



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑪ CH 661 871 A5

⑤① Int. Cl.⁴: A 61 K 37/10**Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein**

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ **FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

⑳ Numero della domanda: 4281/84	㉗ Titolare/Titolari: Crinos Industria Farmacobiologica S.p.A., Villa Guardia/Como (IT)
㉒ Data di deposito: 07.09.1984	
㉓ Priorità: 12.09.1983 IT 22856/83	㉘ Inventore/Inventori: Bonomini, Vittorio, Bologna (IT)
㉔ Brevetto rilasciato il: 31.08.1987	
㉕ Fascicolo del brevetto pubblicato il: 31.08.1987	㉙ Mandatario: Patentanwälte Schaad, Balass, Sandmeier, Alder, Zürich

⑤④ **Composizione farmaceutica per il trattamento di stati di insufficienza renale acuta.**

⑤⑦ Il farmaco contiene quale ingrediente attivo il defibrotide. Il farmaco viene utilizzato nel caso di insufficienze renali acute accompagnate da microangiopatia trombotica. Consente di arrestare l'evoluzione del quadro clinico verso la cronicità, e in molti casi di ottenerne una remissione completa.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica per il trattamento di insufficienze renali acute, caratterizzata dal fatto di contenere quale ingrediente attivo defibrotide.

2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto defibrotide è in soluzione in un solvente opportuno per la somministrazione per via endovenosa.

3. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto defibrotide è in soluzione in un solvente opportuno per via intramuscolare.

4. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di essere in forma adatta per la somministrazione per via orale.

5. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 4, caratterizzata dal fatto di essere in forma di capsule.

6. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 4, caratterizzata dal fatto di essere sotto forma di compresse.

7. Procedimento per la preparazione di un rimedio per il trattamento di insufficienze renali acute, caratterizzato dal fatto che si incorpora defibrotide almeno a un'altra sostanza.

8. Procedimento secondo la rivendicazione 7, per la preparazione di un rimedio secondo una delle rivendicazioni 2 a 6.

La presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica utile per il trattamento di forme di insufficienza renale acuta. Più specificatamente la composizione secondo la presente invenzione consente nel caso di insufficienze renali acute caratterizzate dalla presenza di microangiopatia trombotica, non soltanto di arrestare l'evoluzione del quadro clinico verso la cronicità ma anche, in molti casi, di ottenere una remissione completa della malattia.

L'insufficienza renale acuta da alterazioni del circolo glomerulare complica spesso il quadro evolutivo delle seguenti patologie:

- S.E.U. (Sindrome Emolitico-Uremica)
- Collagenopatie (Panarterite, Lupus)
- Wegener
- Schönlein-Henoch
- C.I.D. (Coagulazione Intravascolare Disseminata)
- Glomerulonefriti Rapidamente Evolutive
- Porpora trombocitopenica trombotica (PTT)

Le alterazioni anatomo-patologiche caratteristiche di queste forme, sono rappresentate dalla formazione (evidenziata all'esame istologico) di microtrombi ialini occludenti le arteriole terminali ed i capillari glomerulari.

Tale condizione, conosciuta col nome di «microangiopatia trombotica», rappresenta l'evento più insidioso e persistente.

In particolare la sindrome emolitica-uremica e la porpora trombocitopenica trombotica condividono molti aspetti del quadro sintomatologico tra i quali anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia e l'alterazione della funzione renale. La comparsa di anuria prolungata, grave ipertensione e di sintomatologia neurologica rappresenta un segno prognostico infausto sia per il recupero della funzionalità renale sia, talora, per la sopravvivenza del paziente.

Finora questo tipo di malattia non ha trovato nell'armamentario terapeutico attuale, presidi in grado di garantire risultati soddisfacenti. Si elencano qui di seguito alcuni dei principi attivi che sono stati e/o sono usati e/o proposti per la terapia della sindrome che va sotto il nome di insufficienza renale acuta.

1) Eparina. L'azione anticoagulante riconosciuta di questa sostanza previene l'ulteriore evoluzione del processo trombotico. Poiché tuttavia, essa inibisce altresì numerosi fattori coin-

volti nel processo emocoagulativo, può determinare l'insorgenza di pericolosi effetti collaterali, tra i quali il più grave è rappresentato dalla comparsa di emorragie.

2) Urocinasi e streptocinasi. Si tratta di sostanze ad azione fibrinolitica preparate, ad un costo molto elevato, rispettivamente da urina umana e da filtrati di culture di streptococchi (Gruppo C).

L'azione fibrinolitica è dovuta all'attivazione del plasminogeno, con conseguente formazione di un enzima proteolitico ossia la plasmina. L'impiego di queste sostanze non soltanto comporta rischi di fenomeni emorragici non controllabili e di gravi reazioni allergiche ma è limitato solo alle fasi immediatamente successive all'episodio trombotico.

3) Antiaggreganti piastrinici. Questi prodotti inibiscono l'ulteriore evoluzione del trombo e possono prevenire successivi episodi trombotici. Presentano numerosi effetti collaterali soprattutto nelle terapie prolungate, in parte legati alle caratteristiche comuni a questa classe di farmaci (disturbi gastro-intestinali; rischi di sanguinamento) ed in parte legati alle caratteristiche intrinseche della molecola (esempio ·mielotossicità della Ticlopidina).

4) Prodotti cortisonici. In queste patologie viene sfruttata la loro attività antidisreattiva, antiinfiammatoria ed, in parte, immunosoppressoria. Presentano numerose controindicazioni ed effetti collaterali, ben noti in letteratura.

5) Immunodepressori. Vengono usati, soprattutto per regolare la risposta immunitaria, che, molto spesso risulta alterata nei pazienti affetti da glomerulopatia. Esigono particolari precauzioni a causa della loro elevata tossicità (a livello del midollo osseo, degli organi della riproduzione).

Accanto ai trattamenti farmacoterapeutici, ne esistono altri basati su meccanismi di azione diversa, come la trasfusione di plasma e la dialisi. Infatti, alcuni successi sono stati recentemente ottenuti con la trasfusione di plasma. Il «rationale» di tale approccio terapeutico, non ancora del tutto chiaro, consiste nel rimuovere un fattore tossico dal plasma e/o nell'apporto di un fattore plasmatico mancante, che nei soggetti normali svolge attività antiaggregante piastrinica e di induzione della sintesi di Prostaciclina.

Allo stato attuale delle conoscenze, tale approccio terapeutico, di non semplice attuazione, attende ulteriori conferme in terapia. A sua volta il trattamento dialitico, usato a volte nella fase acuta della malattia non impedisce lo sviluppo di un danno renale cronico. Inoltre, l'attuazione di tale terapia è riservata ai centri dotati di attrezzature idonee e di personale specializzato.

Finora quindi nessun trattamento farmacologico o di altro genere ha conseguito lo scopo di ripristinare, a livello renale, la filtrazione glomerulare, ricanalizzando i vasi trombizzati.

In altri termini, quindi, gli interventi terapeutici finora effettuati avevano come massimo obiettivo quello di arrestare l'evoluzione della malattia verso la forma cronica.

È stato ora trovato che la somministrazione di defibrotide, ossia del sale sodico polianionico di frazioni nucleotidiniche (polidesossiribonucleotidi) a basso peso molecolare, è capace di arrestare l'evoluzione di insufficienze renali acute verso la forma cronica e, frequentemente, di determinare il recupero funzionale e la completa remissione della malattia. Il defibrotide (DCI, liste 21, Chronique OMS, 35, 5 suppl. 4 (1981), è un polidesossiribonucleotide (USP 3 829 567), ottenuto per estrazione da organi animali (cfr. brevetti USA 3 770 720 e 3 899 481 ai quali si rimanda per maggiori dettagli), privo di attività anticoagulante e di effetti emodinamici e che presenta spiccata attività profibrinolitica ed antitrombotica in condizioni sperimentali diverse (Niada R. et al «Antithrombotic activity of polydeoxyribonucleotides of mammalian origin (Laboratory Code: Fraction P) in experimental animals», VII International Congress on Thrombosis and Haemostasis (London 15-20 July 1979) Abs. No. 1162, Thrombosis and Haemostasis, 42, 474,

1979 e Pescador R. et al. «Pharmacokinetics of Defibrotide and of its profibrinolytic activity in the rabbit». -Thrombosis Research, 30, 1-11, 1983).

Da queste proprietà, tuttavia, non si poteva non solo prevedere ma neanche lontanamente intuire che questo principio attivo potesse avere l'attività sopra indicata nel caso delle insufficienze renali acute, tenuto anche conto del fatto che nell'elencazione precedente dei principi attivi finora utilizzati o proposti per questo tipo di malattia, alcuni composti come l'urochinasi denunciano notevoli problemi ed insufficienze.

Come confermatosi dai numerosi studi pubblicati sul defibrotide, questo principio attivo, è praticamente privo di tossicità e del pari esente da effetti collaterali sfavorevoli.

Il defibrotide è stato oggetto di prove sperimentali in vivo, in pazienti. Sono stati trattati 5 soggetti (3 bambini e 2 adulti) affetti da sindrome emolitico-uremica o da porpora trombocitopenica trombotica. Tutti i pazienti, che necessitavano del trattamento di dialisi, all'atto del ricovero erano anurici; il tasso di creatinina era compreso tra 5,3 = 8,7 mg/giorno; la conta piastrinica era bassa (tra 11000 e 35000/mm³) infine tutti i pazienti avevano un elevato tasso circolante di prodotti della degradazione di fibrina (FDP). In tre di essi erano presenti al ricovero manifestazioni di natura neurologica.

Il defibrotide è stato somministrato in fiale da 2,5 ml contenenti 200 mg di defibrotide mediante infusione endovenosa al dosaggio di 10 mg/kg al di. Il trattamento venne iniziato da 16 a 28 ore dopo il ricovero e continuato per una media di 14 giorni.

In tutti i pazienti si è riscontrata una rapida diminuzione dei prodotti di degradazione della fibrina in circolazione concomitante ad un aumento del numero di piastrine.

La diuresi è aumentata e la concentrazione di creatinina del siero è diminuita in quattro pazienti, con recupero totale della funzionalità renale in un tempo variante da 12 a 47 giorni. La somministrazione del defibrotide inoltre ha comportato la scomparsa delle manifestazioni di ordine neurologico. Analoghi esperimenti condotti su pazienti affetti da nefropatie mediche hanno dato risultati sostanzialmente analoghi. Salvo che nei casi di nefropatie a lungo decorso il trattamento è stato continuato per via orale mediante compresse con lo scopo specifico di prevenire l'instaurarsi di uno stato di cronicità.

Dai risultati sperimentali in vivo sopra riportati appare chiara l'importanza del farmaco secondo l'invenzione nella terapia

di una sindrome, che generalmente, conduce il paziente, se non alla morte, almeno alla dipendenza costante da un trattamento di dialisi.

Si deve inoltre sottolineare il fatto che tale attività del defibrotide non poteva ipotizzarsi sulla scorta delle proprietà finora note di tale sostanza attiva, in quanto come precedentemente menzionato, il trattamento di stati di insufficienza renale acuta con agenti antitrombotici e fibrinolitici non ha mai dato luogo non solo ad un ripristino della funzionalità renale, ma nemmeno ad un arresto dell'evoluzione verso lo stato cronico.

Resta infine da osservare che la preparazione delle composizioni farmaceutiche secondo l'invenzione prevede tanto forme orali (capsule, compresse) che forme iniettabili (fiale per uso parenterale ed endovenoso), realizzate con le tecniche galeniche note e con gli usuali veicoli, eccipienti, solventi, ecc.

Esempio 1

Composizione farmaceutica per uso iniettabile fiale da 2,5 ml

— Defibrotide	mg	200
— Citrato trisodico biidrato	mg	25
— Metile p-idrossibenzoato	mg	3,13
— Propile p-idrossibenzoato	mg	0,62
— Acqua per preparazioni iniettabili q.b.a.	ml	2,5

Esempio 2

Composizione farmaceutica per uso orale

30 Capsule (contenuto)

	200	100	50
Defibrotide	56,75	87,6	137,6
Lattosio	0,65	0,5	0,5
Silice colloidale	2,64	1,9	1,9
35 Magnesio stearato			

Comprese

Defibrotide	200
Mannitolo	117,2
40 Amido di mais	9,94
Magnesio stearato	2,82

Le quantità sono in mg.