



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900586343
Data Deposito	01/04/1997
Data Pubblicazione	01/10/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

NIMESULIDE SALE DI COLINA, METODO DI PREPARAZIONE E COMPOSIZIONI
FARMACEUTICHE CHE LO CONTENGONO

Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

1 APR. 1997

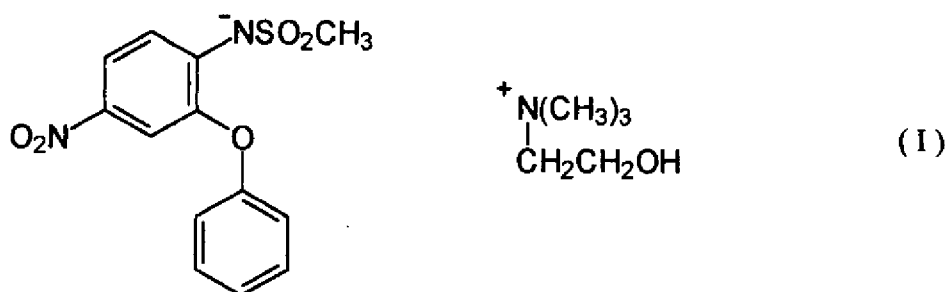
"NIMESULIDE SALE DI COLINA, METODO DI PREPARAZIONE E
COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CHE LO CONTENGONO"

MI 97 A 0751

a nome: DI SCHIENA MICHELE GIUSEPPE

via Garibaldi, 17 20080 Cisliano (MI)

L'invenzione si riferisce al sale della nimesulide con la colina, ovvero al sale della N-(4-nitro-2-fenossifenil)metansulfonamide di (2-idrossietil)-trimetilammonio, di formula (I)



a un metodo per la sua preparazione, a composizioni farmaceutiche che lo contengono e a dei metodi per il suo uso in terapia umana e veterinaria, come principio attivo ad azione antinfiammatoria, antiedemigena, analgesica, antipiretica.

In particolare l'invenzione si riferisce alle composizioni farmaceutiche idrosolubili e più in particolare alle composizioni farmaceutiche idrosolubili per la somministrazione parenterale di nimesulide.

La nimesulide è un noto farmaco antinfiammatorio, antiedemigeno, analgesico, antipiretico, descritto ad esempio in The Merck Index 12th edition, che si

From Michele Di Schiena

Michele Giuseppe Di Schiena

differenzia dai più comuni antinfiammatori non steroidei (FANS) per la struttura di sulfoanilide che gli conferisce il carattere acido.

Particolarmente rilevante è il fatto che la nimesulide può essere somministrata ai pazienti con ipersensibilità allergica alla aspirina o agli altri FANS (Goodman & Gilman's, *THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS*, 9th ed.).

Il farmaco è usualmente impiegato in forme farmaceutiche solide in quanto la sua solubilità in acqua è marcatamente bassa (circa 0,01 mg/ml).

Questa caratteristica preclude l'impiego di quelle forme farmaceutiche idrosolubili dove è richiesto una elevata concentrazione di nimesulide, talune anche terapeuticamente importanti come le forme iniettabili, altre terapeuticamente utili come ad esempio le gocce, gli sciroppi, le lozioni ecc.

Per ovviare alla scarsa solubilità in acqua della nimesulide sono noti metodi che comportano generalmente la formazione di sali o di complessi; ad esempio il sale di sodio migliora parzialmente la solubilità in acqua della nimesulide che risulta comunque bassa, inferiore a 10 mg/ml; inoltre le soluzioni acquose del sale sodico hanno una elevata reazione alcalina, scarsamente fisiologica.

I brevetti WO 91/17774 e 94/02177 descrivono complessi di nimesulide con ciclodestrine; questi complessi manifestano però solo un modesto incremento della solubilità in acqua della nimesulide (circa 0,05 mg/ml) che, in pratica, non comporta sostanziali vantaggi per l'ottenimento delle formulazioni precedentemente citate dove è richiesta una elevata solubilità in acqua della nimesulide.

Il brevetto WO 95/34533 descrive il sale di L-lisina della nimesulide, ma anche per questo sale la solubilità in acqua non è superiore a 10 mg/ml; infatti per

Dr. Ivan Michel
Dr. Giuseppe Michel

ottenere questo valore di solubilità è prevista l'aggiunta di L-arginina in un rapporto particolarmente elevato, precisamente nel rapporto di 1:1.

È noto però che il gruppo amminico primario presente negli amminoacidi L-lisina e L-arginina, ed in particolare, il gruppo amminico secondario presente nella L-arginina, sono potenziali precursori di nitrosamine, sostanze queste riconosciute essere cancerogene (P. Vollhardt, *CHIMICA ORGANICA*, pp.968-970, ed. Zanichelli, 1990).

È stato ora trovato, e costituisce oggetto della presente invenzione, che il sale di colina della nimesulide supera i problemi della tecnica nota descritti in precedenza. Infatti il composto dell'invenzione possiede sorprendenti e peculiari proprietà chimico-fisiche e farmacologiche, come ad esempio la elevata solubilità in acqua fino al 50% p/v a temperatura ambiente, pH fisiologicamente compatibile e stabilità delle soluzioni acquose, elevata biodisponibilità; la colina inoltre, in quanto composto fisiologico, non comporta alcun problema di tossicità sistemica o locale; inoltre la sua concentrazione nelle composizioni farmaceutiche della presente invenzione è largamente inferiore alla posologia nota.

Il sale della presente invenzione può essere somministrato sotto forma di formulazioni farmaceutiche convenzionali, e particolarmente in quelle che richiedono una elevata solubilità in acqua della nimesulide, come ad esempio le forme iniettabili, le gocce, gli sciroppi, i granulati per uso estemporaneo, le forme effervescenti, le lozioni, i gel per l'impiego topico, le lavande vaginali e uretrali, i collutori, i colliri, le forme spray, le forme a rilascio modificato, le forme per la somministrazione attraverso la pelle di farmaci ad azione

Müller Feiglh. Dr. Schauer
Franz Müller Dr. Schauer

sistemica (Transdermal Drug Delivery TDD e Transdermal Therapeutic Systems TTS) ecc.

I settori terapeutici che maggiormente si avvalgono del composto dell'invenzione sono ad esempio la medicina interna, traumatologia, flebologia, odontostomatologia, otorinolaringoiatria, oculistica, urologia, ginecologia, proctologia, dermatologia.

Allo scopo di incrementare la stabilità chimica nel tempo delle soluzioni acquose del sale della presente invenzione, può essere utile l'impiego di composti, fisiologicamente compatibili, in grado di aumentare la concentrazione di ioni ossidrile senza modificare il pH della soluzione acquosa.

Questo sorprendente risultato costituisce un'ulteriore oggetto della presente invenzione.

Ad esempio è possibile ottenere una marcata stabilità chimica nel tempo, di una soluzione acquosa di sale di colina della nimesulide alla concentrazione di 10 mg/ml fino a 500 mg/ml, aggiungendo sodio carbonato, in un intervallo di concentrazione compreso tra 2 mg/ml e 80 mg/ml; una concentrazione preferita di sodio carbonato è compresa tra 3 mg/ml e 20 mg/ml; più ancora la concentrazione preferita di sodio carbonato è di 10 mg/ml

La posologia del composto della presente invenzione dipende dalla via di somministrazione, dalla forma farmaceutica impiegata, dalla gravità della patologia da curare, dall'età del paziente. La dose parenterale può variare ad esempio da 20 a 300 mg/die; la dose orale può variare da 10 a 400 mg/die; la dose rettale può variare da 50 a 500 mg/die; per la via topica la posologia

From Michelle D. Scaring

Michele Sympke D. Scaring

dipende dal tipo di formulato utilizzato, dalla estensione e dal tipo di area da trattare, dalla patologia da curare.

Ad esempio, nel caso di un gel topico, la posologia può essere di 50 mg/applicazione; nel caso di un collutorio la posologia può essere di 30 mg/applicazione.

Il metodo di preparazione del composto dell'invenzione si avvale di procedure note per la preparazione di composti salini.

Ad esempio, rapporti equimolecolari di nimesulide e colina idrossido vengono fatti reagire direttamente e preferibilmente in acqua o in un opportuno solvente organico, anidro o variamente idratato, ad esempio etanolo; la temperatura di reazione non è critica potendo essere compresa in un ampio intervallo; una temperatura opportuna è quella compresa nell'intervallo tra 15°C e 80°C.

L'isolamento del sale è fatto utilizzando procedure note, come ad esempio la liofilizzazione, la cristallizzazione, la evaporazione, la precipitazione con solventi opportuni ecc.

In un aspetto particolarmente preferito dell'invenzione, la nimesulide viene fatta reagire con colina idrossido in eccesso rispetto allo stechiometrico, impiegando come solvente di reazione acqua.

In queste condizioni la nimesulide è completamente salificata.

Dopo evaporazione dell'acqua, il residuo viene trattato con etanolo 95%, ottenendo così la cristallizzazione del sale desiderato con elevata purezza in quanto l'eccesso di colina e i prodotti di degradazione della colina e della nimesulide rimangono in soluzione, quindi vengono completamente eliminati.

From Michele Di Schiavo

Michele Di Schiavo

Michele Di Schiavo

Michele Di Schiavo

L'invenzione viene ulteriormente illustrata dai seguenti esempi.

ESEMPIO 1

Preparazione di nimesulide sale di colina

Nimesulide 61,6 g (0,2 moli) si sospendono in 250 ml di acqua e sotto agitazione a 20°C, si aggiunge colina idrossido 35% p/p in acqua, 76,05 g (0,22 moli), si ottiene una completa soluzione rosso-arancio.

Si lascia in agitazione per 60 minuti quindi si filtra su carta.

La soluzione limpida viene evaporata in evaporatore rotante a pressione ridotta in bagno a 60°C.

Il solido residuo viene sciolto completamente in 100 ml etanolo 95% a 80°C e la soluzione risultante è lasciata cristallizzare dapprima a temperatura ambiente poi a 0°C per 10 ore.

Si isola il solido cristallino filtrandolo alla pompa, lavando con etanolo 25 ml per 4 volte; si essicca sotto vuoto a 60°C.

Si ottengono 75,5 g (91,7% del teorico) di nimesulide sale di colina come solido cristallino giallo-arancio.

NMR: conforme alla struttura assegnata.

ESEMPIO 2

Preparazione parenterale estemporanea

Flaconcino: nimesulide sale di colina 66,7 mg (pari a 50 mg di nimesulide).

From Muelc Di Scherer

Michel Giuseppe Di Scherer

Fiala solvente: acqua distillata per iniezioni q.b.a 1 ml.

Uso: con le usuali procedure disciogliere il contenuto del flaconcino con il contenuto della fiala solvente e iniettare.

Indicazioni: affezioni infiammatorie, dolorose e febbrili.

ESEMPIO 3

Preparazione parenterale in fiala

Una fiala contiene: nimesulide sale di colina 133,4 mg (pari a 100 mg di nimesulide), sodio carbonato 10 mg, acqua distillata per iniezioni q.b.a 1 ml.

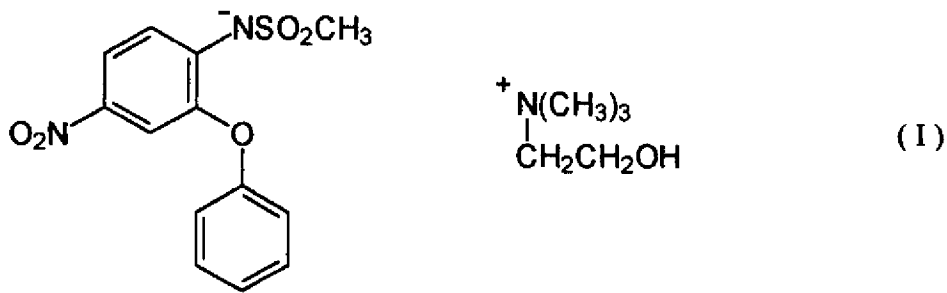
Uso: con le usuali procedure iniettare il contenuto della fiala.

Indicazioni: affezioni infiammatorie, dolorose e febbrili.

Mucche Spytts M. Fabricer Ivan Michello Di Schiencup

RIVENDICAZIONI

1. Composto di formula (I)



2. Procedimento per la preparazione del composto della rivendicazione 1. caratterizzato dal fatto che la N-(4-nitro-2-fenossifenil)metansulfonamide è fatta reagire con il (2-idrossietil)-trimetilammonio idrossido in acqua o in etanolo e che dopo evaporazione di detto solvente si ricristallizza il sale ottenuto.
3. Procedimento secondo la rivendicazione 2. caratterizzato dal fatto che il (2-idrossietil)-trimetilammonio idrossido è in eccesso molare rispetto alla N-(4-nitro-2-fenossifenil)metansulfonamide.
4. Procedimento secondo le rivendicazioni 2. - 3. caratterizzato dal fatto che il solvente di reazione è acqua.
5. Procedimento secondo le rivendicazioni 3. - 4. caratterizzato dal fatto che il sale viene ricristallizzato in etanolo.
6. Soluzione acquosa contenente il composto di formula (I).
7. Soluzione secondo la rivendicazione 6. contenente un composto, fisiologicamente compatibile, in grado di aumentare la concentrazione di ioni ossidrilici senza modificare il pH della soluzione acquosa.

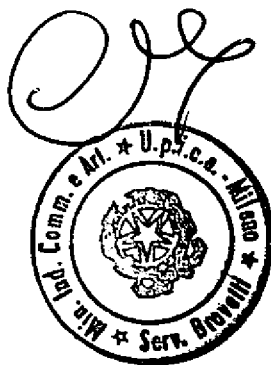
Tron Mille di S. Lucia
Mille Prof. M. F. F. F.

8. Soluzione secondo la rivendicazione 7. caratterizzata dal fatto che il composto, fisiologicamente compatibile, è carbonato di sodio, carbonato di potassio, carbonato di litio.
9. Soluzione secondo la rivendicazione 7. - 8. caratterizzata dal fatto che il composto fisiologicamente compatibile è sodio carbonato.
10. Soluzione secondo la rivendicazione 9. in cui la concentrazione di sodio carbonato è compresa tra 2 mg/ml e 80 mg/ml.
11. Soluzione secondo la rivendicazione 9. in cui la concentrazione di sodio carbonato è di 10 mg/ml.
12. Uso del composto della rivendicazione 1. in qualità di agente terapeutico.
13. Uso del composto della rivendicazione 1. per la fabbricazione di un medicamento ad attività antinfiammatoria, antiedemigena, analgesica, antipiretica.
14. Composizioni farmaceutiche contenenti il composto della rivendicazione 1.
15. Soluzione secondo le rivendicazioni 6. - 7. - 8. - 9. - 10. - 11. per la fabbricazione di un formulato farmaceutico.
16. Formulato farmaceutico secondo la rivendicazione 15. per la somministrazione parenterale.
17. Formulato farmaceutico secondo la rivendicazione 15. per la somministrazione orale.
18. Formulato farmaceutico secondo la rivendicazione 15. per la somministrazione rettale.
19. Formulato farmaceutico secondo la rivendicazione 15. per la somministrazione topica.

From Michelle D. Schreyer
Michelle Pappafalco

20. Formulato farmaceutico secondo la rivendicazione 15. per la somministrazione transdermica.

Juan Medele Di Silveira



Michel Joseph H. Lehmann