



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

① CH 661 870 A5

⑤ Int. Cl.4: A 61 K 37/10

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ **FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

<p>⑲ Numero della domanda: 4280/84</p> <p>⑳ Data di deposito: 07.09.1984</p> <p>㉓ Priorità: 12.09.1983 IT 22855/83</p> <p>㉔ Brevetto rilasciato il: 31.08.1987</p> <p>㉕ Fascicolo del brevetto pubblicato il: 31.08.1987</p>	<p>㉖ Titolare/Titolari: Crinos Industria Farmacobiologica S.p.A., Villa Guardia/Como (IT)</p> <p>㉗ Inventore/Inventori: Ulutin, Orhan N., Istanbul (TR)</p> <p>㉘ Mandatario: Patentanwälte Schaad, Balass, Sandmeier, Alder, Zürich</p>
--	---

⑤④ **Composizione farmaceutica per la cura delle arteriopatie periferiche.**

⑤⑦ La composizione farmaceutica contiene quale ingrediente attivo il defibrotide. E utilizzato per il trattamento terapeutico delle arteriopatie periferiche in fase avanzata (stadi III e IV).

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica per il trattamento delle arteriopatie periferiche, in particolare arteriopatie obliteranti degli arti, caratterizzata dal fatto di contenere, quale ingrediente attivo, defibrotide.

2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto defibrotide è in forma iniettabile per la somministrazione per via endovenosa, unitamente ai veicoli.

3. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto defibrotide è in forma iniettabile per la somministrazione per vie intramuscolari, unitamente ai veicoli.

4. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di essere in forma adatta per la somministrazione per via orale unitamente agli eccipienti.

5. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 4, caratterizzata dal fatto di essere in forma di capsule.

6. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 4, caratterizzata dal fatto di essere sotto forma di compresse.

7. Procedimento per la preparazione di un rimedio per il trattamento delle arteriopatie periferiche, in particolare arteriopatie obliteranti degli arti, caratterizzato dal fatto che si incorpora defibrotide a un'altra sostanza.

8. Procedimento secondo la rivendicazione 7, per la preparazione di un rimedio secondo una delle rivendicazioni 2 a 6.

La presente invenzione ha per oggetto una composizione farmaceutica utile nella terapia medica delle arteriopatie periferiche, in particolare quelle in fase III e IV.

Il problema della prevenzione e terapia delle arteriopatie obliteranti degli arti assume oggi un sempre maggior rilievo a causa del costante incremento della morbilità e mortalità legate a questa patologia in tutti i paesi industrializzati.

Gli studi epidemiologici hanno evidenziato che l'età più colpita va dai 45 ai 70 anni, con notevole incremento dai 45 ai 60 anni.

L'instaurarsi di un flusso sanguigno «turbolento», così come avviene in presenza di una placca aterosclerotica sulla superficie di una parete vascolare, comporta una costante azione traumatica sulla superficie del vaso interessato, che si estrinseca fondamentalmente con la proliferazione e l'ispessimento dell'intima e con la alterazione della permeabilità endoteliale.

Sull'endotelio leso aderiscono e si aggregano le piastrine venendosi così ad innescare un processo di mantenimento e di aggravamento della lesione aterosclerotica stessa.

La placca aterosclerotica, quindi, tende a estendersi gradualmente e progressivamente con l'inevitabile e conseguente costituirsi di una stenosi occlusiva dell'arteria interessata.

I pazienti con arteriopatía periferica vanno incontro frequentemente ad una evoluzione trombotica della lesione stenotica con obliterazione completa del lume vasale e peggioramento talora drammatico della sintomatologia.

In una zona stenotica da una placca aterosclerotica ove si producono rilevanti alterazioni emodinamiche possono, inoltre, crearsi turbe localizzate dell'omeostasi coagulativa.

La presenza di uno stato trombofilico può essere, in tal caso, considerato il fattore scatenante dell'evento trombotico.

Essendo il problema terapeutico di base (la malattia aterosclerotica) pertinente della medicina preventiva, il trattamento deve rivolgersi in linea di principio alle manifestazioni distrettuali della malattia, delle quali le arteriopatie periferiche rappresentano una delle forme più significative e più frequenti.

Secondo la classificazione di Fontaine le arteriopatie evolvono per stadi. A tutt'oggi è riconosciuto che i primi due stadi,

caratterizzati da una riduzione della capacità di lavoro dell'arto leso, sono per lo più di interesse medico.

Gli ultimi due stadi (III e IV), caratterizzati da dolori a riposo e da alterazioni trofiche, sono attualmente di esclusivo interesse chirurgico. La terapia medica interviene come sussidio, soprattutto con gli analgesici, in quanto, in queste fasi, secondo la maggioranza delle fonti bibliografiche, non fornisce risultati apprezzabili sotto il profilo prognostico. Nelle forme di arteriopatie in fase III e IV non è stata finora codificata alcuna terapia medica efficace.

Sono stati comunque proposti alcuni approcci terapeutici che possono compendiarsi nel modo seguente:

1) È stato proposto l'uso di vasodilatatori periferici, quali acido nicotinic e suoi derivati e la flunarizina.

Anche se i presupposti teorici appaiono convincenti, manca una conferma sul piano pratico in quanto il loro effetto deve realizzarsi su vasi ormai sclerotizzati. Inoltre, in condizioni patologiche, i farmaci vasodilatatori hanno un effetto più spiccato a livello dei territori sani che non in quelli ischemici: possono quindi provocare il fenomeno del «furto ematico» proprio dove maggiore potrebbe essere la necessità di un'adeguata irrorazione vascolare.

Effetti collaterali: flush, nausea e vomito, cefalea e vertigini, raramente ipotensione ortostatica e tachicardia.

2) È stato proposto l'uso di antiaggreganti piastrinici, come dipiridamolo, sulfinpirazone, acido acetilsalicilico, ticlopidina.

La loro azione specifica è quella di impedire un'ulteriore evoluzione del trombo e prevenire successivi episodi trombotici.

Causano, tuttavia, numerosi effetti collaterali soprattutto durante terapie prolungate (disturbi gastrointestinali; rischi di sanguinamento) ed altri effetti talora legati alle caratteristiche intrinseche delle sostanze considerate.

3) Un altro approccio è quello di somministrare farmaci, come ad esempio la pentossifillina, in grado di migliorare le proprietà reologiche del sangue.

Spesso tali proprietà sono alterate nel paziente arteriopatico.

L'aumento della rigidità della parete degli eritrociti, insieme ad altri fattori plasmatici (fibrinogenemia), possono incrementare la viscosità del sangue.

I risultati delle sperimentazioni cliniche effettuate con questi farmaci non permettono di trarre conclusioni univoche dal punto di vista terapeutico. Inoltre, si tratta di sostanze che possono provocare frequenti effetti collaterali (sonnolenza, flush cutanei, ipotensione ortostatica, ecc.).

4) Un ulteriore tipo di approccio consiste nella somministrazione dei cosiddetti fibrinolitici maggiori, come ad esempio urochinasi e streptochinasi.

Trovano indicazioni nelle occlusioni arteriose alte (biforcazioni dell'aorta, iliache, primo tratto della femorale), specie in pazienti che non possono sottoporsi ad intervento chirurgico.

La percentuale dei successi che si possono ottenere con tale terapia dipende spiccatamente dalla tempestività dell'intervento rispetto al momento dell'occlusione e dalla sede della stessa.

Viene segnalato un certo miglioramento del dolore e la delimitazione delle lesioni trofiche dopo somministrazione prolungata di urochinasi, che deve però essere usata con estrema cautela per l'elevato rischio di emorragie. È stato ora trovato che la somministrazione a pazienti affetti da arteriopatie periferiche, in particolare arteriopatie obliteranti degli arti, in fase III e IV, di una composizione farmaceutica il cui ingrediente attivo è costituito dal defibrotide, permette di controllare il quadro sintomatologico e la evoluzione della malattia, senza necessità di intervento chirurgico.

Più specificatamente la presente invenzione si concreta quindi in una composizione farmaceutica per la terapia medica di arteriopatie periferiche che si caratterizza per il fatto di contenere, quale ingrediente attivo defibrotide, ossia il sale sodico

polianionico di frazioni nucleotidiche (polidessossiribonucleotidi) a basso peso molecolare.

Il defibrotide, (DCI liste 21, *Chronique OMS*, 35, 5 suppl. 4, 1981) è un polidessossiribonucleotide (USP 3 829 567), ottenuto per estrazione da organi animali (cfr. brevetti USA 3 770 720 e 3 899 481 ai quali si rimanda per maggiori dettagli), privo di attività anticoagulante e di effetti emodinamici e che presenta spiccata attività profibrinolitica ed antitrombotica in condizioni sperimentali diverse (Niada R. et al. «Antithrombotic Activity of polydeoxyribonucleotides of mammalian origin (Laboratory Code; Fraction P.) in experimental animals» - VII International Congress on Thrombosis and Haemostasis (London, 15-20 July 1979) Abs. No. 1162, *Thrombosis and Haemostasis* 42, 474, 1979 and Pescador R. et al. «Pharmacokinetics of Defibrotide and of its profibrinolytic activity in the rabbit» - *Thrombosis Research*, 30, 1-11, 1983).

Il fatto tuttavia che la somministrazione nel caso delle arteriopatie periferiche in particolare arteriopatie obliteranti degli arti fra le quali anche il morbo di Buerger) di altri farmaci noti per l'attività fibrinolitica e/o antitrombotica, non avesse avuto nella fase III e IV risultati soddisfacenti salvo modesti miglioramenti temporanei, avrebbe pertanto indotto ad escludere l'uso del defibrotide in questi casi, per cui il risultato terapeutico così conseguito appare ancor più sorprendente.

La conferma dell'efficacia terapeutica della composizione farmaceutica oggetto dell'invenzione è venuta da sperimentazioni cliniche condotte su pazienti nell'arco di circa 18 mesi.

I pazienti erano stati ricoverati con diagnosi di vasculopatia periferica obliterante (aterosclerosi o morbo di Buerger) e vennero trattati per 7-10 giorni con un dosaggio giornaliero di 600 mg di defibrotide somministrato per via endovenosa (in 15 minuti).

Successivamente la somministrazione venne continuata per tre mesi con somministrazione di defibrotide per due volte alla settimana.

I pazienti vennero divisi in due gruppi, il primo dei quali (26 pazienti di cui 24 uomini e 2 donne e 5 diabetici) era affetto da aterosclerosi, con un'età media di 56,5 anni. Il secondo gruppo (costituito da 8 uomini) era affetto da morbo di Buerger, con una età media di 28,5 anni.

Per sette su otto pazienti nel secondo gruppo si è constatato:

- scomparsa del dolore a riposo;
- aumento in breve tempo della distanza percorribile senza dolore;
- risoluzione di lesioni ulcerative ischemiche nel giro di due-tre settimane;
- all'esame arteriografico è risultato un incremento significativo di flusso sanguigno negli arti, miglioramento questo che

permaneva ancora da 1 a 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Per i pazienti del primo gruppo, affetti da aterosclerosi, dopo un peggioramento iniziale del dolore si è constatato:

- 5 — scomparsa totale del dolore agli arti a riposo
- sensazione di tepore agli arti
- aumento della distanza percorribile senza dolore
- risoluzione o netto miglioramento di lesioni ulcerative delle estremità (anche nei pazienti diabetici)
- 10 — aumento del flusso sanguigno agli arti (come risulta dall'esame arteriografico).

Poiché il defibrotide, come è confermato dai numerosi studi pubblicati, è praticamente privo di tossicità e del pari esente fa effetti collaterali sfavorevoli esso consente di conseguenza una somministrazione prolungata, sia per scopo terapeutico che per mantenimento degli effetti conseguiti nella fase acuta.

Le composizioni farmaceutiche secondo l'invenzione possono essere proposte tanto in forma orale (capsule, compresse ecc.) che in forma iniettabile (fiale per uso intramuscolare e endovenoso), con le consuete tecniche galeniche note, con gli usuali eccipienti, veicoli, solventi ecc.

Esempio 1

25			
Composizione farmaceutica per uso iniettabile fiale da 2,5 ml			
— Defibrotide	mg	200	
— Citrato trisodico biidrato	mg	25	
— Metile p-idrossibenzoato	mg	3,13	
— Propile p-idrossibenzoato	mg	0,62	
30 — Acqua per preparazioni iniettabili q.b.a.	ml	2,5	

Esempio 2

Composizione farmaceutica per uso orale

35 Capsule (contenuto)

— Defibrotide	200	100	50
— Lattosio	56,75	87,6	137,6
— Silice colloidale	0,65	0,5	0,5
40 — Magnesio stearato	2,64	1,9	1,9

Comprese

— Defibrotide	200
— Mannitolo	117,2
45 — Amido di Mais	9,94
— Magnesio stearato	2,82

Le quantità sono in mg.