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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101994900392988
Data Deposito	29/09/1994
Data Pubblicazione	29/03/1996

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

USO DI ESTERI FTALIDILIDENICI DELLA CARNITINA E DI ALCANOIL CARNITINE PER IL TRATTAMENTO DELLO SHOCK ENDOTOSSICO

Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

"Uso di esteri ftalidilidenici della carnitina e di alcanoil carnitine per il trattamento dello shock endotossico".

a nome: SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

a: Viale Shakespeare, 47

00144 Roma

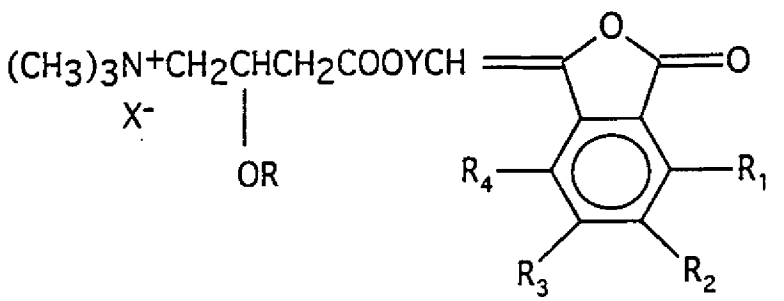
di nazionalità italiana.

Inventori: RUGGIERO Vito Ulderico, FORESTA Piero.

==========

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

La presente invenzione riguarda l'uso di esteri (3-ftalidilidene)alchilici della carnitina e di alcanoil carnitine per preparare composizioni farmaceutiche atte al trattamento dello shock endotossico. Tali esteri hanno formula generale (I):



(I)

in cui:

Y è un radicale alchilenico avente 1-5 atomi di carbonio, non sostituito, oppure sostituito con uno o più gruppi alchilici inferiori C_1-C_4;

R è idrogeno, oppure alcanoile avente da 2 a 6 atomi di carbonio;

R_1, R_2, R_3 e R_4, uguali o differenti, sono idrogeno, alogeno, alcossile a 1-8 atomi di carbonio, alchile inferiore a 1-4 atomi di carbonio, alchile

./.

inferiore alogeno-sostituito, ammino o ammino alchil-sostituito in cui il radicale alchilico ha 1-4 atomi di carbonio, nitro, ciano, acilammino avente 1-4 atomi di carbonio, oppure R_1 e R_2 insieme, R_2 e R_3 insieme o R_3 e R_4 insieme formano un gruppo alchilendiossi avente 1-4 atomi di carbonio; e

X^- è l'anione di un acido farmacologicamente accettabile.

In particolare, i vari sostituenti possono assumere nella formula (I) i seguenti significati:

Y è alchilene a 1-2 atomi di carbonio;

R è scelto fra idrogeno, acetile, propionile, butirrile, isobutirrile, valerile e isovalerile;

R_1, R_2, R_3 e R_4, uguali o differenti, sono scelti fra idrogeno, fluoro, cloro, metossi, etossi, metile, trifluorometile, triclorometile, ammino, nitro, ciano e acetilammino.

X^- è l'anione di un acido farmacologicamente accettabile scelto fra cloruro; bromuro; ioduro; aspartato, particolarmente aspartato acido; citrato, particolarmente citrato acido; fosfato, particolarmente fosfato acido; fumarato, particolarmente fumarato acido; glicerofosfato; glucosiofosfato; lattato; maleato, particolarmente maleato acido; orotato; ossalato, particolarmente ossalato acido; solfato, particolarmente solfato acido; tricloroacetato; trifluoroacetato e metansolfonato.

In accordo alla presente invenzione, i seguenti ftalidilidene derivati sono particolarmente preferiti:

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

./.

Estere (Z)-[3-(5-cloroftalidilidene)etilico] della isovaleril L-carnitina bromuro (ST 899);

Estere (Z)-(3-ftalidilidene)etilico della isovaleril L-carnitina bromuro (ST 776);

Estere (Z)-[3-(6-metossiftalidilidene)etilico] della isovaleril L-carnitina bromuro (ST 867);

Estere (Z)-[3-(6-fluoroftalidilidene)etilico] della isovaleril L-carnitina bromuro (ST 900);

Estere (Z)-[3-(6-fluoroftalidilidene)etilico] della propionil L-carnitina bromuro (ST 926);

Estere (Z)-[3-(7-cloroftalidilidene)etilico] della isovaleril L-carnitina bromuro (ST 954); e

Estere (Z)-[3-(6-metilftalidilidene)etilico] della isovaleril L-carnitina bromuro (ST 1063).

Gli esteri di formula generale (I) sono composti noti; si veda ad es. EP 0 488 965 A1 ove sono stati descritti quali potenti antagonisti del PAF (platelet-activating factor) e dell'acetilcolinesterasi e quindi utili come principi attivi in composizioni farmaceutiche per il trattamento di stati patologici di cui il PAF è l'agente o uno degli agenti eziologici. Inoltre, in vista del loro antagonismo verso l'acetilcolinesterasi, essi sono stati descritti come attivi nel trattamento di demenze pre-senili e senili (tipicamente, il morbo di Alzheimer). Lo stesso EP 0 488 965 A1, che viene incorporato per riferimento nella presente descrizione, descrive le caratteristiche fisico-chimiche e i procedimenti per la preparazione dei composti (I).

E' stato ora trovato che gli esteri di formula (I) sono attivi nel

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

./.

trattamento dello shock endotossico. Tale attività non si poteva prevedere in base alle attività già note per questi composti.

Lo shock endotossico è una sindrome clinica associata ad elevata mortalità, e caratterizzata da svariate alterazioni emodinamiche immunologiche e biochimiche.

La sua crescente incidenza lo pone tra le più serie patologie ospedaliere specie nelle unità di cura intensiva nonostante l'uso di svariati antibiotici, drenaggio chirurgico, intervento con sostanze vasoattive e supporto metabolico. Si è stimato che a causa dello shock endotossico muoiano annualmente negli USA circa 100.000 persone.

Causa preminente di questo tipo di patologia è sicuramente l'infezione grave da batteri Gram$^-$, i cui effetti fisiopatologici sono da ascrivere all'LPS, un componente dello strato esterno della membrana batterica in grado di causare shock endotossico interagendo con vari componenti del sistema immunitario dell'ospite, in particolare con macrofagi.

Questa popolazione cellulare immunocompetente libera infatti differenti mediatori endogeni che risultano essere i responsabili ultimi del complesso quadro patologico che ne consegue.

L'esito fatale dello shock endotossico nell'uomo è stato recentemente associato al rilascio sistemico di consistenti quantitativi di svariate citochine. Esistono infatti numerosi studi che dimostrano come un'abnorme modulazione di citochine quali IL-1, IL-6, TNF e IFNγ sia in stretta connessione con una grave situazione di sepsi.

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

./.

Il TNF (Tumor Necrosis Factor) è in ogni caso la citochina che riveste un ruolo cruciale come mediatore nella risposta dell'ospite all'LPS (Tracy K. J. Tumor Necrosis Factor (Cachectin) in the Biology of Septic Shock Syndrome. Circshock 1991: 35: 123-128), essendo stato dimostrato il suo coinvolgimento in svariate alterazioni metaboliche che caratterizzano il decorso dello shock (Starnes H. F., Warren R. S. Jeevanandam M. et al., Tumor Necrosis Factor and the acute metabolic response to tissue injury in man. J. Clin. Invest. 1988: 82: 1321), una cui prognosi infausta è spesso correlata a concentrazioni seriche eccessivamente elevate di TNF (Dames P., Reuter A., Gysen P., Demonty J., Lamy M., Franchimont P. Tumor Necrosis Factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans, Crit. Care Med. 1989: 17: 975-978. Debets J. M. H., Kampmeijer R. Van der Linden M. P. M. H., Buurman W. A. Van der Linden C. J. Plasma Tumor Necrosis Factor and mortality in critically ill septic patents. Crit. Care Med., 1989: 17: 489-494).

Infatti, alti livelli di TNF vengono riscontrati nel siero di animali intossicati sperimentalmente con LPS, e animali inoculati direttamente con TNF vanno incontro ad una sindrome tossica indistinguibile da endotossinemia (Natanson C., Eichenhols P. W., Danner R. L., Endotoxin and Tumor Necrosis Factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. J. Exp. Med. 1989: 169: 823-832; Beutler B., Milsark I. W., Cerami A., Passive immunization against cachectin/Tumor Necrosis Factor protects mice from lethal effects of endotoxin, Science 1985: 229: 869-871).

Conseguentemente, composti che blocchino o antagonizzino il TNF

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

./.

possono considerarsi utili candidati terapeutici nel trattamento dello shock endotossico.

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

./.

Si è trovato che gli esteri di formula (I) sono dotati di tali proprietà farmacologiche.

VALUTAZIONE DELL'EFFETTO DELl'estere (Z)-[3-(5-Cloroftalidiliden)-etilico] della isovaleril L-carnitina bromuro (ST 899) SUI LIVELLI SERICI DI TNF E SULLA MORTALITA' INDOTTA DA LPS IN TOPI C57BL/6.

Sono stati utilizzati topi maschi inbred C57BL/6 (Iffa Credo) di 7 settimane di età (8-10 animali per gruppo sperimentale).

Il composto ST 899, solubilizzato a 37°C in soluzione fisiologica sterile, è stato somministrato secondo 2 diversi protocolli di trattamento rispetto all'inoculo i.p. di LPS (30 mg/kg al tempo 0), e precisamente:

Protocollo **A** : a -60' **per os** e a -10' **i.v.**

Protocollo **B** : a -60' **i.p.** e a -10' **i.v.**

Le dosi utilizzate variavano da 1.25 a 5 mg/kg e sono state scelte basandosi sugli studi di tossicità acuta nel topo.

Nelle nostre condizioni sperimentali, gli animali trattati i.v. con la dose più alta (5 mg/kg), manifestavano perdita di riflessi e saltuarie convulsioni dalle quali si riprendevano entro 5 minuti dalla somministrazione i.v.. Nessuna alterazione è stata osservata quando gli animali venivano trattati i.v. con dosi inferiori, vale a dire 2.5 e 1.25 mg/kg, nè quando la dose di 5 mg/kg veniva somministrata *per os* o i.p..

L'LPS utilizzato è il lipopolisaccaride di *E. coli* 055:B5 ed è stato disciolto

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

./.

in soluzione fisiologica.

Saggio del TNF

I prelievi ematici sono tutti stati effettuati 1 ora dopo la somministrazione di LPS, tempo in cui si raggiungono livelli massimali di TNF circolante. Il sangue è stato prelevato dal plesso retro-orbitale degli animali precedentemente anestetizzati mediante breve inalazione di CO_2. I campioni ematici sono stati incubati 2 ore a T. A. e il siero ottenuto è stato poi centrifugato a 4000 rpm per 20 minuti prima di essere congelato a -80°C in attesa del dosaggio del TNF serico.

L'attività del TNF è stata saggiata utilizzando le cellule tumorali L929 (un fibrosarcoma murino), che sono risultate essere particolarmente sensibili all'azione citotossica del TNF.

In dettaglio, le cellule L929 sono state seminate ad una densità di $3.2x10^5$ cellule/ml nei pozzetti di una piastra microtiter a fondo piatto (0.1 ml/pozzetto) utilizzando il terreno colturale RPMI-1640 contenente 10 % FCS. Dopo 18-24 ore di incubazione a 37°C in termostato umidificato con CO_2 al 5%, il surnatante colturale è stato allontanato ed ai pozzetti sono stati aggiunti in triplicato 0.1 ml di diluizioni scalari, effettuate in RPMI contenente 1% FCS, dei campioni serici.

A tutti i pozzetti sono stati quindi aggiunti 0.1 ml di una soluzione contenente 2 µg/ml di Actinomicina D. La funzione di questo inibitore della biosintesi degli RNA cellulari è quella di amplificare la sensibilità delle cellule L929 all'effetto citotossico del TNF.

Dopo ulteriori 18 ore di incubazione a 37°C in termostato umidificato con

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

./.

CO_2 al 5%, i supernatanti sono stati aspirati e i monostrati cellulari sono stati lavati 3 volte con soluzione fisiologica. Le cellule rimaste adese al fondo dei pozzetti sono state colorate per 15 minuti con una soluzione di Cristal violetto (0.25 % Cristal violetto, 20% etanolo, 8% formalina e H_2O q.b. a 100%).

Terminata la colorazione, il colorante è stato aspirato e le cellule sono state lavate delicatamente con acqua di fonte. Dopo aver lasciato asciugare completamente i pozzetti della microtiter, il colorante assunto dalle cellule è stato eluito con una soluzione di acido acetico al 33% e l'assorbanza dei campioni è stata determinata mediante uno spettrofotometro per piastre microtiter (Multiskan MCC 340) utilizzando il filtro a 570 nm.

I valori ottenuti sono quindi stati utilizzati per determinare le unità di TNF presenti in ogni campione serico mediante confronto diretto delle regressioni ottenute con le diluizioni seriali dei vari campioni con la regressione ottenuta utilizzando varie diluizioni di uno standard di TNF ricombinante murino a concentrazione nota.

Analisi statistica

La valutazione della significativà dei risultati relativi ai livelli di TNF è stata effettuata con il test "t" di Student. I dati della sopravvivenza sono stati analizzati con il test esatto di Fisher.

RISULTATI

Effetto di ST 899 sul rilascio di TNF serico indotto da LPS.

I risultati conseguiti con la somministrazione di 5 mg/kg di ST 899

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

secondo i protocolli sperimentali **A** e **B** sono riportati nella Tab. 1. Si può notare che lo ST 899 diminuisce significativamente il livello di TNF circolante indotto dall'LPS.

Un successivo esperimento effettuato somministrando lo ST 899 secondo il protocollo **B** ha rivelato che una riduzione del livello serico di TNF dello stesso ordine di grandezza è ottenibile anche utilizzando dosi più basse di ST 899.

Infatti, oltre alla significativa riduzione ($p<0.001$) ottenuta con 5 mg/kg, alle dosi di 1.25 e 2.5 mg/kg si è osservato un decremento significativo ($p<0.01$) del TNF circolante pari rispettivamente al 76% e 86% del controllo LPS (Tab. 2).

Effetto di ST 899 sulla mortalità indotta da LPS.

I risultati di un primo esperimento volto ad esaminare gli effetti del trattamento con ST 899 sulla mortalità indotta da LPS sono riportati nella Tab. 3.

In questo caso il trattamento con ST 899 (5 mg/kg) è stato effettuato secondo il Prot. **B**, vale a dire somministrando le sostanze a -60 minuti (i.p.) e a -10 minuti (i.v.) rispetto al challenge con LPS (30 mg/kg).

Si può notare che, con questi dosaggi e questo schema di somministrazione, lo ST 899 risulta in grado di proteggere i topi dalla mortalità indotta con LPS. Infatti, la sopravvivenza degli animali trattati con ST 899 aumenta in modo significativo ($p<0.02$) raggiungendo il 66% rispetto all'11% del controllo LPS.

Parimenti, la MST viene significativamente prolungata (Tab. 3 e Fig. 1) dall'ST 899 ($p<0.002$) raggiungendo un valore mediano pari a 11 per

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

./.

entrambe le sostanze, notevolmente superiore a quello dell'LPS (MST= 3 giorni).

Una certa protezione, in termini sia di sopravvivenza sia di MST, si riscontra anche negli animali trattati con dosi più basse di ST 899, vale a dire 1.25 e 2.5 mg/kg, pur non risultando statisticamente significativa (Tab. 4 e Fig. 2).

Si può inoltre notare che, a conferma dell'esperimento iniziale, il trattamento con 5 mg/kg di ST 899 risulta nuovamente protettivo aumentando in modo significativo sia la sopravvivenza sia la MST ($p<0.001$ e $p<0.02$, rispettivamente).

Gli esperimenti effettuati indicano come la sostanza ST 899 sia dotata, anche ad una dose così bassa come 1.25 mg/kg, di una spiccata attività inibente la produzione di TNF indotto da LPS.

Per ottenere effetti significativi sulla sopravvivenza degli animali, tuttavia, è necessario somministrare una dose maggiore (5 mg/kg). Questo risultato indica che nel nostro modello sperimentale intervengono, oltre al TNF, altri mediatori come effettori della cascata di eventi che portano alla letalità indotta dall'endotossina.

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

Tabella 1 Effetto della somministrazione di ST 899 sui livelli di TNF serico (U/ml) indotto dalla inoculazione con LPS (30 mg/kg, i.p.).

Animali	LPS	ST 899[a]	ST 899[b]
1	660.72	104.94	279.28
2	214.06	141.92	154.30
3	1312.81	77.45	129.71
4	1391.02	197.15	81.80
5	731.78	104.94	206.42
6	319.30	147.67	143.93
7	632.91	108.64	111.70
8	781.62	79.34	103.34
Media	755.53	120.26■	151.31▲
E.S.	147.79	14.17	22.62

a = lo ST 899 è stato somministrato, alla dose di 5 mg/kg, 60 minuti prima (i.p.) e 10 minuti prima (i.v.) della inoculazione con LPS.

b = lo ST 899 è stato somministrato, alla dose di 5 mg/kg, 60 minuti prima (per os) e 10 minuti prima (i.v.) della inoculazione con LPS.

Test del "t" di Student: ▲=$p<0.01$ e ■=$p<0.001$.

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

./.

Tabella 2 Effetto della somministrazione di ST 899[a] sui livelli di TNF serico (U/ml) indotto dalla inoculazione con LPS (30 mg/kg, i.p.).

Animali	LPS	ST 899 (1.25 mg/kg)	ST 899 (2.5 mg/kg)	ST 899 (5 mg/kg)
1	2452	209	215	160
2	308	169	156	75
3	1468	183	212	120
4	2232	127	135	77
5	969	505	233	211
6	606	227	149	95
7	1002	576	83	127
8	984	382	143	156
Media	1252.63	297.25▲	165.75▲	127.63■
E.S.	266.25	59.65	17.82	16.51

a = la sostanza è stata somministrata, alle dosi indicate, 60 minuti prima (i.p.) e 10 minuti prima (i.v.) dell'inoculazione con LPS.
Test del "t" di Student: ▲ =p<0.01 e ■ =p<0.001.

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE

Tabella 3 Effetto protettivo di ST 899 in un modello murino di shock endotossico. Variazione di sopravvivenza e MST.

Sostanza	Dose (mg/kg)	Sopravvivenza V/T (%)	P[a]	MST[b] (giorni)	P[c]
LPS	30	1/9 (11)		3 (2.5-5)	
ST 899	5[d]	6/9 (66)	<0.02	11 (6.5-11)	<0.002

a = test esatto di Fisher
b = tempo mediano di sopravvivenza con in parentesi i range interquartili
c = test "U" di Mann Whitney
d = lo ST 899 è stato somministrato 60 minuti prima (i.p.) e 10 minuti prima (i.v.) del challenge con LPS (30 mg/kg i.p.).

Tabella 4 Effetto protettivo di ST 899 in un modello murino di shock endotossico. Variazione di sopravvivenza e MST.

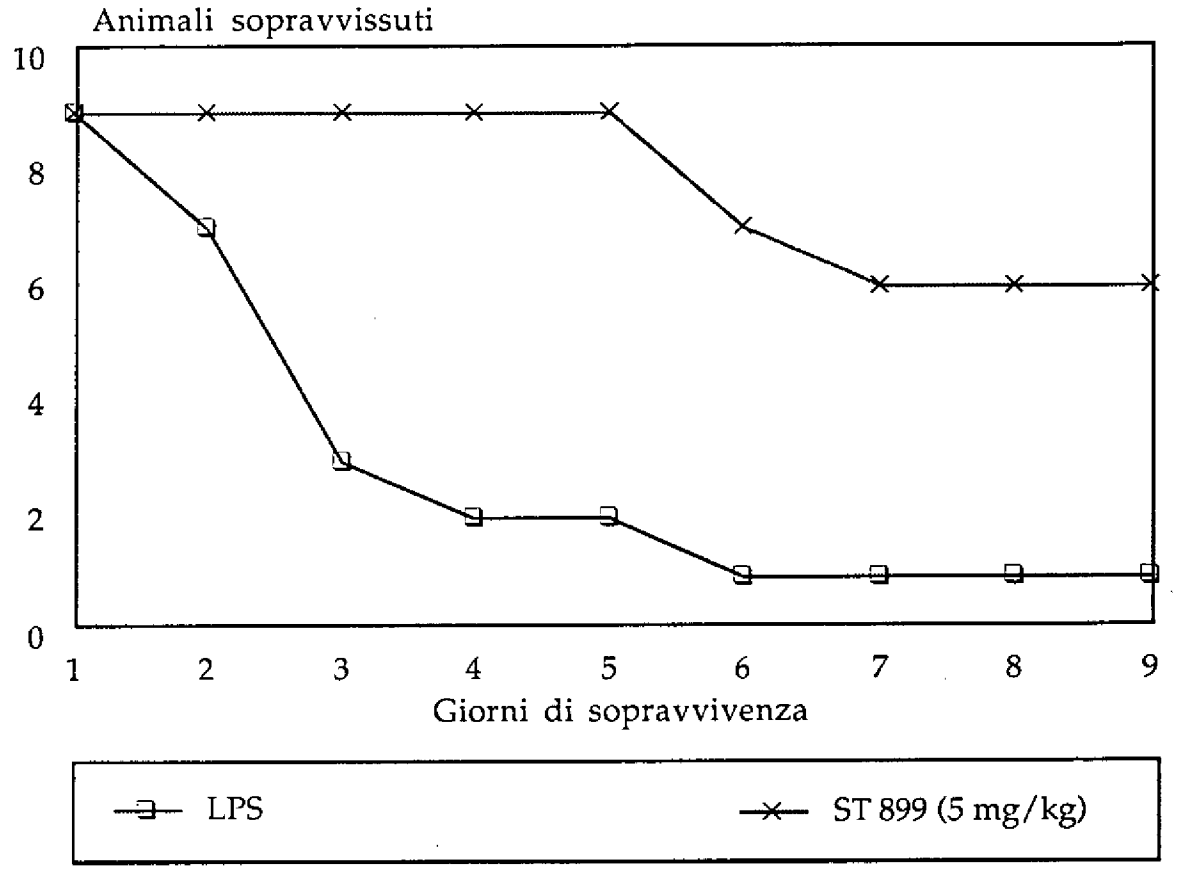
Sostanza	Dose (mg/kg)	Sopravvivenza V/T (%)	P[a]	MST[b] (giorni)	P[c]
LPS	30	3/10 (30)		2 (2-11)	
ST 899	1.25[d]	5/10 (50)	n.s.	6.5 (2-11)	n.s.
ST 899	2.5[d]	7/10 (70)	n.s.	11 (4.25-11)	n.s.
ST 899	5[d]	10/10 (100)	<0.001	11 (11-11)	<0.02

a = test esatto di Fisher
b = tempo mediano di sopravvivenza con in parentesi i range interquartili
c = test "U" di Mann Whitney
d = lo ST 899 è stato somministrato, alle dosi indicate, 60 minuti prima (i.p.) e 10 minuti prima (i.v.) del challenge con LPS (30 mg/kg i.p.).

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

./.

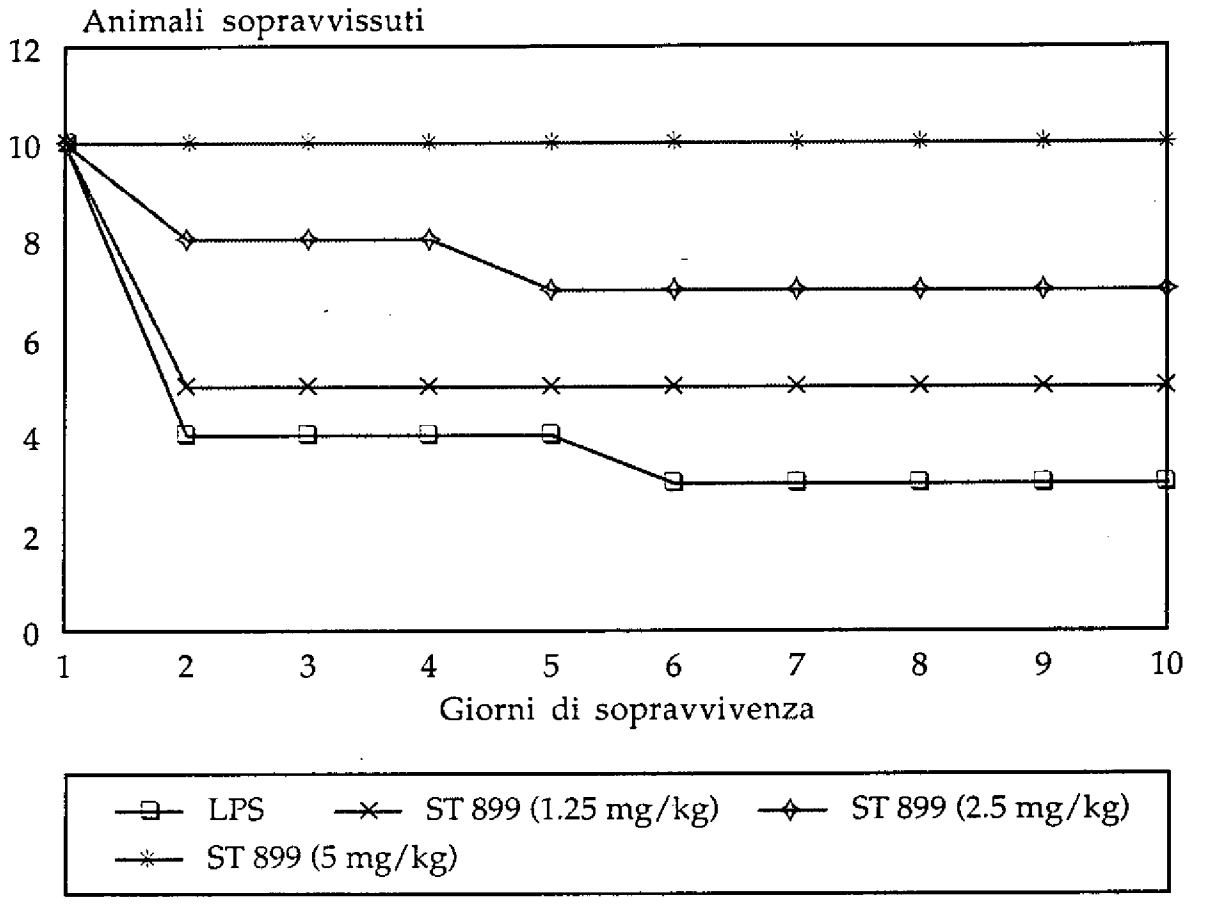
Figura 1 Effetto del trattamento con ST 899 sulla letalità indotta dall'inoculazione i.p. di 30 mg/kg di LPS (giorno 0). Il trattamento è stato effettuato somministrando ai topi (9 animali per gruppo) 5 mg/kg di ST 899 60 minuti prima (i.p.) e 10 minuti prima (i.v.) del challenge con LPS.



SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

./.

Figura 2 Effetto del trattamento con ST 899 sulla letalità indotta dall'inoculazione i.p. di 30 mg/kg di LPS (giorno 0). Il trattamento con ST 899 è stato effettuato somministrando ST 899 ai topi (10 animali per gruppo) 60 minuti prima (i.p.) e 10 minuti prima (i.v.) del challenge con LPS.



SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

./.

VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI DEL COMPOSTO ST 899 SULLA MORTALITA' INDOTTA DA LPS IN TOPI C57BL/6 SENSIBILIZZATI CON D-GALATTOSAMINA.

Sono stati utilizzati topi maschi inbred C57BL/6 (Iffa Credo) di 6-8 settimane di età.

Il composto **ST 899**, solubilizzato a 37°C in soluzione fisiologica sterile, è stato somministrato secondo il protocollo di trattamento riportato nella Tabella 5.

Il lipopolisaccaride (LPS) utilizzato è del batterio *E. coli*, e precisamente il sierotipo O55:B5.

L'LPS O55:B5 è stato somministrato i.p. alla dose di 0.01 mg/kg a topi che però erano stati trattati 30 minuti prima con l'agente sensibilizzante D-galattosamina (1 gr/kg, i.v.).

SIGMA - TAU
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

<u>Effetto di ST 899 sulla mortalità indotta dall'LPS 055:B5 in topi sensibilizzati con D-galattosamina.</u>

Nella Tabella 5 sono riportati i dati relativi agli effetti dell'ST 899 sulla mortalità indotta nei topi C57BL/6 nel modello D-galattosamina + LPS (O55:B5). In questo modello, come riportato in letteratura (Galanos C. and Freudenberg M., *Immunobiol*, 187:346-356, 1993), il pretrattamento con l'agente epatotossico D-galattosamina amplifica in maniera considerevole la sensibilità dell'ospite agli effetti dell' LPS.

In questo modello, il trattamento con ST 899 effettuato i.p. 120, 60 e 10 minuti prima del challenge con LPS si è rivelato inefficace alla dose di 1.5

./.

mg/kg, ma è risultato significativamente ($p<0.05$) efficace alla dose di 15 mg/kg nel proteggere i topi dalla letalità indotta dall'LPS in questo modello sperimentale.

Tabella 5 Effetto del trattamento con ST 899, nel modello D-galattosamina + LPS **O55:B5** in topi C57BL/6 la D-galattosamina (1 g/kg) è stata somministrata i.v. 30 minuti prima del challenge con LPS (0.01 mg/kg, i.p.). IL trattamento con 1.5 e 15 mg/kg ST 899 è stato effettuato per via endoperitoneale 120, 60 e 10 minuti prima del challenge con LPS.

DOSE (mg/kg)	TRATTAMENTO	MORTALITÀ M/T[a]
1.5	- 2 ore, -1 ora, -10' i.p.	8/8 (7/8)
15	- 2 ore, -1 ora, -10' i.p.	2/8 (7/8)*

a= Morti/Totale; in parentesi è indicata la mortalità del controllo LPS.

* $p<0.05$ (Test di Fisher a 2 code).

I composti della presente invenzione vengono somministrati oralmente o parenteralmente, in qualsiasi delle usuali forme farmaceutiche che vengono preparate mediante procedure convenzionali, ben note agli esperti di queste tecniche. Queste forme comprendono

SIGMA - TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

./.

forme di dosaggio unitario orale, sia solide che liquide, come ad esempio pastiglie, capsule, soluzioni, sciroppi e simili, e forme iniettabili quali ad esempio soluzioni sterili per ampolle e fiale.

Per tali forme farmaceutiche vengono impiegati gli usuali solventi, diluenti ed eccipienti. Facoltativamente possono venir aggiunte sostanze conservanti, edulcoranti ed aromatizzanti. Esempi non limitativi di tali sostanze sono sodio carbossimetilcellulosa, polisorbato, mannitolo, sorbitolo, amido, avicel, talco ed altre che risulteranno evidenti agli esperti di tecnica farmaceutica.

La dose che viene somministrata verrà determinata dal medico curante tenendo conto dell'età, peso e condizioni generali del paziente, sulla base di una appropriata valutazione professionale. Sebbene dei risultati efficaci possano venir notati perfino a delle dosi da 5 a 8 mg/kg di peso corporeo al giorno, una dose fra circa 10 e circa 50 mg/kg di peso corporeo risulta preferita. Qualora dovesse venir ritenuto necessario, si potranno somministrare delle dosi maggiori, a causa della scarsa tossicità dei composti dell'invenzione.

Non limitativamente, a seconda della forma farmaceutica di somministrazione, i dosaggi previsti sono i seguenti:

per le fiale	:	da 5 a 500 mg
per le capsule	:	da 15 a 50 mg
per le compresse	:	da 15 a 500 mg
per le soluzioni orali	:	da 15 a 50 mg

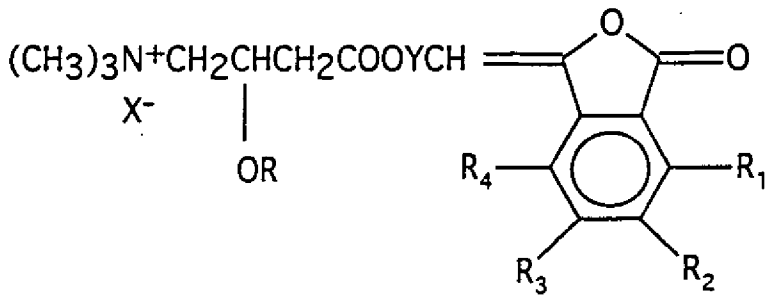
29 SET. 1994

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE s.p.a.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

./.

RIVENDICAZIONI

1. Uso di esteri (3-ftalidilidene)alchilici della carnitina e di alcanoil carnitine di formula generale (I)



(I)

in cui:

Y è un radicale alchilenico avente 1-5 atomi di carbonio, non sostituito, oppure sostituito con uno o più gruppi alchilici inferiori C_1-C_4;

R è idrogeno, oppure alcanoile avente da 2 a 6 atomi di carbonio;

R_1, R_2, R_3 e R_4, uguali o differenti, sono idrogeno, alogeno, alcossile a 1-8 atomi di carbonio, alchile inferiore a 1-4 atomi di carbonio, alchile inferiore alogeno-sostituito, ammino o ammino alchil-sostituito in cui il radicale alchilico ha 1-4 atomi di carbonio, nitro, ciano, acilammino avente 1-4 atomi di carbonio, oppure R_1 e R_2 insieme, R_2 e R_3 insieme o R_3 e R_4 insieme formano un gruppo alchilendiossi avente 1-4 atomi di carbonio; e

X^- è l'anione di un acido farmacologicamente accettabile,

per produrre composizioni farmaceutiche atte al trattamento dello shock endotossico.

2. Uso di esteri secondo la rivendicazione 1, in cui Y è metilene o etilene.

./.

SIGMA - TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

3. Uso di esteri secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui R è scelto fra acetile, propionile, butirrile, isobutirrile, valerile e isovalerile.

4. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui l'estere di formula (I) è l'estere (Z)-[3-(5-cloroftalidilidene)etilico] della isovaleril L-carnitina bromuro (ST 899);

5. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui l'estere di formula (I) è l'estere (Z)-(3-ftalidilidene)etilico della isovaleril L-carnitina bromuro (ST 776);

6. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui l'estere di formula (I) è l'estere (Z)-[3-(6-metossiftalidilidene)etilico] della isovaleril L-carnitina bromuro (ST 867);

7. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui l'estere di formula (I) è l'estere (Z)-[3-(6-fluoroftalidilidene)etilico] della isovaleril L-carnitina bromuro (ST 900);

8. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui l'estere di formula (I) è l'estere (Z)-[3-(6-fluoroftalidilidene)etilico] della propionil L-carnitina bromuro (ST 926);

9. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui l'estere di formula (I) è l'estere (Z)-[3-(7-cloroftalidilidene)etilico] della isovaleril L-carnitina bromuro (ST 954); e

10. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui l'estere di formula (I) è l'estere (Z)-[3-(6-metilftalidilidene)etilico] della isovaleril L-carnitina bromuro (ST 1063).

29 SET. 1994

MINISTERO INDUSTRIA COMMERCIO E ARTIGIANATO UFF. BREVETTI

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE s.p.a.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

./.