

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

DOMANDA NUMERO	**102007901537359**
Data Deposito	**02/07/2007**
Data Pubblicazione	**02/01/2009**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONE VETERINARIA INIETTABILE AD ATTIVITA' ANTI-PROLATTINICA

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo: "Composizione veterinaria iniettabile ad attività anti-prolattinica"

Di: CEVA VETEM S.p.A., nazionalità italiana, Via Colleoni, 15, 20041 AGRATE BRIANZA (Milano)
Inventori designati: Claudio ZANICHELLI, Renzo BALLABIO, Andrea FIORENTINI, Isidoro SCHACHTER

Depositata il: 2 luglio 2007

***

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad una composizione veterinaria iniettabile, avente attività anti-prolattinica e comprendente come principio attivo cabergolina.

La cabergolina {1-[-((6-allilergolin-8β-il)carbonil)]-1-[-3-(dimetilammino)propil]-3-etilurea} è un farmaco noto sia per la sua potente attività anti-prolattinica, sia per la prolungata durata d'azione e per la scarsa tossicità.

La sua attività inibente la secrezione di prolattina (PRL) è stata dimostrata sia *in vitro*, sia *in vivo* su diversi modelli animali. L'azione anti-prolattinica della carbergolina si manifesta in conseguenza di uno stimolo diretto dei recettori dopaminergici presenti sulle cellule lattotrope i-

PR/cp

pofisarie.

La cabergolina ha un ampio margine di sicurezza: il suo indice terapeutico (rapporto tra DL 50 e DE 50) nel ratto è di 13.000.

In commercio è disponibile un medicinale veterinario, per somministrazione orale, contenente cabergolina in concentrazione di 50 mcg/ml in un solvente costituito da trigliceridi a media catena. Tale medicinale, commercializzato con il nome commerciale di GALASTOP®, può essere somministrato direttamente nelle fauci dell'animale, oppure mischiato ad un boccone dell'alimento abituale. Il GALASTOP® trova la sua ragione di impiego in quelle situazioni presiedute dalla prolattina, come la pseudo-gravidanza e la lattazione post-partum della cagna e della gatta.

Il trattamento della pseudo-gravidanza della cagna richiede tuttavia una somministrazione protratta. In letteratura è riportato che l'impiego di cabergolina in somministrazione orale, a dosi comprese tra 1,5 e 5 mcg/kg/die per due-otto giorni, determina una risposta clinica di riduzione dei sintomi di pseudo-gravidanza in tre-quattro giorni, con la scomparsa delle manifestazioni entro sette giorni dal trattamento. La letteratura riporta in-

oltre che l'impiego di una dose di 5 mcg/kg/die per via orale per cinque-sette giorni determina un miglioramento delle condizioni cliniche nell'80% dei soggetti entro sette giorni.
Il regime posologico autorizzato del Galastop per uso orale nel cane e nel gatto è di 5 mcg/kg/die per 4 - 6 giorni.

Lo scopo della presente invenzione è quello di individuare una nuova forma di somministrazione di cabergolina che, nell'ambito dei trattamenti terapeutici sopra indicati, fosse idonea a conseguire una sostanziale riduzione del principio attivo che deve essere somministrato ed inoltre idonea ad alleviare il trattamento mediante un numero ridotto di somministrazioni.

In vista di tale scopo, costituisce un oggetto dell'invenzione una composizione iniettabile contenente cabergolina, avente le caratteristiche definite nelle rivendicazioni che seguono.

In particolare, una composizione preferita oggetto dell'invenzione è una composizione veterinaria iniettabile, in particolare destinata alla somministrazione per via sottocutanea, comprendente da 10 a 20 mcg/ml di cabergolina in un solvente oleoso. Tale range di concentrazione consente di sommi-

nistrare un volume di inoculo ottimale per uso veterinario

Come sopra indicato, la formulazione iniettabile oggetto dell'invenzione presenta importanti vantaggi terapeutici a confronto con le formulazioni a base di anti-prolattinici per somministrazione orale disponibili in commercio; in particolare, il vantaggio di ridurre il numero di somministrazioni ed il tempo di trattamento. Ciò significa che per conseguire gli stessi risultati terapeutici, il cambiamento della via di somministrazione ha modificato la farmacodinamica della molecola, con il risultato di una più rapida risposta associata ad un minor numero di somministrazioni.

In una forma di attuazione preferita, la composizione oggetto dell'invenzione contiene 15 mcg/ml di cabergolina. Il solvente oleoso può essere un olio tra olio di mandorle, olio di germe di grano, olio di arachide, olio di sesamo, o, in particolar modo, un trigliceride o miscela di trigliceridi comprendente trigliceridi a media catena (C_8-C_{10}) liquidi a temperatura ambiente. Un solvente preferito è un trigliceride misto di acido caprico/acido caprilico, ottenuto da olio di cocco frazionato, disponibile in commercio con la denominazione com-

merciale di MIGLYOL® 812. Tale olio ha una percentuale di acido caprico dal 30 al 45% di acidi grassi totali e una percentuale di acido caprilico dal 50% al 65% di acidi grassi totali, garantendo un'eccellente stabilità all'ossidazione (indici di perossidi in mequi O/kg inferiore a 1 ed una bassa viscosità compresa tra 27-33 mPa.s.

Le prove effettuate hanno evidenziato la buona solubilità e stabilità della cabergolina nei trigliceridi a catena media precedentemente indicati.

Tali trigliceridi sono inoltre idonei ed adatti ad una somministrazione parenterale. Il processo produttivo comprende in generale la solubilizzazione del principio attivo nel solvente oleoso per ottenere una soluzione concentrata, effettuando quindi la diluizione finale con lo stesso solvente. La soluzione viene quindi sterilizzata in autoclave, preferibilmente a 121°C per 15 minuti e quindi confezionata in flaconi sterilizzati e depirogenati provvisti di tappi lavati e sterilizzati in autoclave. La soluzione ottenuta si presenta limpida e stabile per 36 mesi in confezione integra dal punto di vista fisico, chimico e microbiologico. Lo studio di stabilità in uso ha inoltre dimostrato, tramite la valutazione di parametri chimici, fisici e

microbiologici, la stabilità della formulazione per 28 giorni dopo il primo prelievo dal tappo del flacone in cui la soluzione è conservata. Nella stabilità dopo primo prelievo e nella stabilità a confezionamento integro (flacone capovolto) si è dimostrato che non vi è alcuna interferenza o adsorbimento da parte del tappo stesso sul principio attivo cabergolina. Questo obiettivo è stato raggiunto mediante la natura del materiale utilizzato: gomma nitrilica o gomma cloro-butilica esclusivamente rivestita con pellicola di fluoro-polimero. L'utilizzo di altri tappi tradizionali causa l'adsorbimento del principio attivo e conseguente perdita dello stesso nel prodotto finito.

Esempio preparativo

Preparazione di 50 ℓ di soluzione iniettabile contenente 15 mcg/ml di cabergolina.

Formula

Principio attivo: cabergolina g 0,75 (sostanza avente titolo del 100%).

Eccipienti: trigliceride a media catena q.b. a 50 ℓ.

Processo di fabbricazione:

- fase 1: in un contenitore di adatta capacità si introducono 0,75 g di cabergolina e 2,25 kg di tri-

gliceridi a media catena; si agita sotto flusso di azoto per almeno 60 minuti fino a completa dissoluzione;

- fase 2: in un solutore asciutto si introducono 30 kg di trigliceridi a catena media; si avvia il flusso di azoto e l'agitazione e quindi si versa la soluzione concentrata di cabergolina ottenuta durante la fase 1 nel solutore; si mantiene sotto agitazione per 30 minuti e quindi si porta al volume finale di 50 ℓ con trigliceridi a media catena; si riprende quindi l'agitazione per ulteriori 30 minuti; si filtra sotto pressione di azoto mediante cartuccia da 0,45 μm; si raccoglie il filtrato in un serbatoio di stoccaggio già sanitizzato a vapore fluente ed asciugato in corrente di azoto; si sterilizza la soluzione ottenuta a 121°C per 15 minuti; la soluzione viene quindi introdotta in flaconi sterilizzati e depirogenati provvisti di tappi altresì lavati e sterilizzati in autoclave.

Studio clinico

L'efficacia della cabergolina nella preparazione iniettabile oggetto dell'invenzione è stata verificata particolarmente nel trattamento della pseudo-gravidanza spontanea della cagna. Nella sperimentazione si è utilizzata la formulazione otte-

nuta nell'esempio preparativo che precede contenente 15 mcg/ml di cabergolina, nel seguito identificata come formulazione VEGA iniettabile.

Protocollo di sperimentazione

La sperimentazione è stata suddivisa in tre FASI.

Sono state incluse nella sperimentazione in oggetto 70 cagne di differente età, peso e razza, che presentavano manifestazioni cliniche conclamate di pseudo-gravidanza.

Nella FASE I e II le cagne sono state distribuite nei diversi gruppi di trattamento mediante un protocollo di randomizzazione per gruppi paralleli.

La FASE III ha previsto l'inclusione dei soggetti in un solo gruppo di trattamento.

Nella sola FASE I, il gruppo di controllo era rappresentato da cagne trattate con GALASTOP® (cabergolina per uso orale) alla dose prevista di 5 mcg/kg p.v.

FASE I: 20 cagne hanno ricevuto VEGA iniettabile (0,1 ml/kg pari a 1,5 mcg/kg p.v.) per via sottocutanea al giorno 0 e dopo 48 (gruppo A) o 72 (gruppo B) ore. Dieci soggetti hanno ricevuto GALASTOP® orale (gruppo C).

FASE II: 30 cagne hanno ricevuto VEGA iniettabile

(0,1 ml/kg pari a 1,5 mcg/kg p.v.) per via sottocutanea al giorno 0 e dopo 48 (gruppo A, 15 cagne) o 72 (gruppo B, 15 cagne) ore.

FASE III: 10 cagne hanno ricevuto un'unica somministrazione di VEGA iniettabile alla dose di 0,2 ml/kg pari a 3,0 mcg/kg p.v..

Le dosi utilizzate sono state 1,5 mcg/kg p.v. per due somministrazioni a 0 e 48 ore o 0 e 72 ore nella FASE I e II, o 3,0 mcg/kg p.v. in un'unica somministrazione nella FASE III.

Risultati

I risultati hanno dimostrato che la preparazione iniettabile VEGA somministrata per via sottocutanea alla dose di 1,5 mcg/kg/die a 0 ore e dopo 48 o 72 ore, determina una remissione dei sintomi di pseudo-gravidanza nella cagna. In particolare, la sperimentazione ha evidenziato come la remissione dei sintomi avvenga in un tempo inferiore nei soggetti trattati con VEGA che in alta percentuale (70-90%) erano completamente ristabiliti già al sesto giorno dalla somministrazione, a differenza del 20% dei soggetti trattati con preparazione orale.

Il vantaggio della preparazione iniettabile risiede nella minor dose totale di somministrazione e nella maggior maneggevolezza d'uso(due iniezioni)

rispetto alla somministrazione orale protratta per 4-6 giorni.

La valutazione degli effetti collaterali ha permesso di verificare la tollerabilità di questa preparazione che ha determinato fenomeni di vomito in una bassa percentuale di soggetti.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione avente attività anti-prolattinica, con una concentrazione di cabergolina inferiore a 50 mcg/ml.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1, per somministrazione parenterale con una concentrazione di cabergolina inferiore a 50 mcg/ml in un solvente oleoso.

3. Composizione secondo le rivendicazioni 1 o 2 avente una concentrazione di cabergolina da 10 a 20 mcg/ml in un solvente oleoso.

4. Composizione secondo una delle rivendicazioni da 2 o 3, in cui detto solvente oleoso è un olio scelto tra olio di mandorle, olio di germe di grano, olio di arachide, olio di sesamo, o, in particolar modo, olio di cocco frazionato composto da un trigliceride o una miscela di trigliceridi comprendente trigliceridi a media catena (C_8-C_{10}) liquidi a temperatura ambiente.

5. Composizione secondo la rivendicazione 4, caratterizzata dal fatto che la struttura del trigliceride misto ha una percentuale di acido caprico dal 30 al 45% di acidi grassi totali e una percentuale di acido caprilico dal 50 al 65% di acidi grassi totali.

6. Composizione secondo una delle rivendicazioni da 2 a 5, in cui detto solvente oleoso ha un valore di perossidi in mequi O/kg inferiore a 1, ed ha una bassa viscosità da 27 a 33 mPa.s.

7. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in forma di soluzione parenterale sterile.

8. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, contenente 15 mcg/ml di cabergolina.

9. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 in funzione del suo impiego mediante somministrazione parenterale per il trattamento di disordini nell'animale causati dall'incremento della prolattina.

10. Impiego di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, per la preparazione di un medicamento veterinario per il trattamento di disordini nell'animale causati dall'incremento della prolattina, mediante somministrazione parenterale, sottocutanea.

11. Impiego secondo la rivendicazione 10, per il trattamento della pseudo-gravidanza della cagna.

12. Impiego secondo la rivendicazione 10, per il trattamento della lattazione post-partum nella ca-

gna o nella gatta.

13. Impiego di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 per la preparazione di un medicamento veterinario per l'induzione dell'estro, per l'interruzione della gravidanza o per il controllo di tumori mammari prolattino-dipendenti.

14. Impiego secondo una delle rivendicazioni da 10 a 13, in cui il trattamento terapeutico comprende la somministrazione del medicamento in due iniezioni a distanza di un periodo di tempo compreso tra 48 e 72 ore in quantità pari a 1,5 mcg/kg p.v. di cabergolina.

15. Prodotto farmaceutico, in particolare veterinario, comprendente un flacone includente una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, ove detto flacone è provvisto di un tappo di chiusura di gomma nitrilica o cloro-butilica rivestita con una pellicola di fluoro-polimero.

16. Procedimento per la preparazione di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, comprendente la pre-dissoluzione della cabergolina in una fase oleosa per ottenere una soluzione concentrata e una diluizione con ulteriore addizione di detto solvente oleoso fino alla con-

centrazione di cabergolina inferiore a 50 mcg/ml, preferibilmente da 10 a 20 mcg/ml.

17. Procedimento secondo la rivendicazione 16, in cui la composizione ottenuta è sottoposta a sterilizzazione e dosata in flaconi sterilizzati, successivamente sigillati con un tappo sterilizzato costituito da gomma nitrilica o cloro-butilica rivestita con una pellicola di fluoro-polimero.