



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101995900428266
Data Deposito	17/03/1995
Data Pubblicazione	17/09/1996

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

DERIVATO DI AMINOTETRALINA PER LA TERAPIA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI

4620 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

FM/rt "DERIVATO DI AMINOTETRALINA PER LA TERAPIA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI"

a nome : CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. **MI 95 A 000532**

con sede in: Parma

17 MAR 1985

* * *

La presente invenzione ha per oggetto l'impiego di 5,6-diisobutirroilossi-2-metilamminotetralina nella preparazione di composizioni farmaceutiche per la terapia di disturbi cardiaci e in particolare dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Nonostante i progressi terapeutici degli ultimi anni, l'insufficienza cardiaca congestizia costituisce ancora oggi una delle principali cause di morte.

La terapia sintomatica è solitamente mirata a diminuire il lavoro del cuore scompensato e a migliorarne la funzionalità meccanica.

Recentemente è stato dimostrato che l'insufficienza cardiaca è associata ad importanti alterazioni biochimiche e neuromorali che coinvolgono diversi fattori.

Infatti, quando la gittata cardiaca diminuisce, si attivano nell'organismo dei sistemi compensatori che cercano di mantenere l'omeostasi circolatoria.

Nell'insufficienza cardiaca la vasocostrizione associata con l'attivazione di questi sistemi provoca un aumento delle resistenze vascolari periferiche.

Di conseguenza aumenta il post-carico che può, a sua volta,

ulteriormente affaticare il muscolo cardiaco già indebolito, innescando un circolo vizioso che porta ad una progressione della patologia.

Tra i meccanismi compensatori, ben documentata è l'attivazione del sistema nervoso simpatico: l'aumento della concentrazione plasmatica delle catecolamine e dell'adrenalina in particolare, rappresenta un segnale precoce di scompenso cardiaco.

Sembra sussistere una stretta correlazione tra il grado di attivazione simpatica e la gravità della malattia e sembra inoltre stabilita una relazione diretta tra i livelli plasmatici di noradrenalina e la mortalità.

La terapia dell'insufficienza cardiaca congestizia deve pertanto essere indirizzata da un lato al miglioramento dei fattori emodinamici e dall'altro alla modulazione farmacologica del sistema neuromorale.

Le ammine simpaticomimetiche sono tra i farmaci più comunemente usati per aumentare la contrattilità del miocardio nei pazienti con insufficienza cardiaca.

La dopamina, in particolare, presenta, rispetto agli altri farmaci, caratteristiche peculiari, in quanto stimola sia i recettori dopaminergici che i recettori alfa e beta-adrenergici.

Ci sono due tipi di recettori dopaminergici: quelli situati sulla muscolatura liscia vascolare (recettori DA_1) che mediano la vasodilatazione nei distretti renale, mesenterico, cerebrale e coronarico, e quelli in posizione pre-sinaptica (recettori DA_2), che inibiscono il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose simpatiche post-gangliari ai vasi sanguigni e al cuore.

L'utilità della dopamina nella terapia dell'insufficienza cardiaca è però limitata dal fatto che non è attiva per via orale.

Analogamente la dibutamina, analogo sintetico della dopamina, può essere utilizzata solo per infusione intravenosa.

I derivati di aminotetralina sono stati studiati a lungo come analoghi strutturali della dopamina, per un loro possibile utilizzo come farmaci.

Nessuno di questi composti però, sino ad oggi, è stato introdotto in terapia.

La 5,6-diisobutirrollossi-2-metilamminotetralina, qui di seguito indicata con la sigla sperimentale CHF 1035, è stata descritta per la prima volta nel brevetto GB 2123410 nell'ambito di una serie di derivati di aminotetralina descritti come potenziali antibroncospastici per la loro attività sui recettori adrenergici.

E' stato ora sorprendentemente trovato che CHF 1035 agisce sul sistema cardiovascolare attraverso la stimolazione di recettori sia adrenergici che dopaminergici, possiede attività vasodilatatrice e inotropica ed è efficace per via orale.

Studi condotti nell'animale hanno dimostrato che CHF 1035 ha un'attività vasodilatatrice dovuta alla combinazione dei suoi effetti sui recettori α_2 , β_2 e DA1/DA2 ed un'attività inotropica cardiaca.

Per valutare gli effetti del composto sia sui parametri emodinamici che sul quadro neuromorale è stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco verso placebo, in 18 pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di grado moderato (classe NYHA II-III).

Ogni paziente ha ricevuto, nel corso di tre giorni consecutivi, due dosi attive di CHF 1035 e una dose di placebo.

Sono stati determinati i seguenti parametri emodinamici:

- pressione d'incuneamento polmonare o "pulmonary capillary wedge pressure" (PCWP) (mmHg);
- indice cardiaco o "cardiac index" (CI) (L/min/m^2);
- volume di gittata sistolica o "stroke volume index" (SVI) (ml/min/m^2);
- resistenze vascolari periferiche o "systemic vascular resistance" (SVR) (dynesecm^{-5});
- frequenza cardiaca o "heart rate" (HR) (bpm);
- pressione arteriosa media o "mean blood pressure" (BPM) (mmHg).

Le rilevazioni sono state effettuate mediante cateterismo del cuore destro (catetere di Swan-Ganz), misurando i parametri emodinamici del farmaco di studio prima della somministrazione o "pre-dose" (PD) e per i successivi 300 minuti dopo la somministrazione o "after-dose" (AD), ogni 20 minuti durante le prime due ore e successivamente ogni 60 minuti.

Per valutare gli effetti del composto sui neuroormoni, sono stati inoltre determinati i livelli plasmatici di noradrenalina (NE) (pg/ml) e di adrenalina (E) (pg/ml), prima e 140 minuti dopo la somministrazione rispettivamente di CHF 1035 e di placebo.

La somministrazione di CHF 1035 ai 3 livelli di dose, ha indotto modificazioni dei parametri emodinamici e neuroumorali così come mostrato nella seguente tabella:

TABELLA

	5mg		10mg		15mg	
	PD	AD	PD	AD	PD	AD
PCWP	22±5	18±4*	20±6	16±9*	21±7	16±6*
CI	3±1	3.4±1*	2.7±1	3.4±1*	3±1	4±1*
SVI	39±12	43±11	38±7	45±10*	40±10	49±11*
SVR	1243±27	1052±265*	1382±45	1009±315*	1359±36	881±257*
HR	74±11	78±11*	70±11	76±12	74±12	80±10*
BPm	85±12	82±12	85±10	77±13*	87±11	79±12*
NE	299±135	301±156	285±244	244±88*	340±162	308±133
E	56±29	42±21*	65±42	62±44	53±25	58±24

* p<0.05

Al contrario, la somministrazione di placebo non ha indotto modificazioni degli stessi parametri.

I risultati dimostrano che CHF 1035, alle dosi utilizzate nello studio, determina un miglioramento significativo dei parametri emodinamici ed è caratterizzato da un profilo farmacologico particolarmente favorevole.

A fronte di una riduzione dose-dipendente delle resistenze vascolari periferiche (rispettivamente -15,4%; -27,0%; -35,2% per i tre livelli di dose), si determina solo un aumento contenuto della frequenza cardiaca, non clinicamente significativo.

La riduzione del post-carico ventricolare, espressione della diminuzione delle resistenze vascolari periferiche, determina l'aumento significativo della portata cardiaca (cardiac index).

E' inoltre da rilevare la significativa riduzione della pressione di incuneamento polmonare, che indica che il farmaco induce anche una vasodilatazione venosa, con conseguente riduzione del pre-carico sul ventricolo sinistro.

Pertanto, l'effetto emodinamico generale di CHF 1035 si può

ricondurre alla attività di vasodilatazione periferica del farmaco, sia arteriosa che venosa.

Questa evidente attività sui recettori periferici avrebbe potuto provocare una iperreattività neuromorale, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di noradrenalina ed adrenalina, reazione indesiderata in un soggetto patologico.

Dai risultati sopra riportati si dimostra invece che CHF 1035 è in grado di provocare una vasodilatazione sistemica senza indurre alcun aumento riflesso dei livelli plasmatici di catecolamine.

L'attività vasodilatante del composto è dovuta infatti alle sue proprietà recettoriali e in particolare all'attività sui recettori

DA₂ ed α_2 presinaptici, la cui stimolazione è in grado, com'è noto, di inibire la liberazione di catecolamine.

Per queste sue favorevoli caratteristiche CHF 1035 può essere vantaggiosamente utilizzato per la preparazione di composizioni farmaceutiche per la terapia di disturbi cardiaci e in particolare dell'insufficienza cardiaca congestizia.

La dose giornaliera di principio attivo potrà variare da 1 a 100 mg e preferibilmente sarà compresa tra 2,5 e 20 mg.

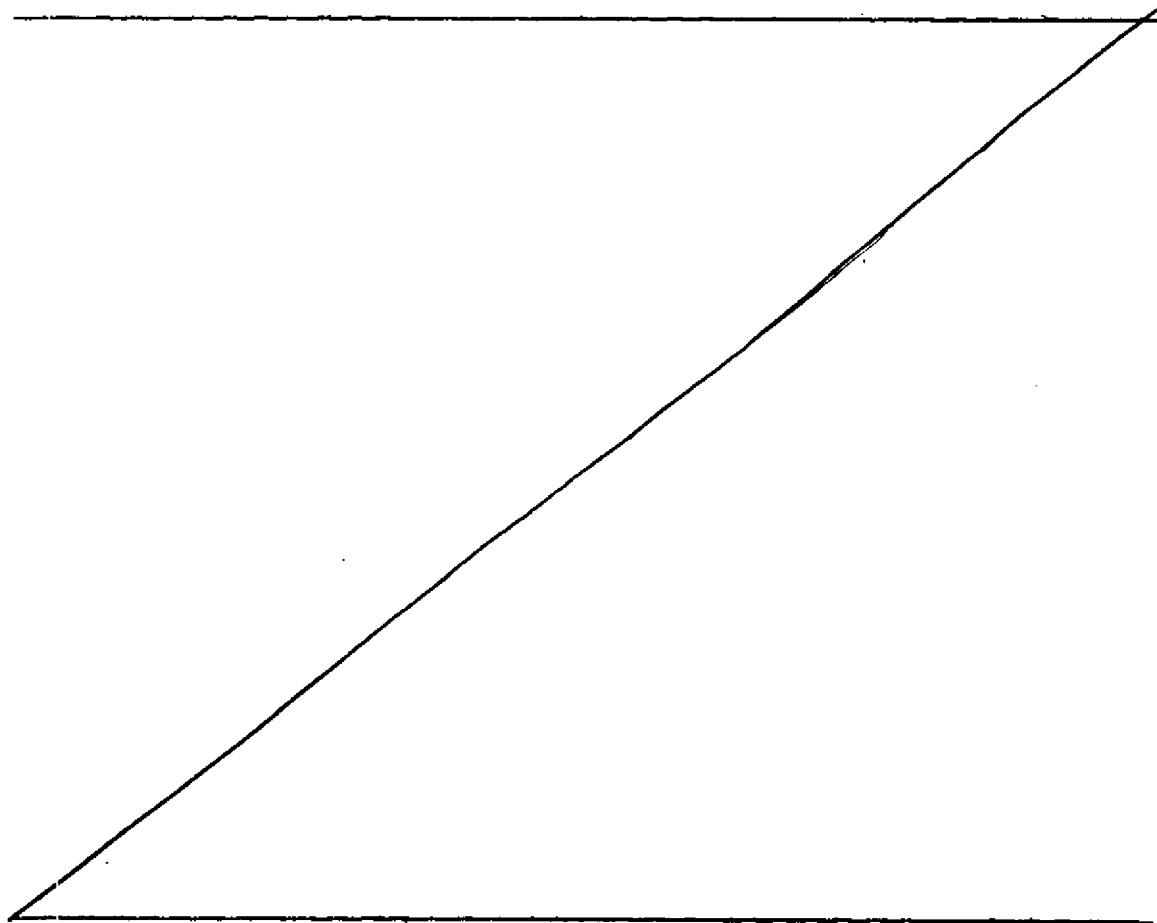
La somministrazione potrà essere effettuata per qualsiasi via e preferibilmente per via orale.

Per la somministrazione orale il composto può essere formulato in preparazioni solide o liquide e preferibilmente in compresse, utilizzando gli additivi e gli eccipienti di comune impiego nella tecnica farmaceutica.

Un altro metodo particolarmente vantaggioso per la somministrazione del composto dell'invenzione è quello dei sistemi transdermici costituito da matrici adesive applicabili alla cute in cui il principio attivo viene incorporato in opportuna concentrazione e da cui gradualmente diffonde entrando nel circolo ematico.

CHF 1035 è l'estere diisobutirrolico della 5,6-diidrossi-2-metilamminotetralina, contraddistinta dalla sigla sperimentale CHF 1024.

Subito dopo la somministrazione, CHF 1035 viene convertito dalle esterasi plasmatiche e tissutali nella sua forma desesterificata, farmacologicamente attiva, che analogamente si intende compresa nella presente invenzione.



RIVENDICAZIONI

1. Impiego di 5,6-diisobutirroilossi-2-metilamminotetralina nella preparazione di composizioni farmaceutiche per la terapia di disturbi cardiaci e in particolare dell'insufficienza cardiaca congestizia.
2. Composizioni farmaceutiche per la terapia di disturbi cardiaci e in particolare della insufficienza cardiaca congestizia contenenti 5,6-diisobutirroilossi-2-metilamminotetralina in combinazione con opportuni eccipienti.
3. Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 1 e 2 caratterizzate dal fatto che la dose giornaliera di principio attivo è compresa tra 1 e 100 mg e preferibilmente tra 2,5 e 20 mg.

Milano, 17 marzo 1995

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

