



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101994900369011
Data Deposito	24/05/1994
Data Pubblicazione	24/11/1995

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

USO DI ANTAGONISTI DEGLI OPPIACEI E DI SALI DI CALCIO PER LA PREPARAZIONE DI
MEDICAMENTI PER IL TRATTAMENTO DI FORME PATOLOGICHE ENDORFINO-MEDIATE

4120 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

FM/vm "USO DI ANTAGONISTI DEGLI OPIACEI E DI SALI DI CALCIO PER
LA PREPARAZIONE DI MEDICAMENTI PER IL TRATTAMENTO DI FORME
PATOLOGICHE ENDORFINO-MEDIATE"

MI 94 A 00 1048

a nome: 1. MINOIA PAOLO

2. SCIORSCI RAFFAELE

24 MAG. 1994

* * *

La presente invenzione riguarda l'uso combinato di antagonisti degli oppiacei e di sali di calcio per la preparazione di medicinali per il trattamento di forme patologiche endorfino-mediate.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è fornito da composizioni farmaceutiche per uso umano e veterinario contenenti come principio attivo antagonisti degli oppiacei associati a sali di calcio ed eventualmente ad altri principi attivi quali proteasi e Vitamina C. Le composizioni dell'invenzione possono essere eventualmente in forma di kit, costituito da forme di dosaggio separate per la somministrazione contemporanea o sequenziale dei principi attivi sopra menzionati.

I neuroni del sistema nigro striatale, insieme a molte altre strutture nervose, sintetizzano composti a basso peso molecolare, endorfine, con azioni praticamente identiche a quelle degli alcaloidi fenantrenici della morfina. Questi oppioidi endogeni (endorfine) svolgono un ruolo biologico essenziale nel sistema nervoso centrale di tutti gli animali, uomo compreso.

I peptidi oppioidi endogeni, encefaline ed endorfine, costituiti da catene di amminoacidi (da 5 a 31), sono sostanze presenti a livello

ipotalamico, cerebrale e spinale, ma anche a livello di ghiandole endocrine (ipofisi, surreni, ovaie, testicoli) e del sistema gastro-intestinale. Le funzioni delle endorfine fino ad ora riconosciute sono molteplici; le più note sono: proprietà analgesiche morfino-simili, effetti comportamentali, funzioni di neuromodulatori.

Questi peptidi, oltre che nell'ambito endocrino in senso stretto, svolgono un ruolo rilevante in funzioni quali la memoria, la risposta allo stress, la trasmissione del dolore, la regolazione dell'appetito, della temperatura, della frequenza respiratoria, della libido, dell'immunità, ecc..

Le endorfine, ubiquitariamente presenti nei mammiferi, dentro e fuori il sistema nervoso centrale, derivano da almeno tre precursori differenti: la pre-pro-opiomelanocortina (POMC), la pre-pro-enkefalina A e la pre-pro-enkefalina B, che generano tre classi di peptidi a loro correlati, con attività biologica ben definita.

In particolare, la pre-pro-opiomelanocortina genera, ad opera di processi di lisi, differenziati nei vari tessuti, le endorfine alfa, beta e gamma; la pre-pro-enkefalina A genera la met-enkefalina e la leu-enkefalina mentre la pre-pro-enkefalina B è il precursore di alfa-neo-endorfina, beta-neo-endorfina e dimorfina. Il ruolo e la distribuzione di questi peptidi nei vari tessuti sono stati diffusamente studiati, in particolare con riferimento alla loro capacità di interagire con i recettori oppiacei.

Alle endorfine è stato infatti riconosciuto, tra gli altri, anche il ruolo di agenti di difesa capaci di indurre analgesia e sedazione in

organismi sottoposti a stress di vario tipo ed eziologia.

Ad esempio, una aumentata produzione di endorfine è stata notata in seguito a traumi, malattie nervose, endocrine, metaboliche, infettive, sforzo fisico, parto, insonnia, interventi chirurgici, tossinfezioni alimentari, intossicazioni farmacologiche, interventi chirurgici ecc..

Le endorfine si trovano nell'organismo sia in forma legata ai recettori presenti nei vari tessuti ed organi sia in forma libera, nel plasma e nel liquor. Il rapporto tra endorfine libere e legate può essere aumentato in relazione con l'aumentata produzione, il diminuito catabolismo o la rimozione competitiva dai recettori delle endorfine legate, ad opera per esempio degli antagonisti degli oppiacei quali naloxone, naltrexone e congeneri.

Le endorfine libere, se non rapidamente rimosse da meccanismi catabolici, si legano nuovamente ai rispettivi recettori, inducendo una serie di effetti biochimici che alterano il metabolismo cellulare, interferiscono con la funzione nervosa e determinano un'azione patogenetica degli organi interessati.

Si è ora sorprendentemente trovato che la somministrazione di antagonisti degli oppiacei in associazione con ioni calcio è in grado di contrastare efficacemente tale azione patogenetica, rivelandosi utile nel trattamento, in ambito clinico sia in umana che in veterinaria, in patologie caratterizzate da elevati livelli di endorfine libere e legate, di seguito definite patologie endorfino-mediate.

Senza intenti limitativi della portata dell'invenzione, si ipotizza che l'elevato livello tissutale e circolante di endorfine, di natura sia

fisiologica sia patologica, interagisca con il metabolismo del Ca^{++} e con tutte le funzioni correlate o dipendenti. Si ritiene, infatti, che in caso di aumento delle endorfine, oltre i limiti fisiologici, si verifichi una sorta di impossibilità del Ca^{++} ad entrare o uscire dalle cellule: ciò determina un deficit di calcio endocellulare ed endotissutale. Contemporaneamente, è probabile che il segnale di aumentato fabbisogno calcico endocellulare determini richiamo di calcio esterno ai tessuti danneggiati che costituisce sede di accumulo di endorfine legate.

In altre parole, quando varie condizioni fisiologiche o patologiche determinano l'innalzamento endogeno delle endorfine circolanti, queste si legano ai recettori per gli oppioidi in una o più strutture o organi. Mentre la presenza di normale livello di endorfine legate ai recettori nervosi a livello di qualsiasi organo è fisiologica, al contrario l'aumento delle endorfine legate determina l'accumulo di una gran quantità di questi neuromodulatori che, legandosi in gran quantità ai recettori, finiscono con il formare una sorta di "nube di endorfine" che comporta alterazioni del potenziale di membrana e della permeabilità a livello di struttura nervosa, muscolare, o di qualsiasi cellula provvista di recettori per le endorfine. L'alterazione della permeabilità cellulare influenza, principalmente, l'attività e la funzionalità dei canali del calcio ed a cascata tutte le attività e le funzioni correlate e conseguenti.

Nel caso in cui permangono i livelli elevati di endorfine, iniziano i processi dismetabolici, a partire dalle terminazioni nervose. Nei

processi acuti il blocco della entrata di calcio e la mobilitazione del calcio intracellulare costituiscono un adattamento metabolico che può divenire mortale, per rimozione della "nube di endorfine" e conseguente brusca modificazione dei potenziali di membrana e passaggio nel circolo generale di calcio, proveniente dall'interno delle cellule finora bloccate, in assenza di una adeguata quantità di calcio in circolo.

Si ritiene, in definitiva, che la "nube di endorfine" inizialmente riduca la funzionalità e la reattività cellulare e tissutale, per arrivare poi a determinare una anormale attività, attraverso una sorta di blocco dei canali del Ca^{++} presenti sulla parete cellulare.

Il blocco in entrata ed in uscita del calcio mette la cellula interessata nella condizioni di dover rimuovere il Ca^{++} dai depositi interni per mobilitazione dello stesso dal reticolo endoplasmatico e dai mitocondri, per poter continuare a svolgere, almeno in parte, la propria attività metabolica.

La somministrazione di calcio in accordo con la presente invenzione impedirebbe, nel caso di ipocalcemia, il flusso di calcio dall'interno di cellule già di per sé compromesse dalla carenza del Ca^{++} stesso verso il circolo generale, con conseguente aggravamento del danno cellulare e quindi della patologia.

In ogni caso, indipendentemente dalla verifica dei meccanismi sopra esposti, fino ad oggi mai descritti o ipotizzati, la presente invenzione permette di raggiungere sorprendenti risultati terapeutici in patologie endorfino-mediate.

Esempi di tali patologie, in medicina umana, comprendono:

- paraplegia,
- disturbi nella conducibilità nervosa,
- autismo
- psicosi puerperale,
- paralisi,
- chetosi,
- iperprolattinemia,
- nanismo ipofisario,
- trattamento dell'artrosi,
- miopatie,
- fratture, per accelerare la formazione del callo osseo,
- displasia dell'anca,
- carie dentarie,
- epulide,
- osteoporosi,
- osteiti e periostiti,
- alterazioni vascolari
- ileo paralitico,
- ulcera gastrica e duodenale,
- colon irritabile,
- sindromi gastroenteriche ed addome acuto,
- stomatite,
- eclampsia,
- impotenza maschile,
- frigidity femminile,

- LUF syndrom,
- micropolicistosi ovarica,
- metrorrag ia,
- alopecie,
- psoriasi,
- vitiligine,
- dermatomicosi e dermatiti,
- ulcere corneali,
- profilassi e terapia della cataratta,
- avvelenamenti da pesticidi,
- punture di insetti,
- morsi di serpenti,
- botulismo,
- shock anafilattico,
- avvelenamenti in cui sia documentato un aumento di endorfine,
- shock settico,
- gangrena,
- cicatrizzazione di piaghe torpide,
- ustioni,
- coadiuvante nelle malattie infettive,
- coadiuvante nelle malattie infestive,
- coadiuvante nella profilassi vaccinale,
- morbo di Buerger,
- arterite obliterante,
- anemie (non gravidiche),

- congelamento,
- colpo di calore,
- prevenzione dell'invecchiamento,
- infarto, nella riattivazione delle cosiddette "Aree ibernate",
- profilassi dello stress e delle malattie da stress,
- miglioramento del rendimento atletico,
- emicrania,
- ischemia o ipoperfusione di organi interni,
- miastenia gravis,
- morbo di Alzheimer's,
- malattie delle mast-cellule: es. orticaria pigmentosa,
- affaticamento cronico,
- sclerosi multipla,
- HTLV-III(AIDS),
- atonia vescicale,
- cistite interstiziale,
- trattamento dell'artrite,
- forme infiammatorie: es. Lupus sistemico eritematoso,
- disfunzioni ipotalamiche: es. Amenorrea primaria,
- neoplasia,
- perdita di memoria,
- regolazione dei processi di crescita cellulare,
- ischemia celebrale,
- ittiosi,
- ipotensione da shock,

- trapianto di organi, per migliorare la perfusione degli organi da trapiantare,
- diabete.

Esempi di patologie endorfino-mediate, in ambito veterinario, comprendono:

- svezzamento, da utilizzarsi nella madre e nei figli,
- paralisi,
- encefaliti,
- tetania da erba,
- chetosi primaria e secondaria,
- nanismo ipofisario,
- diabete,
- obesità,
- per migliorare il rendimento atletico in cavalli e cani,
- per diminuire lo stress da affaticamento,
- traumatismi osteo-articolari di origine traumatica ed infiammatoria, ereditaria o acquisita: ad esempio: fratture, poliartrite, rachitismo, displasia dell'anca, ecc.,
- miositi e processi miodistrofici,
- podoflemmatite,
- gastroenterite, inclusa la parvovirosi del cane,
- sindrome da malassorbimento,
- atonia dei prestomaci,
- meteorismo ruminale,
- sindrome di Hoflund,

- coliche ventose dell'equino,
- ileo paralitico,
- ulcere gastriche ed intestinali,
- stomatite,
- collasso puererale,
- piometra,
- metriti,
- pseudo gravidanza,
- metrorragia,
- nell'induzione dell'attività ciclica riproduttiva nei mammiferi,
- per indurre la riproduzione nei pesci ed uccelli,
- inerzia uterina,
- eclampsia,
- prolasso del pene,
- dermatiti,
- piodermiti,
- dermatomicosi,
- alopecia,
- ulcera corneale,
- cataratta,
- orzaiole,
- shock settico,
- shock ipovolemico,
- avvelenamenti,
- cimurro,

- coadiuvante in tutte le malattie infettive di origine batterica o virale,
- coadiuvante in tutte le malattie infestive: ad esempio: leishmaniosi, piroplasmosi, babesiosi,
- MMA (metrite - mastite - agalassia),
- rinite atrofica,
- Mulberry heart'desease,
- coadiuvante nelle profilassi vaccinali,
- stress da trasporto,
- congelamento,
- ustioni,
- atonia vescicale,
- colpo di calore,
- coadiuvante nella chemio-terapia,
- per il controllo dell'anestesia negli uccelli,
- anemie,
- neoplasie,
- allergia a shock anafilattico,
- carie dentarie,
- cicatrizzazione di piaghe torpide.

La scelta dell'antagonista dei recettori oppioidi sarà determinata da più fattori quali cinetica, potenza, maneggevolezza, rischi farmacologici ecc.. Per patologie di tipo acuto, ad esempio, si preferirà l'uso di antagonisti a rapida azione e breve emivita quali il naloxone mentre per patologie croniche si useranno vantaggiosamente

farmaci a lunga durata d'azione quali il naltrexone.

Altri antagonisti oppioidi impiegabili in accordo con l'invenzione comprendono nalmeffene, dipremorfina, nalbufine, betacloronaltrexonina, naltrexonazina, naloxazone, nalmeffene, beta-funaltrexamina, norbinaltorfimina, ICI 174.864, 7-benzilidenenaltrexone (BNTX), naltrindole, beta-funaltrexamina, norbinaltorfimina, norbinaltorfammina, naltribene (NTB), nalbufina, profadol, quadazocina, naloxonazina, naltrindolo, D-Pen-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-NH₂ (CTOP), MR-2266, naltrindolo-5'-isotiocianato(5'-NTII), N-metil-D-aspartato (NMDA), dextrorfano, metilnaltrexone (MNTX), DALCE(D-Ala²,Leu⁵,Cys⁶-enkefalin), metilnaloxonium, bremazocina, naloxonazina e LY 274614.

L'elenco non è comunque esaustivo ed è possibile impiegare un qualunque altro farmaco dotato di attività antagonista degli oppiacei.

Anche la posologia e la via di somministrazione dipenderanno da fattori (specie animale, peso, gravità della patologia ecc.) che saranno di volta in volta valutati dal veterinario e dal medico. In linea di massima il dosaggio potrà essere compreso tra 1/10 e 10 volte circa di quello consigliato per le indicazioni classiche e ampiamente note di questi farmaci. Ad esempio, in medicina umana, il naloxone può essere inizialmente dosato a 0,1-2 mg al giorno e il naltrexone a 20-50 mg al giorno, mentre dosi di 10-20 mg al giorno, sempre di naltrexone, sono indicate per la terapia di mantenimento.

In veterinaria, 5-10 mg di naloxone i.v. o i.m. possono essere somministrati a cavalli e bovini una o più volte secondo il tipo di patologia. Nei cani in rapporto con la mole si può somministrare

0,5-1 mg di naloxone/die.

Nelle patologie croniche del cane, è preferibile la somministrazione di 5-10-20-50 mg di naltrexone per os, considerando che l'emivita di questo farmaco è di gran lunga maggiore rispetto a quella del naloxone e può giungere insieme ai suoi metaboliti attivi anche a 2-3 giorni.

Indicazioni più precise sui dosaggi possono essere derivate dalla determinazione quantitativa delle endorfine legate nei tessuti o organi sede di malattia, attraverso un metodo diagnostico dinamico che prevede una determinazione radioimmunologica di base ed una o più determinazioni successive dopo la somministrazione di un antagonista specifico delle endorfine, quale il naloxone stesso. La differenza fra i valori delle endorfine libere prima e dopo della somministrazione di antagonista fornisce il valore delle endorfine legate ed eventualmente, nel caso di più determinazioni successive alla somministrazione dell'antagonista, la cinetica di legame delle endorfine.

I parametri ottenibili da tale metodo diagnostico forniscono linee guida per gli interventi terapeutici in accordo con la presente invenzione.

Come apportatori di ioni calcio, possono essere usati tutti i sali di calcio solubili compatibili con l'impiego farmaceutico, quali ascorbato, gluconato, glucoptonato, dobesilato, glubionato, levulinato, lattato, lattobionato, pantotenato, chetoglutarato, borogluconato ecc.

Anche il dosaggio di queste sostanze sarà determinato in analogia a quanto desumibile dalla pratica terapeutica già consolidata. Si veda ad

esempio Yosdman & Gilman, "The pharmacological basis of therapeutics", VII ed., Macmillan Pub. Co., p 1521.

L'apportatore di calcio potrà essere somministrato sia per via orale sia per via parenterale, a seconda della specifica indicazione terapeutica. Secondo un aspetto preferito dell'invenzione, l'associazione di un antagonista degli oppioidi e di calcio può essere completata con proteasi che, degradando le endorfine libere, sono in grado di aumentare l'efficacia dell'associazione stessa. Esempi di proteasi opportune, somministrabili in dosi comprese tra 40 e 160 U.P.F.U., comprendono bromelina, papaina, chimotripsina, tripsina, pepsina, subtilisina, proteinasi A e K, callicreina, elastasi, chimopapaina, clostripaina, collagenasi, metalloendopeptidasi, ficine.

L'associazione può essere ulteriormente completata da altri principi attivi, in particolare ATP, Vitamina C, levamisolo, sempre in dosaggi analoghi a quelli già usati per queste sostanze.

La preparazione delle composizioni dell'invenzione, in forma associata o in "kit", sarà effettuata ricorrendo a tecniche ed eccipienti convenzionali, quali quelli descritti in "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", Mack Pub. Co., NY, USA, XVII ed..

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

ESEMPIO 1

Trattamento di bovine con collasso puerperale

Il collasso puerperale ipocalcemico nelle bovine costituisce un valido uso dello sperimentale in quanto la specie bovina presenta un metabolismo del calcio particolarmente sofisticato.

La secrezione del latte comporta, infatti, a livello mammario, la necessità di fissare, partendo dai liquidi circolanti, circa 1 g di calcio per ogni chilo di latte prodotto, a fronte di circa 1,5 g di calcio presente nel complesso del sangue circolante. Per conseguenza, è intuitivo che soprattutto all'inizio della lattazione il ricambio del calcio nella bovina debba essere particolarmente efficiente e che in alcuni casi possano insorgere meccanismi di blocco e di interazione più incisivi rispetto a quanto avviene in altre specie.

Ciò si verifica ad esempio durante il parto quando, come in tutti i mammiferi, si ha l'incremento fisiologico massimo della beta-endorfina e gravi turbe del metabolismo del Ca^{++} .

30 bovine in collasso puerperale sono state trattate con 5 mg di naloxone, 50 g di borogluconato di calcio e un flacone di Endozim^R (tripsina 100 uFu, chimotripsina 27,7 uFu) per via intramuscolare. Tutti gli animali si sono prontamente ripresi senza che si verificasse alcun esito fatale.

ESEMPPIO 2

Trattamento di bovine affette da collasso puerperale con meteorismo

Nella bovina talora il collasso puerperale è complicato da contemporaneo blocco della motilità dei prestomaci e del riflesso della eruttazione con conseguente meteorismo.

In un caso in cui la bovina presentava la complicazione indicata, con timpanismo molto pronunciato, la somministrazione di calcio gluconato (50 g in 500 ml di acqua sterile) con disciolto all'interno 5 mg di naloxone ha determinato un effetto positivo sia sul collasso

puerperale che sul timpanismo, dopo infusione lenta in vena di 250 ml della soluzione calcio-naloxone, con recupero del riflesso della eruttazione ed espulsione dei gas contenuti in eccesso nel rumine.

Al termine della infusione (500 ml) la bovina si è alzata con remissione della sintomatologia. La somministrazione di proteasi (Endozim^R) ha, infine, assicurato l'abbattimento del livello in eccesso di endorfine libere.

ESEMPIO 3

Trattamento della gastroenterite emorragica da parvovirus nel cane

La parvovirosi del cane è una malattia infettiva contagiosa, virulenta che, se non trattata, generalmente, porta l'animale a morte. Anche quando venga attuata una opportuna terapia, questa malattia è spesso a prognosi infausta. La malattia caratterizzata clinicamente da una gastroenterite emorragica è frequente nei cuccioli con meno di un anno di età. Dopo un periodo di incubazione di 3-4 giorni il soggetto presenta: anoressia, depressione del sensorio, vomito, diarrea emorragica, grave disidratazione, shock. La malattia evolve in 2-5 giorni con la morte del soggetto, nel 70% dei casi.

Si può avere la guarigione in animali che superano il 5° giorno di malattia solo dopo complesse terapie che prevedono l'impiego di infusione di elettroliti, grosse quantità di Vitamine C, K, antibiotici, cortisonici, ecc..

40 animali affetti da gastroenterite da parvovirus sono stati trattati giornalmente secondo il peso per via endovenosa con una soluzione acquosa sterile contenente naloxone (0,5-1 mg), calcio

gluconato (0,5 g), Vitamina C (500-1000 mg), Vitamina K (1 g).

La terapia effettuata ha determinato la remissione dei sintomi già in seconda giornata e la totale restitutio ad integrum dei soggetti in 3-5 giorni.

ESEMPIO 4

Trattamento della mastite parenchimatosa da colibatteri nella bovina

La mastite parenchimatosa è una grave infiammazione di un quarto mammario provocata da colibatteri.

10 bovine affette da questa malattia sono state trattate con naloxone cloridrato alla dose di 0,5 mg/100 kg p.V., calcio gluconato (50 g) e proteasi (Endozim^R 1 fl). Contemporaneamente è stato somministrato l'antibiotico o il sulfamidico specifico per il tipo di patologia.

I soggetti trattati hanno ripreso le normali funzioni organiche già al momento della prima somministrazione di naloxone cloridrato e calcio, con la completa remissione dei sintomi. La terapia è durata 2-3 giorni.

ESEMPIO 5

Trattamento del cimurro nel cane

8 animali affetti da cimurro sono stati trattati con naloxone cloridrato 0,5-1 mg al dì per una settimana, Vitamina C (0,5-1 g/die per una settimana), calcio gluconato i.v. (0,5 g/die per una settimana), Endozim^R (½ fl) e Vitamina B₁ (500-1000 mcg) per via parenterale per 1 settimana e antibiotici (cefalosporine + aminoglicosidici i.m. per 1 settimana).

In tutti i casi le forme erano notevolmente avanzate, con

sintomatologia nervosa evidente.

I soggetti hanno presentato miglioramento in seconda-terza giornata. La completa remissione dei sintomi anche nervosi si è osservata in quinta-quindicesima giornata.

La patologia virale ha determinato un'elevata produzione di beta-endorfine che hanno depresso il sistema immunitario e bloccato gli stimoli nervosi a livello spinale. Pertanto, la rimozione degli oppioidi in associazione a calcio, proteasi ed antibiotici ha costituito una terapia mirata che ha consentito in breve tempo il miglioramento ed in alcuni casi la completa restitutio ad integrum dei soggetti.

ESEMPIO 6

Effetto della somministrazione di naloxone su una cicatrice

La somministrazione di naloxone in un soggetto clinicamente sano di 52 anni, operato sei mesi prima di appendicectomia, che in fase di cicatrizzazione aveva lamentato liponecrosi, ha determinato un prurito localizzato nel giro di 2-3 ore dall'assunzione del farmaco, in corrispondenza della breccia laparatomica. In particolare il prurito ha interessato la parte declive della cicatrice dove alla palpazione si avvertiva la presenza di un piccolo nodulo. Nei giorni successivi in sede si è avuta una piccola fistola attraverso la quale sono stati eliminati alcuni resti di sutura non riassorbiti.

Anche in questo caso è ipotizzabile la presenza in corrispondenza del noduletto cicatriziale di endorfine che svolgevano una funzione antalgica e determinavano nel contempo un blocco del processo riparativo.

ESEMPIO 7

Trattamento della sindrome LUF

Una forma particolare di anovularietà, in umana, è quella che indicata come "sindrome del follicolo luteinizzato non rotto" o LUF (luteinized unrupted follicle), caratterizzata dalla presenza di flussi mestruali regolari e da una normale luteinizzazione in assenza di ovulazione.

La sindrome LUF è ritenuta responsabile di sterilità inspiegata.

In una donna affetta da LUF sindrome, che in terapia con gonadotropina da oltre un anno non aveva mai ovulato, presentava valori di livelli plasmatici di beta-endorfine di 50 pg/ml (valore che sarebbe attualmente accettato come normale).

La paziente dopo trattamento con naltrexone (25 mg per via orale), calcio (1 g, per via orale), Vitamina C (2 g per os) ha presentato una doppia ovulazione a quattro giorni dall'inizio della terapia.

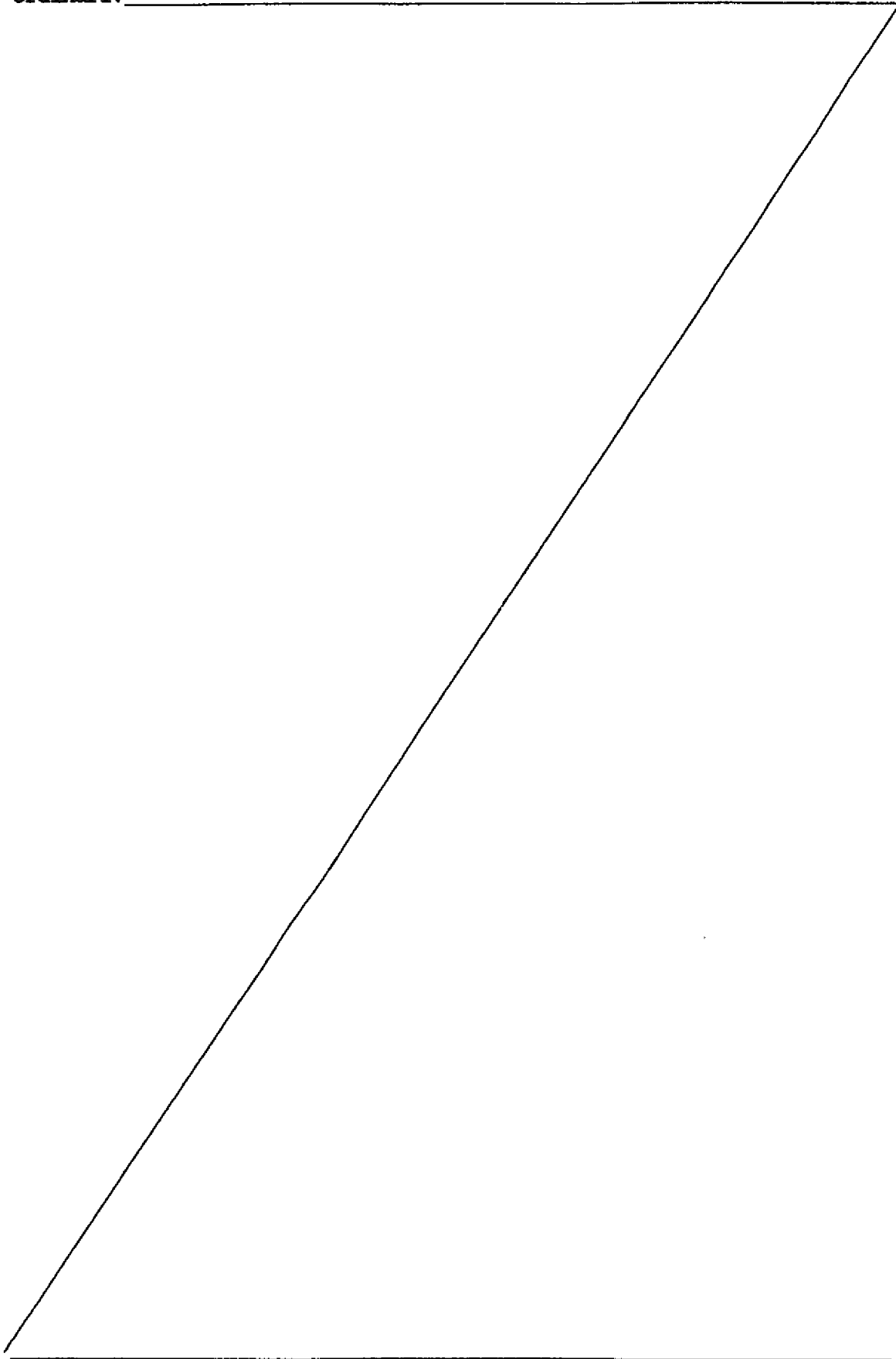
ESEMPIO 8

Trattamento di patologie del sistema muscolo-scheletrico nel cane

Sono stati trattati 2 cani affetti da rachitismo, 1 cane affetto da displasia dell'anca e 2 cani con fratture ossee degli arti. Gli animali, dopo trattamento farmacologico in accordo all'invenzione (0,2-0,5 mg di naloxone o 5-10 mg di naltrexone a giorni alterni per 2-4 settimane, calcio (250-500 mg/die) per via orale per 1 mese, eventualmente Vitamina C e proteasi) presentavano un rapido miglioramento (in 2-3 giorni) della situazione algica e funzionale.

Nei soggetti con frattura il callo osseo si è formato rapidamente

ed i tempi di consolidamento sono stati circa la metà rispetto a quelli ordinari.



RIVENDICAZIONI

1. Uso combinato di antagonisti degli oppiacei e di sali di calcio per la preparazione di medicinali per il trattamento di forme patologiche endorfino-mediate.
2. Uso secondo la rivendicazione 1 di antagonisti degli oppiacei scelti fra naloxone, naltrexone, nalmeferone, dipremorfina, nalbufine, betacloronaltrexonina, naltrexonazina, naloxazone nalmeferone, beta-funaltrexamina, nor-binaltorfimina, ICI 174.864, 7-benzilidenenaltrexone (BNTX), naltrindole, beta-funaltrexamina, norbinaltorfimina, nor-binaltorfammina, naltribene (NTB), nalbufina, profadol, quadazocina, naloxonazina, naltrindolo, D-Pen-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-NH₂ (CTOP), MR-2266, naltrindolo-5'-isotiocianato(5'-NTII), N-metil-D-aspartato (NMDA), dextrorfano, metilnaltrexone (MNTX), DALCE(D-Ala²,Leu⁵,Cys⁶-enkefalin), metilnaloxonium, bremazocina, naloxonazina e LY 274614.
3. Uso secondo la rivendicazione 1 o 2 in associazione a proteasi.
4. Composizioni farmaceutiche per umana e veterinaria contenenti come principio attivo antagonisti degli oppiacei associati a sali di calcio ed eventualmente ad altri principi attivi quali proteasi e Vitamina C.
5. Composizioni secondo la rivendicazione 4 in cui le proteasi sono scelte fra bromelina, papaina, chimotripsina, tripsina, pepsina, subtilisina, proteinasi A e K, callicreina, elastasi, chimopapaina, clostripaina, collagenasi, metalloendopeptidasi, ficine.
6. Composizioni secondo la rivendicazione 4 o 5 in forma di kit, costituito da forme di dosaggio separate per la somministrazione contemporanea o sequenziale dei principi attivi sopra menzionati.

7. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni da 4 a 6 in cui il sale di calcio è scelto fra ascorbato, gluconato, glucoptonato, dobesilato, glubionato, levulinato, lattato, lattobionato, pantotenato, chetoglutarato, borogluconato ecc.

8. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni da 4 a 7 in cui l'antagonista degli oppiacei è naloxone.

9. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni da 4 a 7 in cui l'antagonista degli oppiacei è naltrexone.

10. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni da 4 a 7 in cui l'antagonista degli oppiacei è scelto fra nalmeffene, dipremorfina, nalbufine, betacloronaltrexonina, naltrexonazina, naloxazone nalmeffene, beta-funaltrexamina, nor-binaltorfinina, ICI 174.864, 7-benzilidenenaltrexone (BNTX), naltrindole, beta-funaltrexamina, norbinaltorfinina, nor-binaltorfammina, naltribene (NTB), nalbufina, profadol, quadazocina, naloxonazina, naltrindolo, D-Pen-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-NH₂ (CTOP), MR-2266, naltrindolo-5'-isotiocianato(5'-NTII), N-metil-D-aspartato (NMDA), dextrorfano, metilnaltrexone (MNTX), DALCE(D-Ala²,Leu⁵,Cys⁶-enkefalin), metilnaloxonium, bremazocina, naloxonazina e LY 274614.

Milano, 24 maggio 1994

Il Mandatario
(Minoja Fabrizio)

dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

Fabrizio Minoja

