



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 29 245 T2** 2006.02.02

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 880 965 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 29 245.6**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 108 870.1**

(96) Europäischer Anmeldetag: **15.05.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.12.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **09.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/18** (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

MI971226 **26.05.1997** **IT**

(73) Patentinhaber:

**Pharcoterm S.p.A., Cusano Milanino,
Mailand/Milano, IT**

(74) Vertreter:

**Sternagel, Fleischer, Godemeyer & Partner,
Patentanwälte, 51429 Bergisch Gladbach**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

CH, CY, DE, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, PT

(72) Erfinder:

**Di Schiena, Michele Giuseppe, 20080 Cisliano (MI),
IT**

(54) Bezeichnung: **Nimesulid enthaltende, Topisch anwendbare Arzneipräparate**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen zur topischen Anwendung, die Nimesulid enthalten.

[0002] Die systemische pharmakologische Behandlung mit nicht steroidal, anti-inflammatorischen Medikamenten (NSAD) ist wertvoll bei der Therapie einer Vielzahl von Störungen, die durch Entzündungen, Ödeme und Schmerz gekennzeichnet sind, sowohl im menschlichen Bereich als auch im Veterinärbereich.

[0003] Diese Störungen befallen insbesondere die osteoartikulären, die venösen und die muskulären Systeme als auch die Sehnen, die Nerven, die Haut und die Schleimhäute.

[0004] Die systemische Therapie mit NSAD ist jedoch häufig verbunden mit unerwünschten, sogar bemerkenswert schwerwiegenden Nebenwirkungen, insbesondere in Bezug auf das gastrointestinale System, da es sich bei dem oralen Verabreichungsweg um den am häufigsten verwendeten handelt.

[0005] Um derartige unerwünschte Nebenwirkungen zu beseitigen oder signifikant zu verringern ist eine Therapie mit topischer Anwendung bevorzugt wann immer sie möglich ist, insbesondere bei lokalisierten Bereichen des menschlichen und tierischen Körpers, die leicht durch topisch anzuwendende pharmazeutische Formulierungen erreicht werden.

[0006] Beispiele dieser Pathologien stellen schmerzhafte und phlogistische Zustände rheumatischer oder traumatischer Natur der Gelenke, Muskeln, Sehnen und Bänder dar, ebenso wie Venenentzündungen, Lymphgefäßentzündungen, oberflächliche Lymphknotenentzündungen, Hautrötungen, phlogistische und schmerzhafte Zustände der Haut und Schleimhäute und ähnliche.

[0007] Nimesulid oder N-(4-Nitro-2-phenoxyphenyl)methansulfonamid stellt ein NSAD dar, welches seit einiger Zeit erfolgreich bei der Therapie eingesetzt wird und welches den weiteren Vorteil bietet, dass es auch Patienten verabreicht werden kann, die gegen Aspirin oder andere NSADs allergisch sind (Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 9. Auflage).

[0008] Nimesulid wird gegenwärtig auf oralem Weg in Kapseln, Tabletten und Sachets verwendet.

[0009] Ebenso wie die anderen NSADs ist auch Nimesulid mit unerwünschten Nebenwirkungen in Bezug auf das gastrointestinale System verbunden; darüber hinaus muss es im Fall älterer Patienten, bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und bei

Patienten, die einen Beruf ausüben, bei dem sie schnelle Reflexe benötigen, mit Vorsicht verwendet werden, da das Medikament eine Sedierung bewirken kann.

[0010] Daher wäre die Verwendung topisch anzuwendender Formulierungen, die bei speziellen pathologischen Zuständen geeignet sind, ebenfalls nützlich bei der Verabreichung von Nimesulid.

[0011] Bis heute sind jedoch noch keine derartigen Formulierungen zur topischen Anwendung kommerziell erhältlich, da Nimesulid ihnen eine intensive gelbe Farbe verleiht, die besonders offensichtlich ist nach der Aufbringung des Medikamentes auf die Haut, aus der merklich gelbe Flecken resultieren, wodurch die Willfährigkeit des Patienten beeinflusst wird, die bei derartigen pharmazeutischen Formulierungen eine sehr wichtige Voraussetzung darstellt.

[0012] Die Europäische Patentanmeldung EP 782 855 und die Internationale Patentanmeldung WO 96/11002 beschreiben topisch anzuwendende Formulierungen von Nimesulid, das in Acrylsäurepolymeren dispergiert ist. Die erforderliche Viskosität wird erhalten durch die Zugabe einer Base zu dem sauren Polymer, aber diese Dokumente berichten immer noch von einer leicht gelben Farbe dieser topisch anzuwendenden Zubereitungen.

[0013] Es wurde nun überraschenderweise herausgefunden, dass das schwerwiegende Problem der intensiven Färbung der Formulierung und der derart behandelten Haut überwunden werden kann durch Formulierung von topisch anzuwendenden pharmazeutischen Zubereitungen, die Nimesulid zusammen mit einem speziellen Polymerträgerstoff enthalten, der weit verbreitet in Kosmetika verwendet wird, leicht zugänglich ist, und sowohl billig als auch aus toxikologischer Sicht in hohem Maße sicher ist.

[0014] Bei diesem eigentümlichen Polymerträgerstoff handelt es sich um ein Natriumacrylatecopolymer, das mittels eines Emulgators in Öl und Wasser dispergiert ist.

[0015] Bei dem Emulgator handelt es sich vorzugsweise um einen Polyether wie PPG-1 Trideceth-6.

[0016] Die prozentuale Zusammensetzung des Polymerträgerstoffs beträgt: 40-60% Polymer, 30-40% Öl, 5-9% Emulgator, 6-10% Wasser.

[0017] Die topisch anzuwendenden pharmazeutischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung enthalten den Polymerträgerstoff in Konzentrationen im Bereich von 0,5% bis 10%, vorzugsweise von 1 % bis 5%, entsprechend der gewünschten Formulierung.

[0018] Nimesulid als solches oder in Form seines Salzes (mit physiologisch akzeptablen organischen oder anorganischen Basen) liegt in den pharmazeutischen Zubereitungen zur topischen Anwendung der vorliegenden Erfindung in Konzentrationen von 0,1% bis 5%, vorzugsweise von 0,5% bis 3,5% vor.

[0019] Die pharmazeutischen Formulierungen zur topischen Anwendung der Erfindung können gemäß Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann auf dem Gebiet wohl bekannt sind; Dank der charakteristischen Merkmale des Polymerträgerstoffs ist es möglich, ausschließlich bei Raumtemperatur zu arbeiten, was von immenser Bedeutung für die Stabilität von Nimesulid ist.

[0020] Ein besonders bevorzugtes Verfahren besteht darin, Nimesulid, vorzugsweise in feinst zerkleinerter Form, in einem Öl, zum Beispiel Squalan, zu dispergieren, dann zunächst den Polymerträgerstoff und anschließend, nach gründlicher Dispersion, die wässrige Phase zuzugeben, die die Stabilisatoren und die optionalen Konservierungsmittel enthält, wobei gerührt wird, bis eine stabile Emulsion erhalten wird.

[0021] Andere Arzneimittelträgerstoffe und/oder sich therapeutisch ergänzende Substanzen können ebenfalls zugegeben werden, wobei die einzige Einschränkung in ihrer chemisch-physikalischen und therapeutischen Kompatibilität besteht.

[0022] Bei den topisch anzuwendenden pharmazeutischen Zubereitungen der Erfindung liegen eine wässrige Phase und eine ölige Phase vor, die zur Stabilisierung geeignet emulgiert sind; Beispiele dieser Formulierungen stellen dicke Emulsionen (Cremes), gemischte Emulsionen, flüssige Emulsionen, klare Emulsionen etc. dar.

[0023] Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Erfindung weiter.

BEISPIEL 1 – CREME

Aktiver Bestandteil: 3,00 g feinst zerkleinertes Nimesulid

[0024] Arzneimittelträgerstoffe: 78,60 g gereinigtes Wasser WAS; 15,00 g Squalan (eudermales Öl); 2,50 g Polymerträgerstoff; 0,50 g Lavendel OE; 0,40 g Polyhexanide, 2-Phenoxyethanol, Parabene (Konservierungsmittel).

[0025] Das feinst zerkleinerte Nimesulid wird in Squalan dispergiert, der Polymerträgerstoff und das Lavendel OE werden zugefügt, wobei gründlich bei Raumtemperatur gemischt wird. Das das gelöste Konservierungsmittel enthaltende Wasser wird unter Rühren zugegeben. Das Rühren wird für 5 Minuten

kräftig fortgeführt, anschließend bei einer mittleren Geschwindigkeit für weitere 60 Minuten. Das Rühren wird beendet und die Zubereitung wird für mindestens 10 Stunden stehen gelassen und anschließend für 30 Minuten langsam gemischt. Die Creme wird, zum Beispiel in Tuben, abgefüllt.

[0026] Tägliche Dosierung: wiederholte tägliche Verabreichungen auf dem zu behandelnden Bereich, Einziehen der Creme mit einer sanften Massage. Die zu verwendende Menge hängt von der zu behandelnden Fläche ab. Die Haut ist nach der Behandlung nicht gelb gefleckt.

[0027] Chemisch-physikalische Kennwerte des verwendeten Polymerträgerstoffs:

INCI Name: Natriumacrylatecopolymer Mineralöl PPG-1 Trideceth-6; Aussehen bei 20°C: flüssige Dispersion; pH stq.: 6,0 – 8,0; Aktiver Bestandteil: 47,5 – 52,5%; Brookfield Viskosität (2% Lösung in Wasser): 20 000 – 40 000 cPs; Durchschnittliche Zusammensetzung: 50% Natriumacrylatecopolymer, 35% Mineralöl, 7% PPG-1 Trideceth-6, 8% Wasser; akute Toxizität: DL₅₀ (oral, bei Ratten) > 2000 mg/kg.

BEISPIEL 2 – FLÜSSIGE CREME

[0028] Das Verfahren aus Beispiel 1 wird wiederholt, wobei der Gehalt an Polymerträgerstoff auf 1,00 g verringert wird.

[0029] Diese flüssige Creme kann wie in Beispiel 1 verwendet werden und ist insbesondere nützlich bei der symptomatischen Behandlung von Verbrennungen ganzer Haut.

BEISPIEL 3 – FLÜSSIGE SPRAYCREME

[0030] Die Formulierung aus Beispiel 2 kann zur Spühverabreichung in geeignete Gasspender abgefüllt werden. Dies ist besonders praktisch beim Sport.

BEISPIEL 4 – CREME FÜR ZAHNFLEISCH

Aktiver Bestandteil: 3,00 g feinst zerkleinertes Nimesulid

[0031] Arzneimittelträgerstoffe: 78,40 g steriles, entionisiertes Wasser; 10,00 g 70% Sorbitol (Benetzungsmittel), 5,00 g Squalan (eudermales Öl), 2,50 g Polymerträgerstoff (wie in Beispiel 1); 0,50 g Geschmacksstoffe; 0,40 g Polyhexanide, 2-Phenoxyethanol, Parabene (Konservierungsmittel); 0,10 g Kalium-EDTA (Konservierungsmittel); 0,10 g Kaliumacesulfam (Süßstoff).

[0032] Das feinst verteilte Nimesulid wird in Squalan dispergiert, der Polymerträgerstoff aus Beispiel 1 und der Geschmacksstoff werden zugefügt und gründlich gemischt. Die Konservierungsmittel, Sorbitol und der

Süßstoff, in Wasser gelöst, werden zugegeben, für 5 Minuten kräftig gerührt, anschließend bei einer mittleren Geschwindigkeit für weitere 2 Stunden. Die Zubereitung wird für mindestens 24 Stunden stehen gelassen und anschließend für 30 Minuten langsam gemischt.

[0033] Verwendung und tägliche Dosis: Einmassieren des entzündeten Zahnfleisches und/oder des schmerzenden Bereichs mit etwa 0,5 – 1 cm der Creme für mindestens 2 – 3 Minuten; Entfernen der überschüssigen Creme, ohne zu waschen.

BEISPIEL 5

[0034] Die Vorgehensweisen der Beispiele 1, 2, 3 und 4 werden unter Verwendung eines Polymerträgerstoffs mit den folgenden chemisch-physikalischen Kennwerten wiederholt: INCI Name Polyquaternium 37 Paraffinum Liquidum PPG-1 Trideceth-6; Aussehen: weißliche Flüssigkeit; 48 – 52% aktiver Bestandteil; pH stq. 3,2 – 4,8; Brookfield Viskosität (2% Lösung in Wasser) 20 000 – 40 000 cPs; Durchschnittliche Zusammensetzung 50,0% Polyquaternium 37, 35,0% Paraffinum liquidum, 7,0% PPG-1 Trideceth-6, 8,0% Wasser; akute orale Toxizität (Ratte) 5000 mg/kg.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Rezepturen zur lokalen Anwendung, die Nimesulid und einen Polymerträgerstoff enthalten, welcher aus Natriumacrylatecopolymer besteht, das mit einem Emulgator in Öl und Wasser dispergiert ist.

2. Pharmazeutische Rezepturen zur lokalen Anwendung gemäß Anspruch 1, wobei der Polymerträgerstoff folgende durchschnittliche Zusammensetzung aufweist: 40-60% Acrylatecopolymer, 30-40% Öl, 5-9% Emulgator, 6-10% Wasser.

3. Pharmazeutische Rezepturen zur lokalen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, wobei der Emulgator ein Polyether ist.

4. Pharmazeutische Rezepturen zur lokalen Anwendung gemäß Anspruch 3, wobei der Polyether PPG-1 Trideceth-6 ist.

5. Pharmazeutische Rezepturen zur lokalen Anwendung gemäß einem beliebigen der vorausgegangenen Ansprüche, die Nimesulid in einer Konzentration von 0,1% bis 5% enthalten.

6. Pharmazeutische Rezepturen zur lokalen Anwendung gemäß einem beliebigen der vorausgegangenen Ansprüche, die den Polymerträgerstoff in Konzentrationen von 0,5% bis 10% enthalten.

7. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Rezeptur zur lokalen Anwendung gemäß einem beliebigen der Ansprüche von 1 bis 6, das die Mischung von Nimesulid und dem Polymerträgerstoff bei Raumtemperatur umfasst.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, wobei Nimesulid zunächst in Öl dispergiert und dann der Polymerträgerstoff hinzugefügt und zum Schluss die wässrige Phase, die die Stabilisatoren enthält, zur Mischung gegeben werden.

9. Pharmazeutische Rezepturen zur lokalen Anwendung gemäß Anspruch 1 in Form einer flüssigen Spraycreme, die 3g Nimesulid, 15g Squalan, 1 g Polymerträgerstoff, Konservierungsmittel und Wasser aufgefüllt auf 100 g enthält, und wobei der Polymerträgerstoff die folgende durchschnittliche Zusammensetzung aufweist: 50% Natriumacrylatecopolymer, 35% Mineralöl, 7% PPG-1 Trideceth-6 und 8% Wasser.

10. Pharmazeutische Rezepturen zur lokalen Anwendung gemäß Anspruch 1 in Form einer Creme für Zahnfleisch, die 3g Nimesulid, 10g 70%iges Sorbitol, 5g Squalan, 2,50g Polymerträgerstoff, Konservierungsmittel und Wasser aufgefüllt auf 100g enthalten, und wobei der Polymerträgerstoff folgende durchschnittliche Zusammensetzung aufweist: 50% Natriumacrylatecopolymer, 35% Mineralöl, 7% PPG-1 Trideceth-6 und 8% Wasser.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen