(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 561 813**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2010** **E 10174934 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015** **EP 2292218**

(54) Título: **Aplicación tópica de nimesulida y tiocolchicósido**

(30) Prioridad:

02.09.2009 TR 200906775

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2016

(73) Titular/es:

SANOVEL ILAÇ SANAYI VE TICARET ANONIM SIRKETI (100.0%)
Istinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sariyer/Istanbul, TR

(72) Inventor/es:

CAKIR, FATIH;
TURKYILMAZ, ALI;
CIFTER, ÜMIT y
ONER, LEVENT

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 561 813 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aplicación tópica de nimesulida y tiocolchicósido

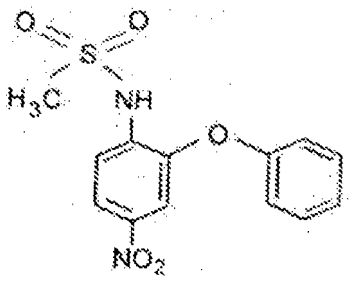
Campo de la invención

La presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas novedosas de nimesulida, y tiocolchicósido, con actividades antiinflamatorias, analgésicas, y miorrelajantes.

La presente invención se refiere más particularmente a combinaciones farmacéuticas de nimesulida y tiocolchicósido, en forma de gel, ungüento, crema, aerosol, o loción administrados por vía tópica con actividades antiinflamatorias, analgésicas, y miorrelajantes. La tasa de penetración percutánea de dicha combinación se potencia con los auxiliares que contiene.

Antecedentes de la invención

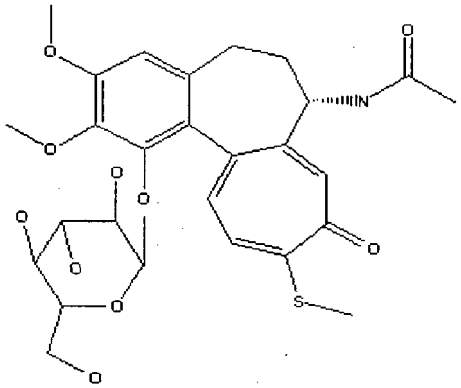
La nimesulida es una molécula antiinflamatoria no esteroidea (AINE) con estructura química ilustrada en la siguiente Fórmula 1.



Fórmula 1

La nimesulida inhibe selectivamente la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2). Presenta efectos antipiréticos, analgésicos, y antiinflamatorios. Se utiliza en osteoartritis y enfermedades reumáticas extraarticulares, inflamaciones postraumáticas y postoperatorias, síntomas dolorosos, fiebre alta, y dismenorrea.

El tiocolchicósido es un miorrelajante, con la siguiente estructura ilustrada en la Fórmula 2.



Fórmula 2

El tiocolchicósido es un derivado semisintético de azufre, obtenido a partir de colchicósido, un glicósido natural que se encuentra en Anatolian Colchicum Autumnale (*Autumn crocuses*). Este relajante muscular con glicósido natural posee efectos antiinflamatorios, analgésicos. El tiocolchicósido produce el efecto miorrelajante mediante la activación de los receptores de GABA y de glicina a nivel espinal.

Se observan efectos glicinomiméticos de tiocolchicósido en el sistema nervioso en diversos niveles. No presenta efectos curarizantes. No causa parálisis de la placa motora, y no se hallaron problemas relacionados con la inhalación. Tampoco presenta efectos en el sistema cardiovascular.

Los relajantes musculares reducen asimismo el tono muscular y se utilizan en el tratamiento de espasmos y contracturas musculares. El espasmo muscular es uno de los principales factores responsables de dolores crónicos; además de patologías ortopédicas degenerativas e inflamatorias reumáticas, también definen diversas patologías

del aparato locomotor; cuando afectan a las articulaciones, no solo causan dolor, sino que producen rigidez que reduce la movilidad y la flexibilidad de las articulaciones en la zona afectada.

Las contracturas musculares también caracterizan diversas patologías del aparato locomotor, y son una de las principales causas que se consideran responsables de la persistencia del dolor asociado con este tipo de patologías.

Los relajantes musculares se utilizan en daños de los sistemas musculoesquelético y neuromuscular. Existen dos tipos principales de relajantes musculares: relajantes musculares de acción central y relajantes musculares de acción directa.

Los relajantes musculares de acción central actúan normalmente en el sistema nervioso central (SNC) de manera selectiva y se utilizan principalmente para aliviar los espasmos musculares dolorosos y las distensiones que se producen durante los daños en los sistemas musculoesquelético y neuromuscular. Sus mecanismos de acción se asocian con las causas de las actividades supresoras del SNC.

Por consiguiente, los relajantes musculares y las moléculas antiespasmódicas constituyen un tema en cuestión que aún es clínicamente significativo.

Recientemente, se ha informado que la actividad de tiocolchicósido se basa en su capacidad de interacción con receptores de glicina sensibles a estricnina, y por lo tanto se han introducido compuestos con actividades glicinomiméticas para su uso en campos reumatológico-ortopédicos como relajantes musculares.

Los relajantes musculares se utilizan solos o con analgésicos habituales para el tratamiento del dolor. De hecho, una combinación farmacéutica puede proporcionar resultados complejos e impredecibles; pero hasta la fecha, nunca se ha utilizado nimesulida con tiocolchicósido en una combinación farmacéutica para tratar enfermedades inflamatorias, dolorosas, y del sistema musculoesquelético.

La investigación de la literatura de patentes puede dar lugar a diversas patentes, relacionadas con la nimesulida y el tiocolchicósido.

Por ejemplo, la patente EP0782855B1 (Helsinn Healthcare SA) desvela un agente antiinflamatorio para uso externo, que contiene nimesulida como principio activo, con una base. En este caso, se obtiene una preparación farmacéutica mezclando 0,1 a 5 % en peso de nimesulida en una base de gel crema que comprende 0,2 a 3 % en peso de un polímero hidrófilo, 2 a 20 % en peso de una sustancia aceitosa, 0,5 a 7 % en peso de un agente tensioactivo no iónico, 0,01 a 5 % en peso de una sustancia básica, y 50 a 90 % en peso de agua.

El documento WO 2007/129162 A2 desvela formulaciones para su uso transdérmico que comprenden colchicina y un compuesto que presenta actividad farmacológica, tal como ibuprofeno. Se ha informado que la penetración a través del nivel subcutáneo se mejora por la supuesta sinergia entre la colchicina y emulgel.

La patente EP0853476B1 (Errekappa Euroterapici SpA) desvela una preparación farmacéutica que contiene como principio activo nimesulida o uno de sus derivados activos, **caracterizada porque** la base de la preparación contiene un fosfolípido y al menos una sustancia con reacción ácida, específicamente un ácido.

La patente FR 2 725 134 B1 desvela una combinación farmacéutica novedosa que contiene ibuprofeno o su sal farmacéuticamente aceptable y tiocolchicósido o su sal farmacéuticamente aceptable en una proporción que oscila de 1:50 a 1:200.

Según esta invención, dicha combinación farmacéutica resulta útil en el tratamiento de síndromes musculares dolorosos y más específicamente en el tratamiento del lumbago.

La patente EP 0 837 684 B1 desvela composiciones farmacéuticas que contienen, en forma sólida, una sal de diclofenaco y tiocolchicósido, combinados con al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, para su uso en terapia. Según esta invención, el fármaco relajante muscular utilizado en combinación con flurbiprofeno es metocarbamol y la presente combinación se utiliza particularmente en el tratamiento de la gripe y síntomas del resfriado común que implican dolor de garganta.

No se han realizado composiciones farmacéuticas o formas de dosificación producidas hasta la fecha que contengan la combinación de tiocolchicósido y nimesulida. Incluso si se han utilizado conjuntamente relajantes musculares y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, este hecho requiere que los pacientes lleven más de un fármaco y provoca dificultades relacionadas con la formulación.

Uno de los inconvenientes debido a la nimesulida, como uno de los principios activos utilizados, es la penetración percutánea inferior resultante, que requiere periodos relativamente prolongados tras su administración. Particularmente, en trastornos agudos, surge la necesidad de potenciar el índice de absorción en el sitio de administración. Incluso si no existe problema alguno asociado con la absorción de tiocolchicósido, que es el otro principio activo utilizado en la formulación, el requisito es obvio para aumentar el índice de absorción, en particular durante situaciones graves.

Pese a que se conoce el uso de agentes tensioactivos y excipientes que proporcionan penetración percutánea para eliminar el problema mencionado, en particular, los potenciadores de la penetración percutánea producen irritaciones en el sitio primario de administración.

Los productos disponibles comercialmente que contienen tiocolchicósido forman manchas amarillas en el sitio de administración. Los productos disponibles comercialmente que contienen nimesulida forman de manera similar manchas en la piel. Estos hechos se deben a las características estructurales de ambos principios activos. Las dos sustancias son de color amarillo y los productos en los que se presentan estos agentes activos causan formaciones de color estéticamente no deseadas tras su administración.

Como consecuencia, los inconvenientes previamente mencionados requieren una innovación en la materia de las combinaciones farmacéuticas con actividades antiinflamatorias, analgésicas y miorrelajantes.

Objeto y breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a una nimesulida y a un tiocolchicósido de fácil aplicación y a la combinación del procedimiento, que elimina todos los problemas previamente mencionados y proporciona ventajas adicionales a la técnica anterior relevante.

Por consiguiente, el objeto principal de la presente invención es obtener una combinación estable de nimesulida y tiocolchicósido y un procedimiento con actividades antiinflamatorias, analgésicas, y miorrelajantes.

Otro objeto de la presente invención es potenciar la tasa de penetración percutánea de la combinación al sujeto mediante excipientes adicionales y mientras se evita la irritación de la piel.

Un objeto adicional de la presente invención es mejorar el bienestar psicológico del sujeto con el efecto refrescante del mentol, que cuando se utiliza en dicha combinación potencia adicionalmente su penetración percutánea.

Otro objeto adicional de la presente invención es obtener un producto, permitiendo mantener el posible problema de manchas producidas en el sitio de administración en un nivel aceptable.

En consecuencia, se ha desarrollado una formulación farmacéutica tópica para conseguir todos los objetos previamente mencionados y que aparecen en la siguiente descripción detallada.

En una realización preferente según la presente invención, dicha innovación se realiza con nimesulida conjuntamente con tiocolchicósido y el procedimiento.

La cantidad de mentol constituye 0,05 a 10 %, preferentemente 0,1 a 5 %, y más preferentemente 0,25 a 3 % del peso total de la composición.

En una realización preferente adicional según la presente invención, se utiliza polisorbato como agente tensioactivo.

En otra realización preferente según la presente invención, se utiliza al menos uno o una mezcla de dimetilsulfóxido, alcohol etílico, y/o polisorbato como potenciador de la penetración percutánea. La cantidad de dicho potenciador de la penetración percutánea constituye 0,05 a 5 %, preferentemente 0,1 a 4 %, y más preferentemente 0,25 a 3 % del peso total de la composición.

En una realización preferente adicional según la presente invención, se utiliza al menos uno o una mezcla de carbómero y/o trietanolamina como potenciador de la viscosidad y de la gelificación.

En otra realización preferente según la presente invención, se utiliza polietilenglicol como agente disolvente.

En una realización preferente adicional según la presente invención, se utiliza EDTA disódico como agente quelante.

En otra realización preferente según la presente invención, se utiliza glicerina como potenciador de la viscosidad.

En una realización preferente adicional según la presente invención, la cantidad de nimesulida constituye 0,10 a 5 %, preferentemente 0,10 a 4 %, y más preferentemente 0,25 a 4 % del peso total de la composición, mientras que la cantidad de tiocolchicósido constituye 0,05 a 7 %, preferentemente 0,10 a 6 %, y más preferentemente 0,10 a 5 % del peso total de la composición.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la formulación farmacéutica según la presente invención, comprendiendo este procedimiento las etapas de

a. añadir EDTA disódico en agua, a continuación, añadir carbómero a la misma y agitar la mezcla resultante para aumentarla con el fin de obtener la primera mezcla;
b. añadir y disolver nimesulida en polietilenglicol en un recipiente separado, a continuación, añadir y disolver tiocolchicósido en esta mezcla, después añadir dimetilsulfóxido y agitarlo en la mezcla resultante con el fin de obtener la segunda mezcla;
c. añadir glicerina y mentol previamente disueltos en alcohol en la segunda mezcla, a continuación, añadir

polisorbato en esta mezcla y agitar la mezcla resultante;
d. añadir la segunda mezcla en la primera mezcla en agitación; y
e. añadir trietanolamina en la mezcla final resultante, a continuación, gelificar y agitar esta mezcla añadiendo agua.

En una realización preferente adicional de la presente invención, dicha formulación farmacéutica consiste en

a. nimesulida	de 0,10 a 5 % en peso
b. tiocolchicósido	de 0,10 a 5 % en peso
c. mentol	de 0,05 a 10 % en peso
d. EDTA disódico	de 0,002 a 0,30 % en peso
e. carbómero	de 0,10 a 4 % en peso
f. polietilenglicol	de 2 a 50 % en peso
g. trietanolamina	de 0,10 a 5 % en peso
h. dimetilsulfóxido	de 2 a 50 % en peso
i. glicerina	de 10 a 50 % en peso
j. polisorbato	de 0,10 a 15 % en peso
k. alcohol etílico	de 2 a 50 % en peso
l. agua purificada	de 30 a 60 % en peso

Descripción detallada de la invención

Ejemplo:

Contenido	cantidad (%) (p/p)
nimesulida	1
tiocolchicósido	0,25
mentol	2,50
EDTA disódico	0,10
carbómero 940	1
polietilenglicol 400	20
trietanolamina	0,20
dimetilsulfóxido	6
glicerina	10
polisorbato 80	2
alcohol etílico	10
agua purificada	46,95

Se añade EDTA disódico en agua en agitación, a continuación, se añade carbómero 940 a la misma y la mezcla resultante se agita y se aumenta. Por consiguiente, se obtiene la primera mezcla. En un recipiente distinto, se añade nimesulida a polietilenglicol 400 y se disuelve en el mismo.

A continuación se añade y se disuelve tiocolchicósido en la mezcla resultante de nimesulida, después se añade a la misma dimetilsulfóxido y la mezcla se agita. A esta mezcla formada se añade glicerina y después mentol, previamente disueltos en alcohol. A continuación se añade polisorbato 80 a esta mezcla y se agita, obteniéndose la segunda mezcla. La segunda mezcla se añade a la primera mezcla en agitación. A la mezcla final resultante se añade trietanolamina, después se convierte a un estado gelificado y el procedimiento se completa añadiendo agua.

Por consiguiente, se desarrolla una formulación novedosa con actividades antiinflamatorias, analgésicas y miorrelajantes, que se absorbe de manera sorprendentemente rápida en la piel sin irritarla y evita el problema de manchas que se produce seguramente al respecto.

La presente formulación proporciona asimismo niveles de estabilidad deseados. Por consiguiente, la vida útil se lleva a un nivel deseado.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención también pueden comprender uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables. Dichos auxiliares farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen, entre otros, agentes formadores de gel, potenciadores de la viscosidad, agentes tensioactivos, potenciadores de la penetración, agentes quelantes, conservantes, antioxidantes, agentes enmascarantes del olor, disolventes, etc., y sus mezclas.

El mentol, como se utiliza en la formulación según la presente invención, aumenta la tasa de penetración percutánea, y proporciona al sujeto alivio psicológico y mental con el efecto refrescante que ejerce en el sitio de administración. También elimina olores indeseados que se producen posiblemente. La cantidad de mentol constituye 0,05 a 10 %, preferentemente 0,10 a 5 %, y más preferentemente 0,25 a 3 % del peso total de la composición. La penetración percutánea es importante con respecto a la eficacia local de un producto. El índice de adsorción de un producto tras la administración afecta directamente a su duración de acción y eficacia. Se descubrió que la penetración de la formulación sin mentol era baja, mientras que se halló que la formulación con mentol era sorprendentemente elevada. Se descubrió que la proporción óptima de mentol para producir un efecto tanto psicológico como mental como resultado de generar un efecto calmante en el sitio de administración, y al mismo tiempo, para potenciar los valores de penetración era de 0,25 a 3 %.

Polisorbato 80, utilizado como agente tensioactivo, así como uno o una mezcla de dimetilsulfóxido, alcohol etílico, y/o polisorbato, utilizado como potenciador de la penetración percutánea eleva el índice de absorción de la composición, acortando así de manera sustancial el procedimiento terapéutico. La cantidad de dicho potenciador de la penetración percutánea constituye 0,05 a 5 %, preferentemente 0,1 a 4 %, y más preferentemente 0,25 a 3 % del peso total de la composición.

Se utiliza al menos uno o una mezcla de carbómero y/o trietanolamina como potenciador de la viscosidad y de gelificación. Modificando la cantidad de trietanolamina, se controla el color de la composición y se evita las manchas en la piel que puedan aparecer.

Por consiguiente, la presente invención proporciona combinaciones farmacéuticas tópicas, que comprenden nimesulida, y tiocolchicósido, y el procedimiento en forma de suspensiones, ungüentos, cremas, o geles, con actividades antiinflamatorias, analgésicas, y miorrelajantes.

Los agentes formadores de gel apropiados incluyen, entre otros, carbómero 940, carbómero 941, gelatina, copolímero de carbómero, monoestearato de aluminio, dextrina, silicato de aluminio y magnesio, dióxido de silicio, alginato de sodio, trietanolamina, alcohol polivinílico, pectina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y sus mezclas. Los agentes formadores de gel más preferentes son carbómero 940 y trietanolamina.

Los agentes tensioactivos y potenciadores de la penetración percutánea idóneos incluyen, entre otros, etanol, mentol, dimetilsulfóxido, dietanolamina, monoestearato de glicerilo, ácido oleico, lauril sulfato de sodio, propilenglicol, succinato de polietilenglicol, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, etc., y sus mezclas. Entre estos, el más preferente es uno o una mezcla de polisorbato 80, etanol, mentol, y/o dimetilsulfóxido.

Los agentes quelantes apropiados incluyen, entre otros, uno o una mezcla de EDTA cálcico, EDTA disódico, y/o EDTA. Entre estos el más preferente es EDTA disódico.

La presente invención puede utilizarse para el tratamiento de la osteoartritis, dolor asociado con el traumatismo tisular producido tras la cirugía de la osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, mialgia, dolores óseos, dolor, artralgia, espasmos musculares, traumatismos de tejidos blandos, lumbago, dolor de espalda, ciática y tortícolis.

La presente invención se desvela por la presente por referencia a una realización a modo de ejemplo previamente mencionada. Mientras que la presente realización a modo de ejemplo no limita el objeto de la presente invención, esta última debe evaluarse a tenor de la descripción detallada precedente.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica tópica que comprende nimesulida con tiocolchicósido, comprendiendo la formulación adicionalmente mentol.

2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de mentol es 0,05 a 10 % del peso total de la composición, preferentemente 0,1 a 5 % del peso total de la composición, y más preferentemente 0,25 a 3 % del peso total de la composición.

3. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, encontrándose esta formulación farmacéutica en forma de gel, ungüento, crema, aerosol o loción.

4. La formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3, encontrándose esta formulación farmacéutica en formal de gel.

5. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende polisorbato como agente tensioactivo.

6. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos uno o una mezcla de dimetilsulfóxido, alcohol etílico y/o polisorbato como potenciador de la penetración percutánea.

7. La formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 4, en la que la cantidad de dicho potenciador de la penetración percutánea es de 0,05 a 5 % del peso total de la composición, preferentemente 0,1 a 4 % del peso total de la composición y más preferentemente 0,25 a 3 % del peso total de la composición.

8. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos uno o una mezcla de carbómero y/o trietanolamina como potenciador de la viscosidad y de la gelificación.

9. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende polietilenglicol como agente disolvente.

10. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende EDTA disódico como agente quelante.

11. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende glicerina como potenciador de la viscosidad.

12. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cantidad de nimesulida es 0,10 a 5 %, preferentemente 0,10 a 4 % y más preferentemente 0,25 a 4 % del peso total de la composición, mientras que la cantidad de tiocolchicósido es 0,05 a 7 %, preferentemente 0,10 a 6 % y más preferentemente 0,10 a 5 % del peso total de la composición.

13. Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende las etapas de:

a. añadir EDTA disódico en agua, a continuación añadir carbómero a la misma y agitar la mezcla resultante para aumentarla con el fin de obtener la primera mezcla;
b. añadir y disolver nimesulida en polietilenglicol en un recipiente separado, a continuación, añadir y disolver tiocolchicósido en esta mezcla, después añadir dimetilsulfóxido y agitarlo en la mezcla resultante con el fin de obtener la segunda mezcla;
c. añadir glicerina y mentol previamente disueltos en alcohol en la segunda mezcla, a continuación, añadir polisorbato en esta mezcla y agitar la mezcla resultante;
d. añadir la segunda mezcla en la primera mezcla en agitación; y
e. añadir trietanolamina en la mezcla final resultante, a continuación, gelificar y agitar esta mezcla añadiendo agua.

14. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que consiste en

a.	nimesulida	de 0,10 a 5 % en peso
b.	tiocolchicósido	de 0,10 a 3,75 % en peso
c.	mentol	de 0,05 a 10 % en peso
d.	EDTA disódico	de 0,002 a 0,30 % en peso
e.	carbómero	de 0,10 a 4 % en peso

(continuación)

f.	polietilenglicol	de 2 a 50 % en peso
g.	trietanolamina	de 0,10 a 5 % en peso
h.	dimetilsulfóxido	de 2 a 50 % en peso
i.	glicerina	de 10 a 50 % en peso
j.	polisorbato	de 0,10 a 15 % en peso
k.	alcohol etílico	de 2 a 50 % en peso
l.	agua purificada	de 30 a 60 % en peso

15. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en la prevención o el tratamiento de la osteoartritis, dolor asociado con el traumatismo tisular producido tras la cirugía de la osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, mialgia, dolores óseos, dolor, artralgia, espasmos musculares, traumatismos de tejidos blandos, lumbago, dolor de espalda, ciática y tortícolis en mamíferos, en particular, en seres humanos.