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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900577624
Data Deposito	25/02/1997
Data Pubblicazione	25/08/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

SISTEMI GELIFICATI DI NIMESULIDE PER USO TOPICO

5104 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

PB/sm **"SISTEMI GELIFICATI DI NIMESULIDE PER USO TOPICO"**

a nome: **HELSINN HEALTHCARE S.A.** MI 97 A 0408

con sede in: Pazzallo (Svizzera) 25 FEB. 1997

* * *

La presente invenzione si riferisce a formulazioni topiche di nimesulide a base di sistemi gelificati.

La nimesulide è un noto antiinfiammatorio che, accanto alla sua ormai dimostrata efficacia terapeutica, presenta l'inconveniente di avere caratteristiche chimico fisiche sfavorevoli; infatti il principale ostacolo all'utilizzo della nimesulide in forme topiche è rappresentato dalla sua insolubilità in acqua da un lato e dalla scarsa solubilità nei solventi/materie prime normalmente impiegati in questi tipi di formulazioni dall'altro.

Alcune formulazioni di nimesulide per uso esterno sono descritte in WO 96/11002; tali formulazioni consistono nella dispersione di particelle di principio attivo in un componente che, nel caso delle creme, comprende un polimero idrofilo, una sostanza oleosa, un agente surfattante, una sostanza basica ed acqua. Non è accennato nella domanda alcuno sviluppo di sistemi gelificati, in particolare di quelli in cui viene operata una dispersione del principio attivo in solventi diversi dall'acqua; inoltre le formulazioni proposte in WO 96/11002 lasciano irrisolti alcuni problemi relativi alla stabilità del sistema, nonchè alla biodisponibilità del principio attivo.

Si è ora trovato che la combinazione di un gel a base di

carbossivinilpolimero o altro opportuno agente gelificante con una dispersione di nimesulide in solventi scelti fra alcol etilico, isopropilico o dietilenglicole monoetiletere, è in grado di offrire indubbi vantaggi sia dal punto di vista della stabilità di tale sistema che da quello della cessione ed assorbimento del principio attivo, in definitiva della sua biodisponibilità.

L'azione gelificante è ottenuta preferibilmente attraverso la neutralizzazione della resina di carbossivinilpolimero nella forma acida, che ha un comportamento chimico assimilabile a quello di un acido debole; per quanto concerne la base da impiegare nella neutralizzazione, si è rivelato particolarmente utile l'impiego di basi deboli, quali la trietanolammina o la diisopropanolammina, in un rapporto di equivalenti acido/base di 1:1.

Il carbossivinilpolimero utilizzato nel processo di gelificazione, quale ad esempio il carbomer, è ottenuto a partire da acido acrilico/metacrilico, e viene impiegato in quantità comprese tra 0,1% e 5% in peso, preferibilmente 0,5%-2,5%. In alternativa, è possibile utilizzare vantaggiosamente come agente gelificante una poliacrilammide-isoparaffina nota con la denominazione commerciale di Sepigel (Sepic), in quantità compresa tra 0,5 e 10% in peso.

L'uso di solventi non acquosi nella preparazione dei sistemi gelificati oggetto della presente invenzione, ha apportato degli indubbi vantaggi sia per quanto riguarda le caratteristiche chimico-fisiche che per le proprietà di cessione e assorbimento di nimesulide. In particolare, l'invenzione si riferisce all'uso dei solventi alcol

etilico, alcol isopropilico e dietilenglicole monoetiletere; quest'ultimo si è dimostrato particolarmente efficace nell'incrementare l'assorbimento del principio attivo, grazie al suo effetto solvente sulla barriera lipidica cutanea.

Tale effetto solvente, che pur promuovendo l'assorbimento di nimesulide, può influenzare negativamente l'idratazione cutanea, è compensato dalle proprietà filmogene e velogene del gel a base di carbossivinilpolimero.

La viscosità e il pH delle composizioni della presente invenzione possono variare entro ampi limiti: da pochi cps a oltre 100000 per quanto riguarda la viscosità, mentre l'intervallo di pH preferito è tra 5 e 7. La quantità di acqua può oscillare tra il 40% e il 95% in peso mentre la quantità di solvente, in funzione anche del suo contributo all'evaporazione della fase acquosa, è compresa fra il 5% e il 20% in peso per l'alcol etilico e l' alcol isopropilico, preferibilmente circa 10%; per quanto riguarda invece il dietilenglicole monoetiletere, le proprietà di diffusione e permeazione sono correlate a concentrazioni tra il 5% e il 40% in peso, preferibilmente intorno al 15%.

Il principio attivo nimesulide può essere disperso in un ampio intervallo di concentrazioni, preferibilmente tra 0,5% e 7% in peso.

Le composizioni dell'invenzione possono anche contenere eccipienti di tipo lipofilo, quali esteri caprilici o caprinici, o gliceril(8)OE, in grado di migliorare sia l'assorbimento che le caratteristiche di stendibilità e "skin-feel" finali.

Possono inoltre essere utilizzati opportuni sistemi preservanti e

materie prime lipofile idonee a ridurre gli effetti indesiderati causati dalla delipidizzazione del solvente a livello superficiale.

Il sistema preservante fornisce una protezione microbiologica per mezzo di antimicrobici a spettro completo quali l'imidazolidinil urea e una miscela bilanciata di parabeni; un'ulteriore garanzia di stabilità è costituita dalla presenza di un sequestrante come l'EDTA in grado di eliminare ioni pericolosi per il mantenimento del corretto indice di viscosità.

Tenendo conto dell'alta percentuale di acqua presente, non è secondario ricordare che l'EDTA garantisce un effetto di potenziamento del sistema preservante a livello microbiologico.

Le composizioni dell'invenzione possono inoltre comprendere emollienti/umettanti, quali cetil esteri 1-15% in peso, colesterolo 0,3-0,5% in peso, glicerina 1-30% in peso, isopropil miristato 1-10% in peso, isopropil palmitato 0,05-5,5% in peso, lecitina 1-20% in peso, alcoli della lanolina 0,5-15% in peso, vaselina 4-95% in peso, lipidi di soia 1-20% in peso, nonchè promotori di assorbimento cutaneo quali 2-pirrolidone 0,1-10% in peso, propilenglicole 5-50% in peso, derivati del pirrolidone 0,1-10% in peso.

Le composizioni dell'invenzione possono essere preparate con un procedimento che comprende:

- preparazione della fase dispersa contenente l'agente gelificante carbossivinilpolimero;
- aggiunta del solvente alcolico, dispersione del principio attivo nimesulide, aggiunta degli agenti conservanti e stabilizzanti;

- neutralizzazione della resina con la base prescelta.

Nel caso dei sistemi con solvente glicoledietilenico monoetiletere, lo schema del procedimento è così esemplificabile:

- preparazione della fase acquosa contenente i conservanti idrosolubili ed il carbossivinilpolimero omogeneamente disperso;
- preparazione della fase contenente i conservanti (parabeni) in glicole dietilenico monoetiletere e dispersione del principio attivo. Aggiunta della fase costituita dagli esteri caprilici/caprinici e gliceril(8)OE;
- preparazione della dispersione, sospendendo la fase contenente il principio attivo nella fase acquosa contenente il carbossivinilpolimero;
- preparazione degli stabilizzanti opportunamente solubilizzati in fase acquosa;
- neutralizzazione della resina con la base prescelta.

Le composizioni dell'invenzione presentano i seguenti vantaggi:

- potere solubilizzante verso la nimesulide;
- velocità e meccanismo di cessione del veicolo gelificato;
- capacità di promuovere l'assorbimento;
- riduzione dei fenomeni di disidratazione indotta;

Gli esempi che seguono si riferiscono ad alcune preparazioni ottenute con i metodi descritti:

ESEMPIO 1

Fase	Ingrediente	% p/p
Fase A	Acqua demineralizzata	q.b.
	Imidazolidinil urea	0,20
	EDTA Sale tetrasodico	0,10
Fase B	Carbomer (CARBOPOL 1382)	1,20
Fase C	Mix parabeni	0,20
	Vaselina filante	1,00
Fase D	Alcol isopropilico	10,00
Fase E	Nimesulide	--
Fase F	Acqua demineralizzata	10,00
	Trietanolammina	0,60

La formulazione è stata preparata alle quattro concentrazioni di nimesulide del 2, 3, 4, 5% p/p, ciascuna delle concentrazioni in 3 differenti lotti da 5 kg l'uno.

La preparazione della fase A + B, cioè la dispersione di Carbopol nella soluzione di acqua e conservanti, è stata preparata facendo rigonfiare il gel per due giorni a temperatura ambiente fino a ottenimento di una dispersione omogenea. La fase C è stata preparata in miscelatore a pale Gianke & Kunkel Tipo PM43 riscaldato a bagnomaria.

Dopo aggiunta dell'alcol isopropilico, l'omogeneizzazione è stata operata con omogeneizzatore Guarniero Mantelli Tipo F43CV2.

L'intera preparazione può essere alternativamente eseguita disperdendo il Carbopol nell'acqua tramite turbina sotto vuoto, miscelando con le

pale dopo l'aggiunta della fase C e omogeneizzando nuovamente con la turbina e il vuoto dopo l'aggiunta dell'alcol isopropilico.

Come conservante è stato utilizzato il Paracombin, miscela in polvere di p-idrossibenzoati di metile, etile, propile, butile. I p-idrossibenzoati di metile, etile e propile sono citati in FU XI ed.. Il p-idrossibenzoato di butile è citato in USP XXIII.

A questa miscela è stato aggiunto il conservante imidazolidinil urea.

ESEMPIO 2

	% p/p
Acqua	83,40
Etanolo	10,00
Nimesulide	3,00
Carbomer (CARBOPOL 1382)	1,40
Petrolato	1,00
Trietanolammina	0,70
Imidazolidinil urea	0,20
Metil, etil, propil parabeni	0,20
Tetrasodio EDTA	0,10

Caratteristiche chimico-fisiche	Alla preparazione	Dopo 45 gg a temp. ambiente	Dopo 45 gg a temp. = 40°C
Aspetto	Gel bianco opaco	Gel bianco opaco	Gel bianco opaco
pH	5,00	5,03	4,98

Non si notano tracce di separazione nè di abbassamento della viscosità.

ESEMPIO 3

	% p/p
Acqua	83,40
Alcol isopropilico	10,00
Nimesulide	3,00
Carbomer (CARBOPOL 1382)	1,40
Petrolato	1,00
Trietanolammina	0,60
Imidazolidinil urea	0,20
Metil, etil, propil parabeni	0,20
Tetrasodio EDTA	0,10

Caratteristiche chimico-fisiche	Alla preparazione	Dopo 45 gg a temp. ambiente	Dopo 45 gg a temp. = 40°C
Aspetto	Gel bianco opaco	Gel bianco opaco	Gel bianco opaco
pH	5,00	5,03	5,01

Non si notano tracce di separazione nè di abbassamento della viscosità.

ESEMPIO 4

Fase	Ingrediente	% p/p
Fase A	Acqua demineralizzata	q.b.
	Gliceril (8)OE	
	Caprilato/caprinato	2,00
	Imidazolidinil urea	0,20
	EDTA sale tetrasodico	0,10
Fase B	Carbomer (CARBOPOL 940)	1,00
Fase C	Mix parabeni	0,20
	Glicole dietilenico monoetiletere	15,00
	Nimesulide	--
Fase D	Acqua demineralizzata	10,00
	Trietanolammina	0,50

La formulazione è stata preparata alle quattro concentrazioni di

nimesulide del 2, 3, 4, 5% p/p, ciascuna delle concentrazioni in 3 differenti lotti da 5 kg l'uno.

ESEMPIO 5

	% p/p
Acqua	83,40
Glicol dietilenico monoetiletere	15,00
Nimesulide	3,00
Carbomer (CARBOPOL 940)	1,00
PEG-8 Gliceridi caprilici/caprinici	2,00
Trietanolammina	0,50
Imidazolidinil urea	0,20
Metil, etil, propil parabeni	0,20
Tetrasodio EDTA	0,10

Caratteristiche chimico-fisiche	Alla preparazione	Dopo 45 gg a temp. ambiente	Dopo 45 gg a temp. = 40°C
Aspetto	Gel bianco opaco	Gel bianco opaco	Gel bianco opaco
pH	5,20	5,18	5,21

Non si notano tracce di separazione nè di abbassamento della viscosità.

RIVENDICAZIONI

1. Formulazioni topiche di nimesulide in forma di sistemi gelificati comprendenti carbossivinilpolimero neutralizzato con soluzioni acquose di basi deboli o una poliacrilammide-isoparaffina e un solvente scelto dal gruppo comprendente alcol etilico, alcol isopropilico, dietilenglicole monoetiletere.

2. Formulazioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che l'alcol etilico e l'alcol isopropilico sono impiegati ad una concentrazione compresa tra 5% e 20% in peso.

3. Formulazioni secondo la rivendicazione 2, caratterizzate dal fatto che detta concentrazione è 10% in peso.

4. Formulazioni secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che il dietilenglicole monoetiletere è impiegato ad una concentrazione compresa tra 5% e 40%.

5. Formulazioni secondo la rivendicazione 4, caratterizzate dal fatto che detta concentrazione è 15%.

6. Formulazioni secondo le rivendicazioni 1-5, caratterizzate dal fatto che la base debole usata per la neutralizzazione del carbossivinilpolimero è trietanolammina o diisopropanolammina.

7. Formulazioni secondo le rivendicazioni 1-6, caratterizzate dal fatto che il principio attivo nimesulide viene disperso in un intervallo di concentrazione di 0,5-7% in peso.

8. Formulazioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti comprendenti additivi scelti tra emollienti, umettanti, promotori di assorbimento e preservanti.

9. Formulazioni secondo la rivendicazione 8, caratterizzate dal fatto che i preservanti sono imidazolidinil urea, parabeni ed EDTA.

10. Processo per la preparazione delle formulazioni delle rivendicazioni 1-3 che comprende:

- preparazione della fase dispersa contenente l'agente gelificante carbossivinilpolimero;
- aggiunta del solvente alcolico, dispersione del principio attivo nimesulide, aggiunta degli agenti conservanti e stabilizzanti;
- neutralizzazione della resina con la base prescelta.

11. Processo per la preparazione delle formulazioni delle rivendicazioni 4-5 che comprende:

- preparazione della fase acquosa contenente i conservanti idrosolubili ed il carbossivinilpolimero omogeneamente disperso;
- preparazione della fase contenente i conservanti (parabeni) in glicole dietilenico monoetiletere e dispersione del principio attivo. Aggiunta della fase costituita dagli esteri caprilici/caprinici e gliceril(8)OE;
- preparazione della dispersione, sospendendo la fase contenente il principio attivo nella fase acquosa contenente il carbossivinilpolimero;
- preparazione degli stabilizzanti opportunamente solubilizzati in fase acquosa;
- neutralizzazione della resina con la base prescelta.

Milano, 25 febbraio 1997

Il Mandatario
(Minoja Fabrizio)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.