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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101994900389018
Data Deposito	08/09/1994
Data Pubblicazione	08/03/1996

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

"SALE DELLA L-CARNITINA E COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CHE LO CONTENGONO PER IL TRATTAMENTO DI AFFEZIONI CUTANEE"

Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

"Sale della L-carnitina e composizioni farmaceutiche che lo contengono per il trattamento di affezioni cutanee".

a nome: AVANTGARDE S.p.A.

Via Treviso, 4

00040 Pomezia (RM)

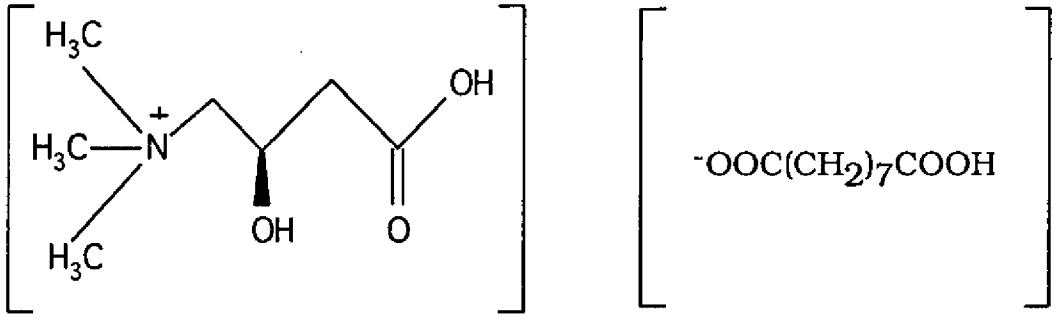
di nazionalità italiana.

Inventori: Claudio CAVAZZA, Paolo CAVAZZA.

AVANTGARDE S.p.A.
Via Treviso, 4
00040 POMEZIA (Roma)

La presente invenzione riguarda un nuovo sale della L-carnitina e il suo uso per produrre composizioni farmaceutiche atte all'applicazione topica per il trattamento di affezioni cutanee, contenenti tale sale quale principio attivo.

Tale nuovo sale della L-carnitina è la L-carnitina azelato acido, di formula (I)



(I)

La L-carnitina azelato acido è un sale estremamente stabile e non igroscopico.

Nell'esempio che segue viene illustrata la preparazione della L-carnitina azelato acido.

ESEMPIO

Preparazione della L-carnitina azelato acido (ST 1161)

L-carnitina sale interno (16,1 g; 0,1 moli) venne sciolta in 500 cc di H_2O. Alla soluzione venne aggiunto acido azelaico (18,82 g; 0,1 moli) disciolto in 100 cc di alcool metilico.

La risultante soluzione venne concentrata sotto vuoto alla temperatura di 40°C. Il residuo venne ripreso con acetone e il solido venne filtrato.

Si ottennero 33 g del composto del titolo.

P.F. 59°C (DSC)

Prodotto stabile e non igroscopico.

A.E.: $C_{16}H_{31}NO_7$

	C%	H%	N%
Calc.	55,00	8,94	4,00
Trov.	54,00	8,95	4,00

Contenuto in H_2O 0,3%

pH= 4,09 (c = 0,5%; H_2O)

AVANTGARDE S.p.A.
Via Treviso, 4
00040 POMEZIA (Roma)

./.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 14,3 (c=1%, MeOH)

HPLC

Colonna: SAX-SUPELCO (5 μm); 4,6 mm X 250 mm

Temperatura: 30°C

Eluente: KH_2PO_4 50mM/CH_3CN (80/20); pH=7,0

Flusso: 0,75 ml/min

Acido azelaico: Rt=4,50 min 45,85%

L-carnitina: Rt=6,61 min 54,00%

NMR:

CD_3OD δ 4,5-4,4(1H,m,CHOH); 3,3(2H,m,CH_2N+); 3,1(9H,s,$(CH_3)_3N$+);

2,5(2H,dd,CH_2COO); 2,3-2,2(4H,t,$OOC\underline{CH_2}(CH_3)_5\underline{CH_2}OOOH$);

1,6(4H,m,$OOC\underline{CH_2}\underline{CH_2}(CH_2)_3\underline{CH_2}CH_2COOH$);

1,3(6H,s,$OOC(CH_2)_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}\underline{CH_2}(CH_2)_2COOH$)

La L-carnitina azelato acido viene utilizzata quale principio attivo per produrre composizioni farmaceutiche dermatologiche adatte all'applicazione topica.

Le affezioni cutanee atte ad essere trattate con le composizioni della presente invenzione sono in particolare l'ittiosi, la psoriasi e quelle indotte da alterata cheratinizzazione, quali forfora, acne e cheratosi palmare e plantare.

L'ittiosi è una malattia cutanea caratterizzata dalla presenza di

./.

AVANTGARDE S.p.A.
Via Treviso, 4
00040 POMEZIA (Roma)

pelle ruvida, secca, con squame aderenti. Può essere una forma ereditaria presente fin dalla nascita, una forma metabolica associata a ipotiroidismo e all'assunzione di medicinali inibenti la sintesi lipidica (butirrofenoli), oppure una forma paraneoplastica espressione di un processo tumorale a carico di organi interni.

Lo xerodema è la forma più lieve di ittiosi, non è congenita e non si associa a patologie sistemiche. Si manifesta in genere a livello degli arti inferiori e colpisce individui di età media o anziani, è più frequente durante la stagione invernale ed in coloro che usano lavarsi troppo spesso. Il prurito è lieve, spesso si ha l'associazione con una dermatite ortoergica legata all'uso di saponi ed agenti irritanti.

Le ittiosi ereditarie sono tutte caratterizzate dall'accumulo di squame sulla superficie cutanea e vengono classificate secondo criteri clinici, genetici ed istologici.

I trattamenti noti di tutte le forme di ittiosi comprendono l'applicazione topica di emollienti idratanti. Inoltre, sono stati largamente utilizzati unguenti contenenti acido salicilico o vitamina A.

Un cheratolitico particolarmente diffuso nel trattamento dell'ittiosi volgare, dell'ittiosi lamellare e dell'ittiosi legata al cromosoma X, contiene acido salicilico al 6% in un gel composto da glicol propilenico, alcool etilico, cellulosa idrossipropilene ed acqua.

Altri farmaci noti per il trattamento di tale affezione sono: glicol propilenico in acqua al 50%, petrolio idrofilo ed acqua (in parti uguali) o cold cream. Nell'ittiosi lamellare è stata utilizzata una crema contenente tretinoina allo 0,1% (vitamina A acida, acido retinoico).

AVANTGARDE S.p.A.
Via Treviso, 4
00040 POMEZIA (Roma)

./.

Tutti tali trattamenti non sono tuttavia risultati sufficientemente efficaci.

L'ipercheratosi è un ispessimento dello strato corneo dell'epidermide. Il trattamento di elezione viene effettuato mediante l'applicazione topica di farmaci a base di urea, glicol propilenico o acido salicilico. Anche in tale caso, i trattamenti noti non sono sufficientemente efficaci.

E' stato trovato che il composto della presente invenzione quando applicato topicamente sotto forma di soluzioni, lozioni, creme o unguenti contenenti dallo 0,01% al 20%, preferibilmente dal 1% al 15% e ancor più preferibilmente dal 2 al 10% in peso, di composto è potentemente efficace sia nel provocare la remissione dei sintomi della ittiosi che nel guarire la psoriasi e le affezioni provocate da alterata cheratinizzazione, quali forfora, acne e cheratosi palmare e plantare.

Si è altresì trovato che una metodica applicazione giornaliera di tali soluzioni, creme o unguenti fa si che le condizioni dell'epidermide ritornino alla normalità entro due o tre settimane dall'inizio del trattamento.

Per preparare le composizioni della presente invenzione, la L-carnitina azelato acido viene inizialmente disciolta in acqua o etanolo. La soluzione così ottenuta viene mescolata secondo metodiche tradizionali con una qualsiasi base per unguenti comunemente reperibile, quale l' "hydrophilic ointment" (USP) o vasellina (USP). La concentrazione dell'acqua o dell'etanolo impiegati per disciogliere i composti variano dal'1 al 30% in volume della composizione totale.

AVANTGARDE S.p.A.
Via Treviso, 4
00040 POMEZIA (Roma)

./.

Il sale atto all'uso secondo l'invenzione può anche venir formulato sotto forma di soluzioni o lozioni. Ad esempio, il sale viene sciolto direttamente in una miscela di acqua, etanolo e glicol propilenico (40:40:20 in peso).

Vengono di seguito forniti alcuni esempi di formulazione:

Formulazione 1: soluzione al 5%

5 grammi del sale vennero sciolti in 5 ml d'acqua e la soluzione mescolata con 40 ml di etanolo e 20 ml di glicol propilenico. Venne quindi aggiunta acqua fino a raggiungere 100 ml di formulazione.

Formulazione 2: unguento al 5%

5 grammi del sale vennero mescolati con 95 grammi di base per unguenti USP grade hydrophilic ointment, finchè non si ottenne un prodotto di consistenza uniforme.

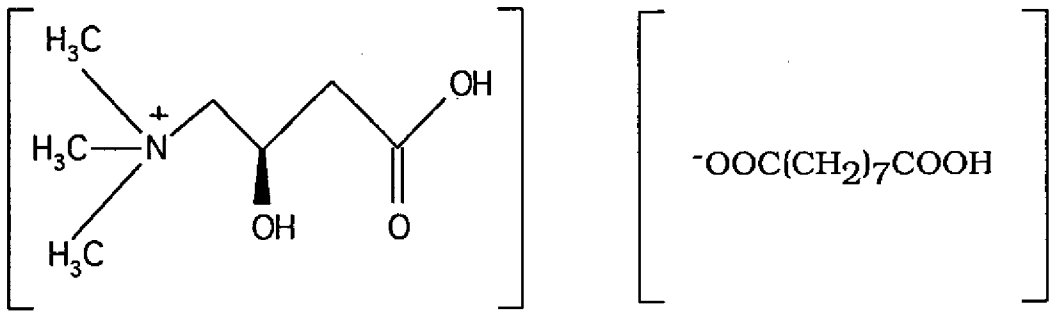
8 SET. 1994

AVANTGARDE S.p.A.
Via Treviso, 4
00040 POMEZIA (Roma)

RM 94 A 000570

RIVENDICAZIONI

1. L-carnitina azelato acido, di formula (I):



(I)

2. Composizione farmaceutica atta alla applicazione topica per il trattamento di affezioni cutanee, comprendente il composto di formula (I) quale principio attivo e un eccipiente farmacologicamente accettabile.
3. Composizione secondo la rivendicazione 2, per il trattamento della ittiosi e della psoriasi.
4. Composizione secondo la rivendicazione 2, per il trattamento di affezioni cutanee provocate da alterata cheratinizzazione.
5. Composizione secondo la rivendicazione 4, per il trattamento di forfora, acne e cheratosi palmare e plantare.
6. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 2 a 5 sotto forma di soluzione, lozione, unguento o crema.
7. Composizione secondo la rivendicazione 6 comprendente dallo 0,01% al 20%, preferibilmente dal 1 al 15%, ancor più preferibilmente dal 2% al 15% in peso, del sale di formula (I).

8 SET. 1994

AVANTGARDE S.p.A.
Via Treviso, 4
00040 POMEZIA (Roma)

./.