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

UIBM

DOMANDA NUMERO	**101982900001342**
Data Deposito	**23/12/1982**
Data Pubblicazione	**23/06/1984**

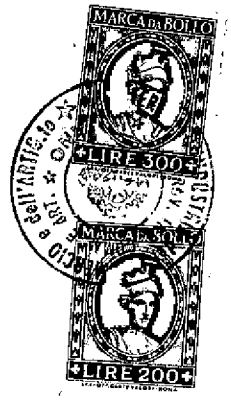
Titolo

COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CONTENENTI BINIFIBRATO E LORO USO TERAPEUTICO

1089 STAMPAS-

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo :

FM/ab "COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CONTENENTI BINIFIBRATO E LORO USO TERAPEUTICO"



a nome : SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ESPECIALIDADES FARMACO-TERAPEUTICAS, S.A.

a : San Antonio M.a Claret,173

BARCELONA - 13 (Spagna)

di nazionalità spagnola ed elettivamente domiciliata a tutti gli effetti di legge presso il mandatario Studio Consulenza Brevettuale - Via Senato n. 24 - Milano

Inventori designati : Romeo Andreoli Rovati

Xavier Cirera Dotti

=.=

Depositata il 23 dicembre 1982 al n. 24965 A/82

=.=

RIASSUNTO

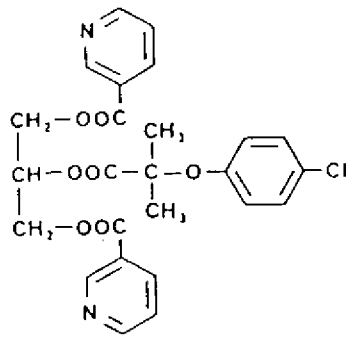
Il 2-p-clorofenossi isobutirrato-1,3-dinicotinato di triidrosipropile, agente terapeutico ipolipidemizzante denominato anche Binifibrato, è dotato di attività sulla microcircolazione e permette il trattamento terapeutico di affezioni del sistema vascolare in genere, cerebrale, cardiaco e periferico.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione ha per oggetto composizioni farmaceutiche, contenenti come principio attivo il 2-p-clorofenossi iso-

• butirrato-1,3-dinicotinato di triidrossipropile, utili per il trattamento di affezioni del sistema cardio-vascolare in senso lato. In particolare, le indicazioni terapeutiche per le composizioni farmaceutiche oggetto della presente invenzione comprendono: claudicatio intermittens (Morbo di Raynaud), dolori anginosi, ischemie transitorie, attacchi cerebrali, perdita della memoria e delle facoltà intellettuali dovuta ad insufficiente irrorazione cerebrale, debilitazione senile, insufficienza circolatoria renale, crampi notturni, sensazione di freddo, arteriopatie obliteranti, affezioni circolatorie in generale.

Si è infatti sorprendentemente trovato che il 2-p-clorofenossi isobutirrato-1,3-dinicotinato di triidrossipropile o Binifibrato di formula I



(I),

già descritto nel brevetto spagnolo n. 488.665 del 15 febbraio 1980 e in "Drugs of the Future" 4 (9), 681, 1979 come agente ipolipemico ed antiaterosclerotico più attivo e meno tossico del clofibrato, è dotato di favorevoli e del tutto inaspettate proprietà sulla microcircolazione.

In base a studi di microemoreologia nell'animale da esperimento

e nell'uomo, si è infatti potuto stabilire che il prodotto migliora sensibilmente la microcircolazione ematica e pertanto è in grado di esercitare un'azione benefica sulle affezioni circolatorie.

Il 2-p-clorofenossi isobutirrato-1,3-dinicotinato di triidrossipropile, in particolare, è risultato in grado di modificare favorevolmente una serie di proprietà correlate con la deformabilità eritrocitaria, il che comporta, da un punto di vista clinico, un miglioramento circolatorio, come è stato possibile dimostrare con rilevamenti oscillometrici su pazienti affetti da claudicatio intermittens, crampi muscolari, sensazioni di freddo.

In seguito al trattamento con il composto I, si è notata una remissione pressochè totale della sintomatologia di tali pazienti.

Un ulteriore vantaggio ottenibile dalla presente invenzione, il cui oggetto è costituito da composizioni farmaceutiche di binifibrato dotate di nuove applicazioni terapeutiche, è costituito dal fatto che, somministrando tali composizioni, è anche possibile diminuire e controllare i principali fattori di rischio propri della quasi totalità dei pazienti affetti da malattie vascolari, quali iperlipidemie e ipercolesterolemie.

Impiegando pertanto come unico principio attivo il binifibrato di formula I secondo la presente invenzione, è possibile effettua

re un trattamento farmacologico completo, sicuro ed efficace senza dover ricorrere a terapie di associazione.

Le composizioni farmaceutiche secondo la presente invenzione contengono generalmente da 100 a 1000 mg del composto 2-p-clorofenossiisobutirrato-1,3-dinicotinato di triidrossipropile o l'equivalente di suoi opportuni sali (ad esempio cloridrato). Tali composizioni, contenenti un opportuno veicolo farmaceutico, possono essere somministrate per via orale sotto forma di capsule, compresse, sciroppi, bustine ad una dose di principio attivo compresa tra 1.8 g/die e 3.6 g/die in più riprese, normalmente in dosi suddivise 3 volte al giorno.

Il composto I, come già descritto nel sopra menzionato brevetto spagnolo, può essere convenientemente preparato a partire dal 2-p-clorofenossiisobutirrato di 1,3-dialogeno-2-propile ed un sale alcalino dell'acido nicotinico in un opportuno solvente quale dimetilsolfossido, dimetilformamide, tetraidrofurano etc.

Il 2-p-clorofenilisobutirrato di 1',3'-dialogeno-isopropile, è ottenuto per reazione tra 1,3-dialogeno-2-propanolo e acido p-clorofenossiisobutirrico, in un solvente inerte come benzene, toluene, xilene con opportuni catalizzatori e con appropriati sistemi di captazione dell'acqua di reazione.

I seguenti esempi non limitativi illustrano ulteriormente il metodo di preparazione e le composizioni farmaceutiche dell'invenzione.

Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

- ESEMPIO 1

a) Preparazione di 2-p-clorofenossiisobutirrato di 1',3'-dicloro isopropile

In un pallone da 2 litri con ricadere e separatore di acqua tipo Dean-Stark, si introducono 86 g (0.667 moli) di 1,3-dicloropropan-2-olo, 75,30 g (0.667 moli) di acido p-cloro fenossiisobutirrico, 1 litro di benzene e 5 g di acido p-toluen solfonico. Si riscalda a riflusso per 48 hr, separando l'acqua formata durante la reazione. Si lava quindi la soluzione benzenica con una soluzione di Na_2CO_3 e quindi con acqua. Si secca con solfato di sodio anidro e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si ottengono 150 g (72% di resa) di un liquido viscoso cromatograficamente puro.

IR : 1743 cm^{-1} estere

1590-1580, 1485 cm^{-1} doppio legame aromatico

1380-1370 cm^{-1}, metili isobutirrici

1235 cm^{-1}, C-O

b) Preparazione di 2-p-clorofenossiisobutirrato 1,3-dinicotinato di triidrossipropile

In un pallone da 2 litri, provvisto di agitazione meccanica e di condensatore, si sciolgono 157 g (0.482 moli) di 2-p-cloro fenossiisobutirrato di 1',3'-dicloroisopropile in 950 ml di dimetilformamide e si sospendono 154 g (1.06 moli) di nicotinato di sodio. Si riscalda a riflusso per 4 ore, sotto inten

sa agitazione. Dopo raffreddamento, si filtra, si allontana il solvente a pressione ridotta e si estrae il residuo con acido cloridrico diluito (10%).

Si lava la soluzione acida con 2 x 50 cc di etere etilico e si alcalinizza a pH 8 con ammoniaca concentrata. Si estrae quindi con acetato di etile, si essicca su sodio solfato anidro e si evapora a pressione ridotta. Dopo cristallizzazione del residuo da alcol-etere isopropilico. Si ottengono 125 g (resa 52%) di un solido bianco giallognolo con p.f. a 100° C.

I.R. : 1745 cm^{-1}, carbonile estereo clofibrato

1720 cm^{-1}, carbonile estereo nicotinato

1590-1485 cm^{-1}, anello aromatico

1235 cm^{-1}, etere arilico

1370-1390, metili isobutirrici

Analisi elementare ($C_{25}H_{23}ClN_2O_7$, P.M. = 498,5)

Teorico (%)	C	60,1;	H	4,80;	N	5,61;	Cl 7,12
Trovato (%)	C	60,3	H	4,74;	N	5,67;	Cl 7,23

ESEMPIO 2

Forme farmaceutiche

a) Compresse

Con metodi convenzionali di tecnica farmaceutica si preparano compresse aventi la seguente composizione:

===

Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

• Principio attivo	Quantità
Binifibrato	600 mg
Eccipienti	
Gomma arabica	5 mg
Tylose C 30 PC	45 mg
Stearato di magnesio	15 mg

b) Bustine

Con metodi convenzionali di tecnica farmaceutica si preparano bustine aventi la seguente composizione :

Principio attivo	Quantità
Binifibrato	600 mg
Eccipienti	
Fruttosio	1914 mg
Saccarina sodica	10 mg
Latte in polvere	100 mg
Tylose 1000-P	150 mg
Cacao	200 mg
Tensioattivo Mirg 52-S	1 mg
Essenza di vaniglia	25 mg

Attività farmacologica

a) Attività microemoreologica

L'attività microemoreologica del binifibrato è stata studiata in ratti e conigli secondo metodica di Teitel P. (Nouv. Rev. Française Henat, 7, (2), 195-214- 1967) e Schmid-Schoenbein et al.,Hansludwing

• Blut, Band XXVI, 369-379, 1973).

I dati,riportati in Tabella I, dimostrano che il binifibrato aumenta in maniera statisticamente significativa la deformabilità degli eritrociti

TABELLA I - Filtrabilità o Deformabilità eritrocitaria negli animali da esperimento

Animali	Trattamento	Metodica	% Attività rispetto alla basale
Ratti	200 mg/Kg os	Teitel	31,2 **
Ratti	200 mg/Kg os	Schmid-Schoenbein	21,1 *
Conigli	3 x 100 mg/Kg os	Teitel	53,6 **
Conigli	3 x 100 mg/Kg os	Schmid-Schoenbein	28,4 *

Test di Student rispetto ai valori basali $^{*}p < 0,01$; $^{**}p < 0,001$

Farmacologia clinica e clinica

a) attività microemoreologica

Utilizzando le stesse metodiche prima citate, si è misurata a diversi tempi la deformabilità eritrocitaria in pazienti trattati con binifibrato 1800 mg/die t.i.d.

Anche nell'uomo i risultati, riportati in Tabella II, depongono a favore di una elevata attività sulla deformabilità degli eritrociti.

==

==

Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

• TABELLA II - Filtrabilità o deformabilità eritrocitaria nell'uomo

Tempi	Metodica	% attività rispetto alla basale
15 gg di trattamento	Teitel	24,3*
	Schmid-Schoenbein	23,8*
30 gg di trattamento	Teitel	43,3*
	Schmid-Schoenbein	31,6*
2 gg dopo la fine del trattamento	Teitel	43,1*
	Schmid-Schoenbein	32,3*

Test di Student rispetto al valore basale $^{*}p < 0,001$

b) Rilievi oscillometrici in pazienti affetti da claudicatio intermittens .

Il miglioramento della microcircolazione ottenibile secondo l'invenzione è stato ulteriormente evidenziato con studi oscillometrici agli arti inferiori in pazienti affetti da claudicatio intermittens, trattati per 30 giorni con 1800 mg/die t.i.d. di binifibrato. 5 pazienti su 6 hanno risposto ottimamente al trattamento con una completa remissione della sintomatologia e con un netto miglioramento dei parametri oscillometrici. Solo un paziente su 6 ha accusato una lieve diminuzione della sintomatologia. I risultati sono riportati nella seguente tabella III. Il trattamento è stato ottimamente tollerato e non si sono riscontrati effetti collaterali.

TABELLA III

Paziente N°	Sesso	Età	SINTOMATOLOGIA Prima del trattamento	Dopo il trattamento	OSCILLOMETRIA prima		dopo	
					destro	sinistro	destro	sinistro
1	F	62	Crampi e freddezza Claud. Int.	Remissione totale sintomatologia	0,5	1	1	2
2	F	64	Crampi alle estremità Claud. Int.	Remissione totale sintomatologia	0,5	0,75	2	2
3	F	70	Freddezza alle estremità Claud. Int.	Remissione totale sintomatologia	0,5	0,75	2	1,5
4	M	45	Crampi e freddezza a mani e piedi Claud. Int.	Remissione totale sintomatologia	1,25	1,25	2	1,5
5	F	37	Crampi e freddezza a mani e piedi Claud. Int.	Remissione totale sintomatologia	0,5	0,5	1	1,5
6	F	53	Crampi e freddezza a mani e piedi Claud. Int.	Lieve remissione sintomatologia	0,75	1	1	1

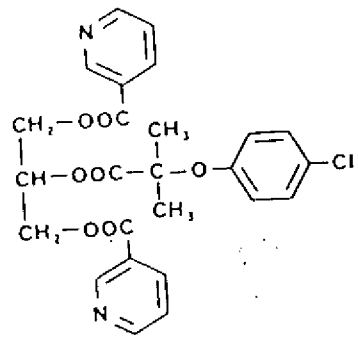
Da quanto sopra esposto, appare evidente l'attività terapeutica del binifibrato in una varietà di condizioni patologiche provocate da difficoltà nella circolazione.

Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

RIVENDICAZIONI

1. - Composizioni farmaceutiche ad attività terapeutica delle affezioni circolatorie e migliorante la microcircolazione ematica, caratterizzate dal fatto che contengono in qualità di principio attivo il 2-p-clorofenossi isobutirrato-1,3-dinicotinato di triidrossipropile, o binifibrato, di formula I



(I)

2. - Composizioni secondo la rivendicazione 1 atte alla somministrazione per via orale contenenti da 100 a 1000 mg di binifibrato ed eccipienti farmaceuticamente accettabili.

3. - Composizioni secondo la rivendicazione 1 e 2 contenenti 600 mg di binifibrato o l'equivalente di suoi sali quali cloridrato.

4. - Composizioni secondo le rivendicazioni 1,2 e 3 sotto forma di capsule, compresse, confetti, bustine, soluzioni bevibili, sciroppi.

5. - Uso terapeutico delle composizioni secondo le rivendicazioni da 1 a 4 in condizioni patologiche causate da insufficiente circolazione cardiaca, cerebrale o periferica quali claudicatio intermittens, sensazioni di freddo, crampi, ischemie transitorie, dolori anginosi, perdita della memoria e delle facoltà intellettuali

dovuta ad insufficiente irrorazione cerebrale, debilitazione senile, insufficienza circolatoria renale, attacchi cerebrali, condizioni aterosclerotiche.

Milano, 23 dicembre 1982

Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

G. Bianchetti

Min. Ind. Comm. e Art. ★ U.p.i.c.a. Milano ★ Serv. Brevetti ★

l'Ufficiale Rogante
(Gillia Russo)