



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101994900389019
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.

5 Via Treviso, 4
00040 Pomezia (RM)

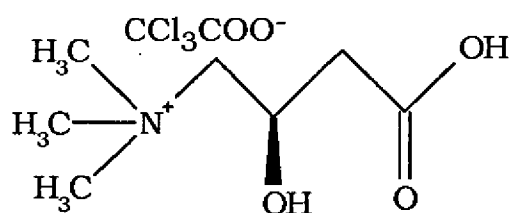
di nazionalità italiana.

Inventori: Claudio CAVAZZA, Paolo CAVAZZA.

10 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 tricloroacetato, di

15 formula (I)



(I)

20

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

La L-carnitina triclوروacetato è un sale estremamente stabile e non igroscopico. Ciò è alquanto sorprendente se si considera che l'acido triclوروacetico è un composto molto deliquescente. Altresì sorprendente è l'attività del nuovo sale in campo dermatologico ove si consideri che

5 l'acido triclوروacetico presenta azione corrosiva e revulsiva vescicante.

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

ESEMPIO

10 Preparazione della L-carnitina triclوروacetato (ST 1162)

L-carnitina sale interno (16,1 g; 0,1 moli) venne sciolta in 100 cc di H₂O. Alla soluzione venne aggiunto acido triclوروacetico (16,4 g; 0,1 moli) a sua volta solubilizzato in 100 cc H₂O.

15 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 31 g del composto del titolo.

Il prodotto venne cristallizzato da isopropanolo a caldo.

20 P.F. 79,3°C (DSC)

Prodotto stabile e non igroscopico.

A.E.: C₉H₁₆NO₅Cl₃

	C%	H%	N%	Cl%
calc.	33,30	4,96	4,31	32,77
25 trov.	33,32	5,09	4,36	32,69

contenuto in H₂O 1,1%

pH= 2,8 H₂O

$$5 \quad \begin{matrix} 25 \\ [\alpha]_D \end{matrix} = - 15,1^\circ \quad (c=1\%, \text{H}_2\text{O})$$

HPLC

colonna:(L-carnitina) μ Bondapak-NH₂ (10 μ m) 300 mm x 3,9 mm

Temperatura: 30°C

10 fase mobile: CH₃CN/KH₂PO₄ 50 mM pH 5,2 65/35

flusso: 1,0 ml/min

L-carnitina: R_t = 8,21 min 51,9%

Colonna: (acido tricloroacetico)

IONPAC-AS4A/SC

15 Eluente: NaOH 50 mM

Flusso: 1,0 ml/min, temperatura ambiente

Acido tricloroacetico R_t= 6,06 min 48,4%

NMR

D₂O δ 4,5-4,4 (1H,m, CHOH); 3,3 (2H, m, CH₂N+);

20 3,1 (9H,s,(CH₃)₃N+); 2,5(2H,dd,CH₂COO)

La L-carnitina tricloroacetato 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.

5 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.

10 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
15 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
20 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
25 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).

5 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 sì 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 triclوروacetato 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.

- 5 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:

10 **Formulazione 1: soluzione al 5%**

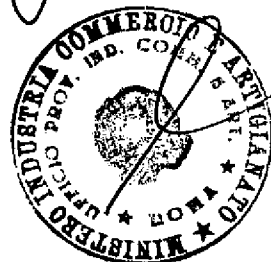
5 grammi del sale vennero sciolti in 5 ml d'acqua e la soluzione mescolata con 40 ml di etanolo e 20 ml di glicol propilenico. Venne quindi aggiunta acqua fino a raggiungere 100 ml di formulazione.

Formulazione 2: unguento al 5%

- 15 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.

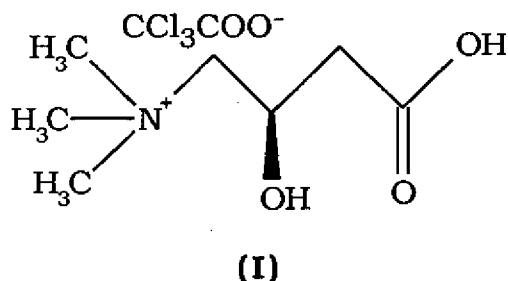
8 SET. 1994

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



RIVENDICAZIONI

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



- 10
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.
- 15
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.
- 20
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)

