

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	101989900094283
Data Deposito	13/12/1989
Data Pubblicazione	13/06/1991

Classifiche IPC

Titolo

PREPARAZIONI FARMACEUTICHE PER USO TOPICO A BASE DI LIPOSOMI DI EPARINA, EPARINOIDI E FRAZIONI, LMW EPARINA E VLMW EPARINA DOTATE, DI ELEVATO ASSORBIMENTO E CONTROLLATA CLEARANCE EPIDERMICA.

Descrizione dell'invenzione avente per titolo:

"Preparazioni farmaceutiche per uso topico a base di

liposomi di eparina, eparinoidi e frazioni, LMW epari-

na e VLMW eparina dotate di elevato assorbimento e

controllata clearance epidermica"

a nome : PULITZER ITALIANA s.r.l.

a : via Tiburtina 1004, 00156 Roma

Inventore designato : Margherita Bertone

RIASSUNTO

Oggetto della presente invenzione sono preparazioni

farmaceutiche a base di liposomi di eparina, eparinoidi

e frazioni, LMW eparina e VLMW eparina, formulate

secondo le note procedure della tecnica.

I principi attivi sopracitati vengono impiegati tal

quali o salificati con opportune basi organiche o inor-

ganiche. Particolarmente vantaggiosi sono i complessi

con sali ammonici quaternari.

Sono riportati alcuni esempi di preparazione.

Secondo la presente invenzione le formulazioni in li-

posomi sono caratterizzate dal fatto che aumentano lo

assorbimento percutaneo del farmaco, di per sè esiguo,

mentre ne limita la successiva distribuzione sistemica.

STATO DELL'ARTE

-Complessi di eparina con basi ammoniche quaternarie.

48659A89

PULITZER ITALIANA s.r.l.
(Inventore)

Nel brevetto US 804214 vengono presi in considerazione i complessi della sola eparina con ammonici quaternari e ne viene previsto esclusivamente l'uso orale e non l'uso topico, scopo principale della presente invenzione.

Anche il brevetto US 451035 si limita alla sola eparina prevedendone l'uso topico, ma non ne prevede l'incapsulamento in liposomi.

-Liposomi. In letteratura sono descritti liposomi per uso topico contenenti diversi principi attivi, come ad esempio: triamcinolone, triamcinolone acetone, 5-didro testosterone, progesterone, metotrexato, vari prodotti cosmetici, tuttavia non viene mai fatto riferimento alla eparina, eparinoidi e frazioni, LMW eparina e VLMW eparina, oggetto della presente invenzione.

DESCRIZIONE

I principi attivi impiegati nella presente invenzione sono: Eparina (10.000-18.000 D), Eparina a basso peso molecolare (LMW) (4.500-7.000 D), Eparina a bassissimo peso molecolare (VLMW) (2.000-4.000 D), Eparinoidi (8.000-12.000 D), Frazioni di eparinoidi (es. dermatansolfato, eparan solfato, condroitin solfato ecc.)

La concentrazione dei principi attivi è quella generalmente adottata nelle preparazioni topiche per questa classe di prodotti e cioè 0,5-2%.

PULITZER ITALIA S.p.A.
(Una Profiteria)

principio attivo, applicato in superficie, non riesce a penetrare nell'organo per raggiungere il punto bersaglio, oppure, dopo essere stato assorbito, il farmaco viene rapidamente captato dal sangue o dal sistema linfatico e distribuito in tutto il corpo. Nel caso della pelle i liposomi, per le loro proprietà lipofile, sono in grado di attraversare lo strato corneo, probabilmente agendo sui lipidi a doppio strato di tale tessuto. Inoltre, e questa azione non è meno importante della prima, diminuiscono la clearance epidermica del farmaco e ne prevengono la distribuzione sistemica, in quanto, per le loro dimensioni, non penetrano nei capillari sanguigni.

Da quanto sopra esposto si può concludere che i liposomi, come veicoli per la somministrazione topica, sono nettamente superiori alle formulazioni tradizionali in quanto queste ultime, anche se possono indurre un assorbimento del farmaco nell'epidermide, non sono certamente in grado di controllarne la permanenza nell'epidermide stessa e quindi assicurarne la necessaria concentrazione nel punto dove dovrà svolgere la sua azione.

Preparazione dei liposomi.

Si prepara una fase lipidica multilayer (MLV), costituita da fosfolipidi con l'aggiunta o meno di coleste-

PULITZER ITALIA S.p.A.
(Via dell'Industria)

Come stabilizzanti e neutralizzanti possono usate basi inorganiche (es. idrossidi alcalini, idrossido di ammonio), od organiche (es. mono-di-tri-etanolamina, diisopropilamina, dodecilamina, 2(etilesil)amina, morfina ecc.). In alcuni casi particolarmente vantaggiosi sono i complessi con sali ammonici quaternari.

Le indicazioni terapeutiche sono le seguenti: sindromi varicose, flebotrombosi e tromboflebiti, periflebiti superficiali, ulcere varicose, varicoflebiti post-operatorie, postumi di safenectomia, traumi e contusioni, infiltrati ed edemi localizzati, affezioni traumatiche degli apparati muscolo tendinei e capsulo-legamentosi.

E' noto che, per essere efficaci, i farmaci devono essere presenti nel punto dove debbono svolgere la loro azione in quantità sufficienti e per un congruo periodo di tempo. Con le somministrazioni orale e parenterale si affida al flusso sanguigno il compito di trasportare il farmaco e di conseguenza si ha una distribuzione generalizzata nei vari organi spesso a scapito della concentrazione necessaria nel punto di attacco.

Con la somministrazione topica parecchi organi (es. pelle, occhi, polmoni ecc.) sono direttamente accessibili e in tali casi sembrerebbe facilmente risolvibile il problema dell'organotropismo del farmaco.

Tuttavia si deve tenere presente che molto spesso il

PULITZER (U.S. Copyright)

Ca chelato(dietilentriamino pentaacetato trisodico
calcico o teilentriamino teraacetato disodi-
e calcico) dal a 8% in soluzione acquosa
al 20-25%.

Metodo 3: il metodo di sonicazione delle MLV può esse-
re applicato ma si deve tenere presente l'azione destrut-
tiva che gli ultrasuoni possono esercitare sia sui lipi-
di che sul principio attivo e che il preparato finale
può contenere ancora quantità apprezzabili di MLV.

L'esempio che segue illustra il procedimento della in-
venzione senza tuttavia limitarla.

ESEMPIO

Metodo 2: 4,5 mg di fosfatidilcolina, 0,5 mg di coleste-
rolo, 4 mg di potassio colato sono solubilizzati con
alcool metilico in un pallone; il solvente viene distil-
lato nel vuoto in evaporatore rotante in modo da otte-
nere un residuo sotto forma di sottile strato uniforme.

Operando in atmosfera inerte si pone il pallone a b.m.
a 37° e si aggiunge sotto continua agitazione 1 ml di
tampone fosfatico 10 mM-pH7,1 contenente 0,85% di NaCl
e mg 1,4 di complesso del principio attivo con cetil-
piridinio. Si mantiene in agitazione, sempre in atmosfera
di gas inerte, per 30' e la sospensione di micelle ot-
tenuta si dializza contro il tampone fosfatico sopraci-
tato. Con la rimozione del detergente si ha la forma-

PULITZER DE VIANA s.r.l.
(in esenzione)

rolo, che viene sospesa in una fase acquosa contenente i principi attivi e successivamente trasformata in liposomi monolayer (LUV o SUV) con metodi diversi: rimozione per dialisi di un detergente previamente aggiunto per facilitare la sospensione dei lipidi in mezzo acquoso (metodo 1); fusione indotta da ioni Ca + chelanti (metodo 2); sonicazione (metodo 3).

Metodo 1: ha fornito risultati soddisfacenti alle seguenti condizioni sperimentali:

Rapporto molare fosfatidi/steroli 9:1 6:4

Rapporto fase lipidica/farmaco 75:25 94:6

Tampone fosfatico di dialisi pH 7,1 forza ionica 0,6

Detergente: colato alcalino o n-alchil glucosidi

Rapporto molare lipidi/detergente 0,5/1

Temperatura di formazione 15-40° C

Tempo di formazione 5-60'

Con questo metodo è assai vantaggioso l'impiego dei complessi eparine, eparinoidi con sali ammonici quaternari, in quanto non vengono dializzati insieme al detergente.

Metodo 2: ha fornito buoni risultati e si sono ottenute

LUV con diametro di circa 10 micron.

Rapporto molare fosfatidi/steroli 1:1 10:1

Rapporto fase lipidica/farmaco 70:20 95:5

Temperatura critica 20-40° C

Tempo di formazione 10-180'

PULITZER ITALIANA S.R.L.
(Un) Prodotto

zione dei liposomi. Si centrifuga, il solido si sospen-
de in una soluzione di NaCl al 0,9% e si ripete l'opera-
zione di centrifugazione.

I liposomi ottenuti con i metodi sopradescritti, previa
determinazione del titolo in materia prima, sono impie-
gati quali componenti attivi di composizioni farmaceuti-
che per uso topico oggetto della presente invenzione.

E' prevista l'aggiunta, in dosi opportune, di antiossidan-
ti, ausiliari, eccipienti farmaceuticamente accettabili.

RVENDICAZIONI

-1. Liposomi caratterizzati dal fatto che contengono
principi attivi (eparina, eparinoidi e frazioni, LMW
eparina e VLMW eparina) in percentuali adatte alla pre-
parazione di forme farmaceutiche per uso topico e dal
fatto che sono unilamellari.

-2. Liposomi di cui al punto 1. ottenuti preparando una
fase lipidica multilayer (MLV), costituita da fosfoli-
pidi con l'aggiunta o meno di colesterolo, sospendendo-
la in opportuna fase acquosa contenente i principi atti-
vi e successivamente trasformandola in liposomi mono-
layer: (metodo 1) mediante rimozione per dialisi di un
detergente previamente aggiunto; (metodo 2) mediante
fusione indotta da ioni Ca + chelanti; (metodo 3) me-
diante sonicazione.

-3. Liposomi di cui ai punti 1. 2. contenenti i princi-

PULITZER ITALIANA S.p.A.
(R. 1.250.000)

zione dei liposomi. Si centrifuga, il solido si sospen-
de in una soluzione di NaCl al 0,9% e si ripete l'opera-
zione di centrifugazione.

I liposomi ottenuti con i metodi sopradescritti, previa
determinazione del titolo in materia prima, sono impie-
gati quali componenti attivi di composizioni farmaceuti-
che per uso topico oggetto della presente invenzione.

E' prevista l'aggiunta, in dosi opportune, di antiossidan-
ti, ausiliari, eccipienti farmaceuticamente accettabili.

RVENDICAZIONI

-1. Liposomi caratterizzati dal fatto che contengono
principi attivi (eparina, eparinoidi e frazioni, LMW
eparina e VLMW eparina) in percentuali adatte alla pre-
parazione di forme farmaceutiche per uso topico e dal
fatto che sono unilamellari.

-2. Liposomi di cui al punto 1. ottenuti preparando una
fase lipidica multilayer (MLV), costituita da fosfoli-
pidi con l'aggiunta o meno di colesterolo, sospendendo-
la in opportuna fase acquosa contenente i principi atti-
vi e successivamente trasformandola in liposomi mono-
layer: (metodo 1) mediante rimozione per dialisi di un
detergente previamente aggiunto; (metodo 2) mediante
fusione indotta da ioni Ca + chelanti; (metodo 3) me-
diante sonicazione.

-3. Liposomi di cui ai punti 1. 2. contenenti i princi-

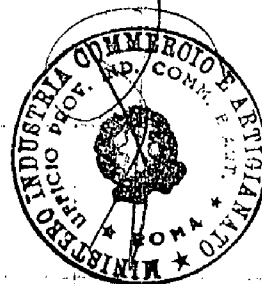
PULITZER ITALIANA S.p.A.
(Società per Azioni)

pi attivi tal quali o salificati con opportune basi organiche (es. mono-di-tri-etanolamina, diisopropilamina, dodecilamina, 2(etilesil)amina, morfolina ecc.) od inorganiche (es. idrossidi alcalini, idrossido di ammonio ecc.) oppure complessati con basi ammoniche quaternarie.

-4. Composizioni farmaceutiche, caratterizzate dal fatto che contengono, quali componenti attivi, i liposomi di cui ai punti 1.2.3., da impiegarsi per via topica e aventi le seguenti indicazioni terapeutiche: sindromi varicose, flebotrombosi e tromboflebiti, periflebiti superficiali, ulcere varicose, varicoflebiti post-operatorie, postumi di safenectomia, traumi e contusioni, infiltrati ed edemi localizzati, affezioni traumatiche degli apparati muscolo-tendinei e capsulo-legamentosi.

-5. Composizioni farmaceutiche di cui al punto 4. in cui sono impiegati in dosi opportune antiossidanti, ausiliari, eccipienti farmaceuticamente accettabili secondo le norme della tecnica moderna.

PULITZER ITALIANA S.p.A.
(Un. Procuratore)



PULITZER ITALIANA S.p.A.
(Un. Procuratore)