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

UIBM

DOMANDA NUMERO	**101993900303866**
Data Deposito	**28/05/1993**
Data Pubblicazione	**28/11/1994**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		

Titolo

USO DI ESTERI SULL'OSSIDRILE DELLA L-CARNITINA PER PRODURRE COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE PER IL TRATTAMENTO DI AFFEZIONI CUTANEE.

Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

"Uso di esteri sull'ossidrile della L-carnitina per produrre composizioni farmaceutiche per il trattamento di affezioni cutanee".

a nome: AVANTGARDE S.p.A.

a: Via Treviso, 4

00040 Pomezia (RM)

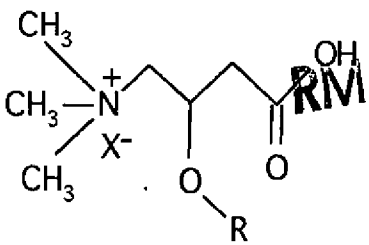
di nazionalità italiana.

Inventori: Claudio Cavazza, Paolo Cavazza.

=°=°=°=°=°=°=°=°=°=°=°=°

La presente invenzione riguarda l'uso di esteri sull'ossidrile della L-carnitina per produrre composizioni farmaceutiche atte all'applicazione topica per il trattamento di affezioni cutanee, contenenti tali esteri quali principi attivi.

Tali esteri hanno formula (I)



(I)

in cui R è l'acile di (a) un acido bicarbossilico saturo, oppure di

(b) un acido monocarbossilico insaturo, e

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

In particolare, sono particolarmente preferiti gli esteri in cui l'acido (a) è scelto fra acido azelaico, acido sebacico, acido suberico e

AVANTGARDE s.p.a.
VIA TREVISO N. 4
00040 POMEZIA

RM 93 A 000356

./.

acido pimelico e gli esteri in cui l'acido (b) è scelto fra acido linoleico, acido linolenico, acido oleico e acido arachidonico.

Si intendono altresì compresi fra gli esteri da utilizzarsi secondo la presente invenzione anche i sali interni dei composti di formula (I). Nei sali interni l'atomo di azoto quaternario potrà venir salificato dal carbossile della carnitina o eventualmente, nel caso R sia l'acile di un acido bicarbossilico (a), dal carbossile libero dell'acile.

Per sali farmacologicamente accettabili dei composti di formula (I) si intendono, oltre ai sali interni, i sali dei composti con acidi che non diano origine a indesiderati effetti tossici o collaterali. Tali acidi sono ben noti ai farmacologi ed agli esperti di tecnologia farmaceutica.

Esempi non limitativi di tali sali sono cloruro, bromuro, orotato, aspartato acido, citrato acido, fosfato acido, fumarato e fumarato acido, lattato, maleato e maleato acido, ossalato acido, solfato acido, glucosio fostato, tartrato e tartrato acido.

Gli esteri di formula (I) in cui l'acile è quello degli acidi (a) e (b) precedentemente elencati, sono composti noti. In particolare:
gli esteri in cui l'acile è quello degli acidi (a) sono descritti ad esempio nel brevetto US 4,401,827 nel quale è altresì descritta la loro utilità terapeutica nel trattamento di disturbi cardiaci, dislipidemia e iperlipoproteinemia;
gli esteri in cui l'acile è quello degli acidi (b) sono ad esempio descritti in Biochim. Biophys. Acta 260, 515-526 (1972).

Sia il citato brevetto satunitense che la predetta pubblicazione sono

AVANTGARDE s.p.a.
VIA TREVISO N. 4
00040 POMEZIA

incorporati per riferimento nella presente descrizione.

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 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 xeroderma 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

AVANTGARDE s.p.a.
VIA TREVISO N. 4
00040 POMEZIA

./.

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).

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 i composti della presente invenzione quando applicati 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 almeno uno dei predetti composti, sono potentemente efficaci 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

AVANTGARDE s.p.a.
VIA TREVISO N. 4
00040 POMEZIA

./.

dall'inizio del trattamento.

Per preparare le composizioni della presente invenzione, almeno uno dei composti di formula (I) viene inizialmente disciolto 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.

I composti atti all'uso secondo l'invenzione possono anche venir formulati sotto forma di soluzioni o lozioni. Ad esempio, un composto di formula (I) 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 di un composto di formula (I) 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 di un composto di formula (I) vennero mescolati con 95 grammi di base per unguenti USP grade hydrophilic ointment, finchè non si ottenne un prodotto di consistenza uniforme.

28 MAG. 1993

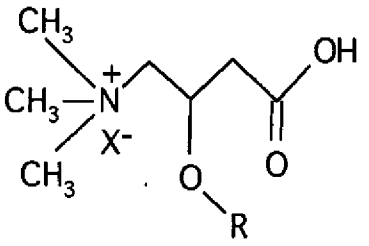
MINISTERO INDUSTRIA COMM. E ART. UFFICIO PROVINCIALE

AVANTGARDE s.p.a.
VIA TREVISO N. 4
00040 POMEZIA

./.

RIVENDICAZIONI

1. Uso di esteri della L-carnitina di formula (I):



(I)

in cui R è l'acile di (a) un acido bicarbossilico saturo scelto fra acido azelaico, acido sebacico, acido suberico e acido pimelico, oppure di (b) un acido monocarbossilico insaturo scelto fra acido linoleico, acido linolenico, acido oleico e acido arachidonico, e

X^- è l'anione di un acido farmacologicamente accettabile per la produzione di composizioni farmaceutiche atte all'applicazione topica per il trattamento di affezioni cutanee.

2. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui gli esteri della L-carnitina di formula (I) sono sotto forma di sali interni.
3. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui negli esteri della L-carnitina di formula (I) X^- è scelto fra cloruro, bromuro, orotato, aspartato acido, citrato acido, fosfato acido, fumarato e fumarato acido, lattato, maleato e maleato acido, ossalato acido, solfato acido, glucosio fostato, tartrato e tartrato acido.
4. Composizione farmaceutica atta alla applicazione topica per il

AVANTGARDE s.p.a.
VIA TREVISO N. 4
00040 POMEZIA

./.

trattamento di affezioni cutanee, comprendente un estere di formula (I) quale principio attivo e un eccipiente farmacologicamente accettabile.

5. Composizione secondo la rivendicazione 4, per il trattamento della ittiosi e della psoriasi.

6. Composizione secondo la rivendicazione 4, per il trattamento di affezioni cutanee provocate da alterata cheratinizzazione.

7. Composizione secondo la rivendicazione 6, per il trattamento di forfora, acne e cheratosi palmare e plantare.

8. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 7 sotto forma di soluzione, lozione, unguento o crema.

9. Composizione secondo la rivendicazione 8 comprendente dallo 0,01% al 20%, preferibilmente dal 1 al 15%, ancor più preferibilmente dal 2% al 15% in peso, di almeno uno dei composti di formula (I).

28 MAG. 1993

AVANTGARDE s.p.a.
VIA TREVISO N. 4
00040 POMEZIA