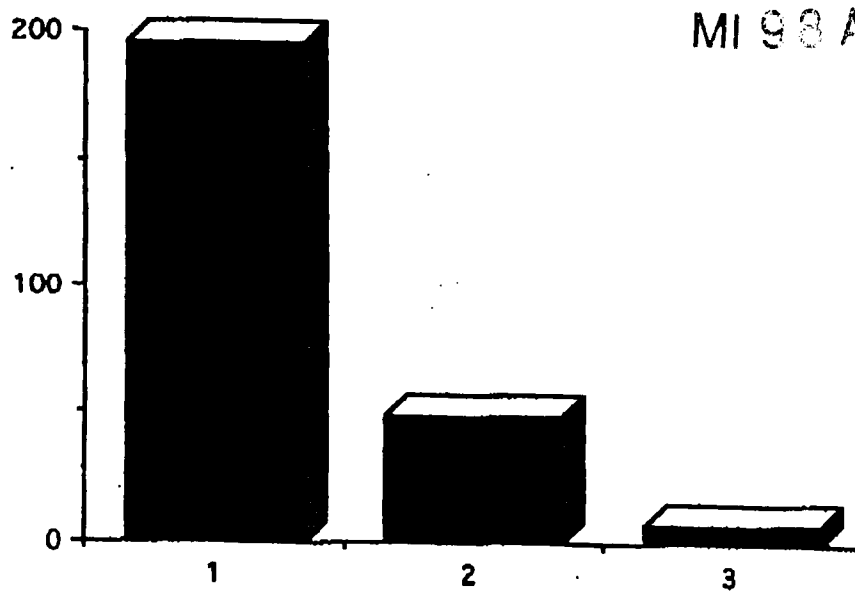
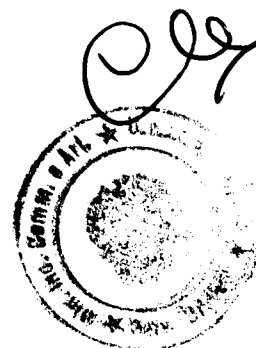


Figura 4



MI 98 A 102178



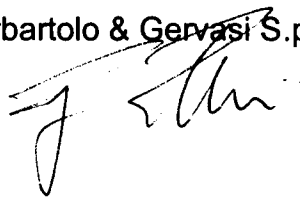


Figura 5

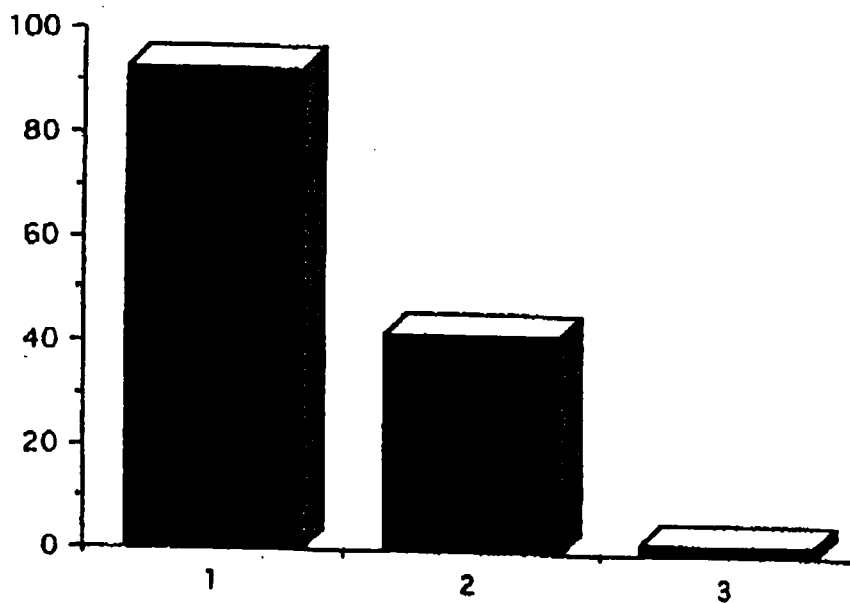
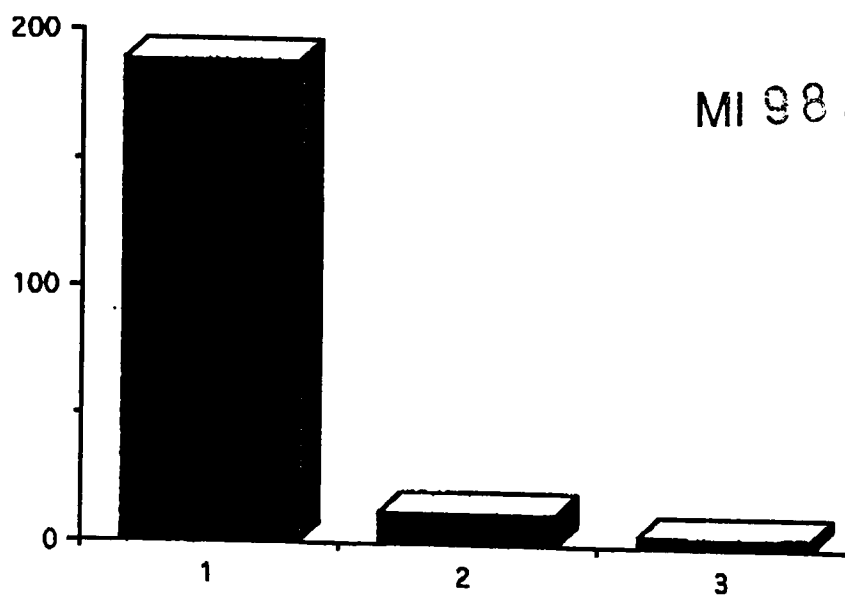


Figura 6



MI 98A002178



g. Gervasi

Figura 7

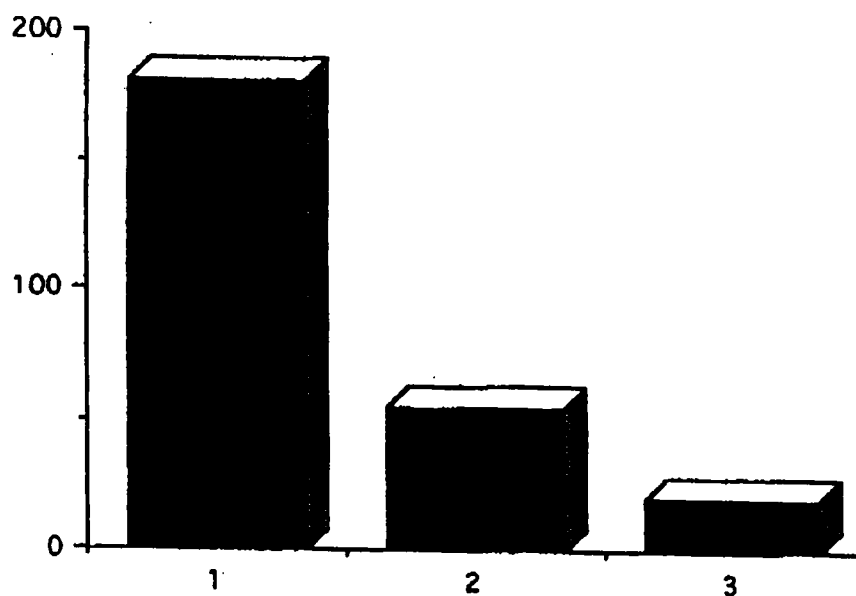
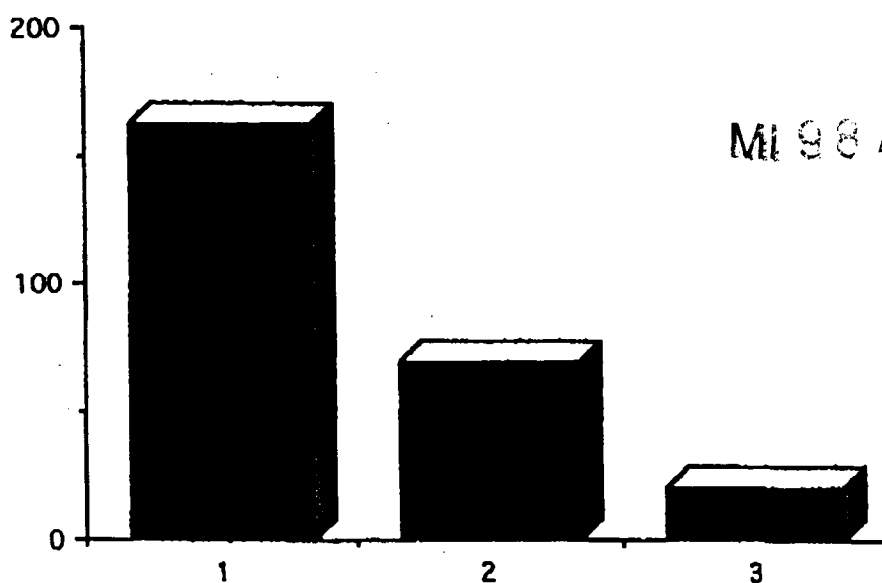


Figura 8

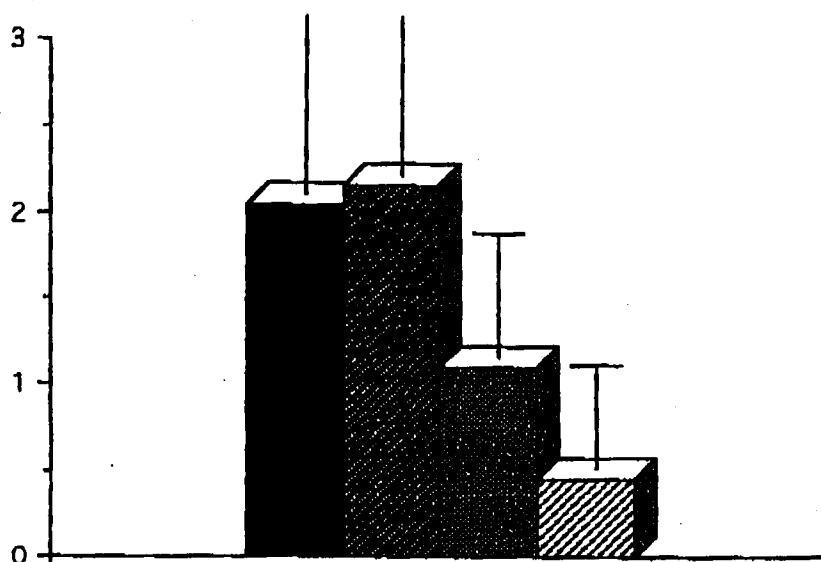


MI 98 A 002178



[Handwritten signature]

Figura 9



MI 98 A 002178

