

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902067631A1

Publication Date

20140111

Applicant

GLYCORES 2000 S.R.L.

Title

COMPOSIZIONE CON ATTIVITA' ANTINFIAMMATORIA ED ANALGESICA DA
SOMMINISTRARE PER USO ESTERNO MEDIANTE VAPORIZZAZIONE

OGGETTO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica o veterinaria a base siliconica contenente, come un principio attivo, diclofenac o un suo sale farmaceutico di base organica con attività
5 antinfiammatoria e analgesica da somministrare tramite un sistema spray per uso esterno.

CONTESTO DELL'INVENZIONE

Da molto tempo è nota l'applicazione topica di formulazioni a base di diclofenac, ossia acido [(2,6-diclorofenil)ammino]benzeneacetico.
10 Questo prodotto, inizialmente sviluppato come sale di sodio per prodotti farmaceutici solidi orali o iniettabili è stato anche formulato per applicazioni topiche in forma di crema o cerotti. Le caratteristiche di scarsa solubilità in acqua non danno problemi formulativi per la preparazione di polveri ma, ad esempio per la forma iniettabile, è
15 necessario solubilizzare il diclofenac sodico con una miscela di acqua e propilen glicole (Voltaren iniettabile®) oppure, più recentemente, il diclofenac sodico viene solubilizzato tramite un complesso con idrossipropilciclodestrina (EP1609481). Per sviluppare applicazioni topiche con diclofenac sodico o potassico sono state utilizzate diverse
20 miscele lipofile come descritto in WO2004030665 e in WO9857624 e in EP0834312, oppure ricorrendo a sistemi liposomiali come in US2004121987. Sono stati descritti anche un gel e una schiuma contenenti diclofenac sodico ottenibili utilizzando il dimetilsolfossido WO2008049020 e WO2011112875. Sempre per veicolare il diclofenac

sale di sodio in WO2004017998 viene descritto un gel acquoso a basso dosaggio che, nonostante la bassa concentrazione di principio attivo risulta opaco. In WO2009007764 vengono descritti gel a base di siliconi volatili per la somministrazione di diclofenac sodico. Inoltre in
5 WO2010087947 il diclofenac acido viene salificato con molecole basiche biologicamente attive per poter ottenere soluzioni acquose.

In sostanza appare evidente che una formulazione topica con caratteristiche farmaceutiche non può essere sviluppata con diclofenac sodico senza utilizzare miscele con solventi o agenti solubilizzanti lipofili.

10 Visto che, per ottenere una buona permeazione, il principio attivo deve avere un favorevole rapporto di partizione acqua/olio e che, in detto rapporto di partizione, il diclofenac sodico è spostato verso la frazione lipofila, in passato sono stati studiati diversi sali alternativi al sodio come il potassio, l'etilammina, la dietilammina. e la 1-(2-idrossietil)pirrolidina,
15 anche indicata come 2-pirrolidinoetanolo, idrossietilpirrolidina o con la sua DClepolamina. La pubblicazione *Minghetti et al., "Ex vivo study of transdermal permeation of four diclofenac salts from different vehicles", J. Of Pharm. Sci, 96 n.4 pp. 814-914 (2007)* descrive le caratteristiche di solubilità in acqua e altri solventi dei vari sali di diclofenac e conferma
20 che i sali organici sono maggiormente solubili in acqua mentre quelli sodico e potassico sono più solubili nei solventi lipofili. In particolare il suddetto lavoro stabilisce che il sale di epolamina è molto solubile in acqua e molto meno solubile nei solventi organici. Questa caratteristica sembra indicare una migliore permeazione cutanea dei sali organici di
25 diclofenac. Questa particolare caratteristica di alta solubilità acquosa del

sale di epolamina è stata originariamente descritta da *Fini et.al* “Diclofenac/N-(2- hydroxyethyl) pyrrolidine: a new salt for an olddrug.” *DrugsExptl.Clin. Res.*, 1993, XIX: 81-88., in cui la solubilità in acqua viene data addirittura al 40% P/V.

5 Formulazioni farmaceutiche contenenti sali di diclofenac con basi organiche come la dietilammina o l'epolamina sono descritte ad esempio in EP2055298, in CN101224186 e in WO2010060798. In tutti i casi vengono descritti gel o soluzioni a base acquosa. Il diclofenac sodico e sale di epolamina sono stati descritti nella preparazione di
10 cerotti topici. Ad esempio WO2011049058 e EP0621263 descrivono sistemi complessi in cui il sale di diclofenac viene omogeneizzato e fissato nel gel semisolido del cerotto. Nel caso del documento che descrive il cerotto con diclofenac epolamina si utilizza addirittura acqua pura per la dissoluzione del diclofenac epolamina.

15 Tutte le formulazioni sopra descritte sia esse in gel che in cerotto che in soluzione mostrano problemi applicativi di diverso tipo. Le creme contenenti sali di sodio o potassio permettono permeazioni cutanee basse mentre se si passaa sistemi in gel con dimetilsolfossido bisogna considerare la tossicità intrinseca del dimetilsolfossido stesso. I sali
20 etilenamminici appaiono avere migliori capacità di permeazione, ma la recente richiesta di ridurre il contenuto di nitrosammine nelle ammine etileniche ne scoraggia l'uso. Infine il sale di epolamina molto solubile in acqua si mostra adatto alla preparazione di cerotti o gel acquosi; tuttavia, la permeazione rimane ancora molto bassa a causa della scarsa

capacità di rilascio del diclofenac da parte del gel semisolido.

ARTE ANTERIORE

Il documento CN 1150541 concerne uno spray contenente diclofenac sodico e vari eccipienti. In particolare, detto documento descrive due
5 composizioni contenenti 10 g di diclofenac sodico con 231 g di eccipienti e, rispettivamente, 20 g di diclofenac sodico e 247 g di eccipienti, ambedue in acqua a un volume di 1.000 ml. Questo documento conferma pertanto quanto sopra affermato, vale a dire che per preparare una composizione per uso esterno, per esempio un gel o uno spray, a
10 base di diclofenac sodico è necessario che detta composizione sia su base acquosa.

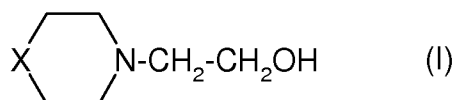
Il documento WO 2009/047785 descrive una composizione di una soluzione topica non-acquosa comprendente una quantità efficace di unsale di diclofenac farmaceuticamente accettabile, per esempio il sale
15 di sodio o di dietilammina, 10% a 30% v/v di un alcool inferiore favorente la penetrazione e solubilizzante, un solvente costituito da propilene glicol, glicofurol o loro miscele e opzionalmente da un agente umettante o antiossidante e da un altro agente favorente la penetrazione, e in cui detto alcool inferiore è C₂-C₅, in particolare etanolo in una quantità di
20 circa 10-20% v/v. I solventi citati in questo documento, glicofurol e propilene glicol, sono a elevato punto di ebollizione.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

È stato ora trovato che il diclofenac, in forma acida o sotto forma di un

suo sali di base organica, in particolare con un'ammina terziaria, disciolto in almeno un silicone volatile in presenza di un cosolvente alcolico e di un coadiuvante la permeazione cutanea, può essere usato come spray per il trattamento transcutaneo di forme
5 infiammatorie, con un effetto di permeazione transcutanea, e di conseguenza un migliore effetto funzionale e terapeutico, molto superiore a quello ottenibile con composizioni a base acquosa di diclofenac sodico o con composizioni non-acquose ma in solventi aventi un elevato punto di ebollizione.

10 In particolare, è stato trovato che il diclofenac e i suoi sali di base organica ciclica avente formula I



in cui X è legame diretto o un gruppo metilene, viene parzialmente disciolto in un silicone volatile avente una viscosità non superiore a 4
15 cSt.

E' stato inoltre trovato che l'aggiunta di una miscela di alcoli alifatici saturi contenenti da 2 a 4 atomi di carbonio favorisce sia la solubilizzazione del principio attivo e di eventuali agenti rinfrescanti, come per esempio mentolo o canfora, che la vaporizzazione della
20 soluzione permettendo così l'uso di detta composizione sotto forma di spray.

Inoltre, l'aggiunta di un agente coadiuvante la permeazione cutanea permette un assorbimento, dopo ogni spruzzo, di una quantità di principio attivo molto superiore a quella che si ottiene con uno spray di diclofenac sodico su base acquosa o di soluzioni non.acquose
5 contenenti basi organiche di diclofenac.

La soluzione così ottenuta mantiene stabile il diclofenac o il suo sale per molto tempo e può essere utilizzata come spray in applicazioni topiche contro i dolori muscolari e artrosici.

È stato infine trovato che, nella suddetta miscela, il diclofenac e i suoi
10 sali con basi organiche, in particolare con basi organiche terziarie e preferibilmente con il 2-pirrolidinoetanololo ("idrossietilpirrolidina") e il 2-piperidinoetanololo ("idrossietilpiperidina"), penetrano attraverso la cute in quantità molto elevate, di gran lunga superiori a quelle che si ottengono dopo trattamento con uno spray o un gel contenente diclofenac sodico in
15 ambiente acquoso o anche con lozioni o geli non acquosi che non contengono siliconi volatili.

Il diclofenac in forma acida e i suoi sali conidrossietilpirrolidina (Formula I, X=legame diretto), e con idrossietilpiperidina (Formula I, X=metilene) sono qui di seguito chiamati rispettivamente DIA, DIEP e
20 DIEPP.

L'espressione "silicone volatile", come utilizzata qui di seguito, designa un polisilossanocompletamente metilato avente da 2 a 6 atomi di silicio e una viscosità dinamica inferiore a 5 cSt.

L'espressione "coadiuvante la permeazione cutanea" (in inglese: cutaneouspenetrationenhancer), come utilizzata e illustrata qui di seguito, e anche indicata con il solo termine "coadiuvante", designa uno dei ben noti prodotti capaci di aumentare la permeazione cutanea del principio attivo.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Così, la presente invenzione fornisce una soluzione comprendente

(a) diclofenac sotto forma di acido libero o di un suo sale con una base organica farmaceuticamente accettabile;

10 (b) un solvente costituito da almeno un silicone volatile avente una viscosità dinamica inferiore a 5 cSt;

(c) un cosolvente costituito da una miscela di alcoli alifatici saturi contenenti da 2 a 4 atomi di carbonio; e

(d) almeno un agente favorente la permeazione cutanea.

15 Detta soluzione è facilmente vaporizzabile e quindi adatta come composizione farmaceutica per uso esterno, ad esempio nel trattamento di infiammazioni e dolori muscolari o dovuti ad artrosi.

Il principio attivo della composizione farmaceutica della presente

invenzione è il diclofenac, come tale (acido libero) o sottoforma di sale di

20 una base organica farmaceuticamente accettabile, preferibilmente di un'ammina terziaria, come per esempio i sali di metilammina, trietilammina, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-etilpiperidina, 2-amminoetanolo, dimetilamminoetanolo, dietilamminoetanolo (descritti in

US 3558690) o, preferibilmente, delle succitate ammine di formula I

25 pirrolidinoetanolo (epolamina) e piperidinoetanolo, ottenibili come

descritto da Ziggiotti et al. in EP-0271709A, che costituiscono i sali preferenziali.

La composizione è preparata miscelando sotto agitazione il silicone volatile, in una quantità in volume da 40% a 80%, preferibilmente da 50% a 80%, la miscela di alcoli alifatici saturi da 2 a 4 atomi di carbonio come etanolo, propanolo, isopropanolo o un butanolo, in particolare etanolo/isopropanolo nel rapporto 1/0,3-0,3/1, in una quantità in volume da 10% a 40%, preferibilmente da 12 a 40%; il coadiuvante in una quantità in volume da 2% a 15%, preferibilmente da 6% a 15% sotto agitazione e a una temperatura da 15 °C a 25 °C, e alla soluzione così ottenuta è aggiunta, sempre sotto agitazione, una quantità in peso da 0,1% a 11%, preferibilmente da 0,1% a 6,5% di principio attivo, preferibilmente per dare una soluzione stabile.

Soluzioni limpide possono essere prodotte con un contenuto di Componente (a), cioè diclofenac acido o salificato con una base organica, vantaggiosamente terziaria, preferibilmente con una base organica di formula I qui sopra, alle concentrazioni da 0,1 % a 6.5%, preferibilmente da 0,1% a 6,47%, in una miscela in cui il Componente (b), cioè il silicone volatile, è presente alla concentrazione da 45% all' 80%, preferibilmente da 50% a 80%, il Componente (c), cioè la miscela di alcoli è presente a una concentrazione da 12% a 40%, e la concentrazione del Componente (d), cioè del coadiuvante è da 6% a 15%.

Infine, per rendere il trattamento antidolorifico e antiinfiammatorio più gradevole, la presente invenzione prevede anche l'eventuale aggiunta allamiscela di agenti rinfrescanti come il mentolo e la canfora o loro

miscele in una quantità in peso da 0,1% a 3% senza influenzare la limpidezza della soluzione.

Secondo questo particolare aspetto della presente invenzione, un volume calcolato del silicone volatile e un volume calcolato del coadiuvante della permeazione cutanea vengono aggiunti, in qualsiasi ordine, a una miscela di etanolo con un altro alcool alifatico saturo a 3-4 atomi di carbonio, preferibilmente a una miscela etanolo/isopropanolo nei rapporti sopra menzionati, sotto agitazione e a una temperatura da 15 °C a 25 °C e, successivamente, una quantità calcolata di principio attivo è aggiunto alla soluzione così ottenuta.

Il Componente (b), cioè il silicone volatile che, come principale solvente volatile, costituisce la base della composizione della presente invenzione, può essere un metilpolisilossano contenente da 2 a 6 atomi di silicio, in cui gli atomi di silicio sono tutti metilati, per esempio esametildisilossano, come tale (per esempio il "Dow Corning® Q7-9180 Silicone Fluid 0,65"), con una viscosità dinamica di 0,59-0,71 cSt, o eventualmente contenente 1% di gomma siliconica (in inglese "silicone gum") (per esempio il "Dow Corning® Silmogencarrier") con una viscosità dinamica da 1,5 a 4 cSt, octametiltrisilossano (per esempio il "Dow Corning® Q7-9180 Silicone Fluid") con una viscosità dinamica da 0,9 a 1,1 cSt o il decametilciclopentasilossano (per esempio il "Dow Corning® ST-Cyclomethicone 5 – NF") con una viscosità dinamica da 3,8 a 4 cSt, così come reperibile commercialmente sotto i marchi di fabbrica Dow Corning®, distribuiti anche da altre compagnie, detto silicone volatile avente una viscosità dinamica inferiore a 5 cSt, preferibilmente da 0,6

cSt a 4 cSt.

Il Componente (c), cioè il cosolvente utilizzato per facilitare la vaporizzazione della soluzione consiste in una miscela di alcoli alifatici saturi aventi da 2 a 4 atomi di carbonio, vantaggiosamente in una miscela di etanolo e di un alcool a 3-4 atomi di carbonio, preferibilmente in una miscela etanolo/isopropanolo in un rapporto da 1/0,4 a 1/2,3

Il Componente (d), cioè il coadiuvante la permeazione cutanea può essere una qualsiasi delle sostanze, ben note in letteratura (vedi per esempio la rassegna su Pharmaceutical Technology, November 1997, pp.58-66) come favorenti la permeazione cutanea, che permettono un migliore assorbimento dei farmaci attraverso la pelle. Tali sostanze possono essere alcoli grassi, come l'alcool laurilico, acidi grassi come linolenico o oleico; esteri di acidi grassi come il palmitato, lo stearato, il linoleato, l'oleato o il miristato di isopropile, il monostearato, il monolinoleato o il monooleato di glicerina o di saccarosio; o eteri di alcoli grassi aventi da 10 a 20 atomi di carbonio.

In vista del miglioramento della compliance durante la sua vaporizzazione, la soluzione della presente invenzione può includere un Componente (e), cioè un agente rinfrescante come canfora o mentolo, più facilmente solubili nella miscela alcoolica che nel silicone volatile. Tale agente rinfrescante è preferibilmente aggiunto prima dell'addizione del principio attivo, in una quantità tale da fornire un rapporto in peso principio attivo/agente rinfrescante da 1/0.3 a 1/0.9.

Secondo un modo di procedere preferenziale, un volume di miscela etanolo/isopropanolo in un rapporto da 1/0,4 a 1/2,3 (miscela alcoolica) è

preparata sotto blanda agitazione e alla miscela così ottenuta vengono aggiunti, in qualsiasi ordine, il silicone volatile in un volume da 1,2 volte a 4,5 volte quello della miscela alcoolica e isopropil miristato in un volume da 0,15 volte a 0,6 volte quello della miscela alcoolica, mantenendo la
5 blanda agitazione e la temperatura di 15-25 °C. Nelle stesse condizioni di agitazione e temperatura, alla soluzione limpida così ottenuta mentolo, canfora, o una loro miscela, è addizionata in una quantità di 0,5-3% in peso rispetto al peso totale di detta soluzione e infine di diclofenacsale di epolamina o di diclofenac sale di piperidinoetanolo in una quantità in
10 peso da 0,1% a 11%, preferibilmente da 0,1% a 6,5% del peso totale della soluzione.

La soluzione così ottenuta ha una densità (p/v) da 0,6 a 1,0 g/mL, vantaggiosamente da 0,7 a 0,9 g/mL, preferenzialmente da 0.75 a 0.85 g/mL

15 Così, secondo un particolare aspetto, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica consistente in una soluzione comprendente

(a) diclofenac o un suo sale farmaceuticamente accettabile di una base organica, in una quantità in peso (p/p) equivalente a 0,1%-11%,
20 preferibilmente a 0,1%-6,5% di diclofenac sodico del peso della soluzione;

(b) un silicone volatile in una quantità da 45% a 80%, preferibilmente da 50% a 80% del volume della soluzione,

(c) una miscela di alcoli alifatici saturi aventi da 2 a 4 atomi di
25 carbonio in una quantità da 10% a 40%, preferibilmente da 12% a 40%

del volume della soluzione;

(d) un coadiuvante la permeazione cutanea in una quantità da 2% a 15%, preferibilmente da 6% a 15% del volume della soluzione; e

(e) un agente rinfrescante in una quantità in peso da 0,1% a 3 del peso della soluzione.

Secondo un aspetto preferenziale, il Componente (a) è il sale di diclofenac con una base organica terziaria, preferibilmente il sale di epolamina o di 1-(2-idrossietil)piperidina.

Secondo un secondo aspetto preferenziale, il Componente (b) della soluzione è un silicone volatile scelto dal gruppo consistente in esametildisilossano, ottametiltrisilossano e decametilciclopentasilossano, avente una viscosità dinamica inferiore a 5, preferibilmente da 0,6 a 4 CSt.

Secondo un terzo aspetto preferenziale, il Componente (c) è una miscela etanolo/isopropanolo da 1/0,4 a 1/2,3 v/v.

Secondo un quarto aspetto preferenziale, il Componente (d) è miristato di isopropile.

Secondo un quinto aspetto preferenziale, il Componente (e) è mentolo, canfora o una loro miscela.

I prodotti ottenibili secondo la presente invenzione mostrano migliorate proprietà di permeazione cutanea dimostrabili con metodi analitici noti come ad esempio il sistema descritto da *Shah V.P. et al in "Evaluation of test system used for in vitro release of drugs for topical dermatological drug products. Pharm.Dev. and Technol. 4(3), 377-385 (1999)"* in cui si utilizza una membrana animale, privata dai peli

cutanei, e montata tra due compartimenti in una cella a doppio
compartimento (cella di Franz) in cui il compartimento ricevente è costituito
da una soluzione acquosa tamponata e rappresenta il flusso sanguigno
sottostante il tessuto cutaneo e il compartimento donatore rappresenta
5 l'area esterna al corpo a contatto con la pelle. Una volta depositato il
campione da analizzare il principio attivo rilasciato dal prodotto
farmaceutico passa attraverso i vari strati della pelle utilizzata, quindi
viene rilasciato nel compartimento ricevente. A tempi predefiniti, e
normalmente entro le 24 ore vengono prelevate aliquote di tampone dal
10 compartimento ricevente e il contenuto di principio attivo misurato. Con i
punti ottenuti viene costruita una curva e si calcola l'efficienza della
formulazione come quantità di attivo per area utilizzata (normalmente 1
 cm^2) per tempo di osservazione (normalmente 24 ore) ed espresso come
 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Al termine della sperimentazione la pelle utilizzata viene macinata
15 e l'attivo estratto secondo metodologie validate. Il valore ottenuto dalla
pelle macinata rappresenta la quota di attivo rilasciata dal prodotto
farmaceutico ma che non si è trasferita nel compartimento ricevente. I due
valori corrispondono al totale rilasciato nelle 24 ore.

L'aspetto preferenziale della presente invenzione fornisce un nuovo
20 prodotto in cui il DIA ovvero il DIEP o il DIEPP sono solubilizzati in una
miscela di solventi senza acqua, che si dimostri in particolare
vantaggioso dal punto di vista del metodo di somministrazione e della
permeazione cutanea. L'utilizzo della composizione in spray attraverso
appositi sistemi di erogazione permette un'applicazione capillare della
25 composizione stessa su tutte le parti del corpo, incluse quelle

difficilmente trattabili con cerotti come ad esempio le dita delle mani o dei piedi e le parti esterne del corpo ripiegate come ascelle o inguine. Dette parti possono essere trattate con gel o creme passando però ad una spalmatura che normalmente avviene attraverso le mani o le dita proprie del paziente in caso di automedicazione o di terzi se il paziente non è autosufficiente.

Come secondo vantaggio, la composizione della presente invenzione, utilizzata in spray secondo la presente invenzione, ha la possibilità di essere agevolmente applicata in automedicazione nella maggioranza dei casi e anche nel caso di applicazioni da parte di terzi la procedura può essere eseguita senza una susseguente spalmatura. Inoltre la soluzione erogata si asciuga rapidamente senza la formazione di gocce che normalmente si formano da lozioni o spray contenenti acqua o solventi aventi un elevato punto di ebollizione precedentemente descritti o utilizzati.

Il sistema di erogazione spray può essere un qualsiasi sistema noto alla tecnica, ad esempio il sistema bag-on-valve (BOV-1 serie NKLCU oppure 20BOV serie 20KNLCCostergruplItalia), costituito da una valvola saldata a un sacchetto e inserita in un contenitore di alluminio. Si procede con la pressurizzazione della camera esterna al sacchetto tramite un fluido gassoso (normalmente azoto) e la contestuale aggraffatura della valvola al contenitore di alluminio. Si passa quindi al riempimento del sacchetto attraverso lo stelo della valvola con le soluzioni ottenibili come descritto negli esempi seguenti nella quantità desiderata. Il dispositivo viene quindi completato con l'erogatore e il

cappuccio di protezione (V05.701 oppure V05.1801 Costergroup – Italia)

Un ulteriore vantaggio dell'uso della soluzione secondo la presente invenzione comesprayè il trattamento di animali domestici o selvatici che possano avere la necessità di un trattamento antinfiammatorio. Ad
5 esempio il trattamento con lo spray anziché un gel o una crema appare meglio somministrabile da parte dei veterinari sui cavalli da corsa che subiscono una contrattura alle gambe oppure sui cani che spesso hanno stati artrosici alle anche e più in generale qualsiasi animale che debba essere trattato con antinfiammatori e che comunemente reagisca anche
10 violentemente a qualsiasi tentativo di cura.

Secondo un altro suo aspetto, l'invenzione fornisce così un metodo per il trattamento delle infiammazioni dovute ad artrosi, contratture muscolari o tendiniti in un essere umano o in un animale di taglia medio-grossa che necessita di un tale trattamento, che comprende la
15 somministrazione mediante vaporizzazione di una composizione come qui sopra descritta.

In particolare, la composizione suddetta può essere applicata in ogni parte esterna del corpo umano, attraverso un dispositivo spray, senza necessità di ulteriori operazioni di distribuzione del prodotto sulla
20 superficie, per trattare dolori artrosici, contratture muscolari o lesioni tendinee.

Inoltre, la composizione suddetta può essere utilizzata in campo veterinario mediante applicazioni su animali di taglia medio-grossa, in particolare su cani o su cavalli di ogni razza e taglia per curare
25 infiammazioni dovute a contratture muscolari o lesioni tendinee. Ad

esempio è possibile il trattamento di tendiniti superficiali o profonde del flessore digitale del cavallo con somministrazioni di 1-2 ml due volte al giorno per 10 giorni ottenendo un evidente sollievo da parte del cavallo e senza assorbimento sistemico rilevabile attraverso la misura plasmatica del diclofenac con metodo HPLC eseguito come descritto nell'esempio
5
10 seguente.

I seguenti esempi illustrano la presente invenzione.

Gli esempi 1-9 si riferiscono alle formulazioni oggetto della presente invenzione mentre l'esempio 10 riguarda il confronto del prodotto
10 ottenuto nell'esempio 1 e comparato in vitro con una crema commerciale contenente lo stesso principio attivo alla stessa concentrazione. Il contenuto di diclofenac misurato viene espresso come diclofenac sodico equivalente tenendo in considerazione che 1 grammo equivalente di diclofenac sodico corrisponde a 0.93 grammi di diclofenac acido (DIA),
15 1.3 grammi di diclofenac idrossietilpirrolidina (DIEP) e 1.34 grammi di diclofenac idrossietilpiperidina (DIEPP).

Esempio 1

In un contenitore da 30 litri si miscelano 5,5 litri di etanolo assoluto (Fluka-CH) e 5,5 litri di isopropanolo (Fluka-CH) mantenendo una blanda
20 agitazione . Si aggiungono quindi 2 litri di isopropil miristato (Fluka-CH) e 10 litri di Dow Corning® Silicone Fluid Q7-9180 0.65 cSt (da Dow Corning USA) sempre mantenendo la blanda agitazione. A questa soluzione vengono aggiunti 100 g. di mentolo (Fluka-CH) e si prosegue l'agitazione fino a completa dissoluzione. Si aggiungono quindi 216,68 g.
25 di DIEP prodotto secondo Ziggotti et al (EP-0271709) e si agita fino a

ottenere una soluzione limpida. Tutta l'operazione viene eseguita mantenendo la temperatura tra 15 e 25 °C. La soluzione ottenuta ha una densità di 0,81 g/ml e un contenuto p/p di diclofenac sodico equivalente misurato tramite analisi quantitativa HPLC come descritto di seguito pari a 1,05 %: l'analisi viene effettuata con strumento HPLC provvisto di autoiniettore, pompa e rivelatore UV con colonna RP-18 e una fase mobile isocratica composta da tampone fosfato 0,05 M pH 7/acetonitrile/metanolo 58/21/21 con flusso di 1,5 ml/min. Con il DIEP standard interno si prepara una soluzione a concentrazione nota e si iniettano diversi volumi per ottenere una curva di taratura che dovrà avere un coefficiente di regressione almeno di 0,99 per poter essere utilizzata a scopo di analisi quantitativa. Le aree del segnale del diclofenac misurate a 205 nm vengono utilizzate per costruire la curva di taratura. La soluzione ottenuta nel presente esempio viene diluita 200 volte e 75 µl sono analizzati come descritto. L'area risultante a 205 nm viene comparata con la curva di taratura e si calcola il contenuto di DIEP tenendo conto della diluizione fatta.

Esempio 2

In un contenitore da 30 litri si miscelano 5,5 litri di etanolo assoluto (Fluka-CH) e 2,4 litri di isopropanolo (Fluka-CH) mantenendo una blanda agitazione. Si aggiungono quindi 2 litri di isopropil miristato (Fluka-CH) e 10 litri di Dow Corning® Silicone Fluid Q7-9180 0.65 cSt sempre mantenendo la blanda agitazione. A questa soluzione vengono aggiunti 100 g di canfora e si prosegue l'agitazione fino a completa dissoluzione. Si aggiungono quindi 156 g di diclofenac acido libero e si agita fino a

ottenere una soluzione limpida. Tutta l'operazione viene eseguita mantenendo la temperatura tra 15 e 25 °C. La soluzione limpida così ottenuta ha una densità di 0,81 g/mL e un contenuto di diclofenac sodico equivalente di 0,99 %.

5 Esempio 3

In un contenitore da 30 litri si miscelano 5,5 litri di etanolo assoluto (Fluka) e 2,4 litri di isopropanolo (Fluka) mantenendo una blanda agitazione . Si aggiungono quindi 2 litri di isopropil miristato (Fluka) e 10 litri di Dow Corning® Silicone Fluid Q7-9180 0.65 cSt (da Dow Corning
10 USA) sempre mantenendo la blanda agitazione. A questa soluzione vengono aggiunti 100 g di canfora e 100 g di mentolo e si prosegue l'agitazione fino a completa dissoluzione. Si aggiungono quindi 224 g di DIEPP e si agita fino a ottenere una soluzione limpida. Tutta l'operazione viene eseguita mantenendo la temperatura tra 15 e 25 °C. La soluzione
15 limpida così ottenuta ha una densità di 0,82 g/mL e un contenuto di diclofenac sodico equivalente di 1,03 %.

Esempio 4

In un contenitore da 30 litri si miscelano 2,4 litri di etanolo assoluto (Fluka) e 5,5 litri di isopropanolo (Fluka) mantenendo una blanda
20 agitazione . Si aggiungono quindi 2 litri di isopropil miristato (Fluka) e 10 litri di Dow Corning® Silicone Fluid Q7-9180 0.65 cSt (Dow Corning USA) sempre mantenendo la blanda agitazione. A questa soluzione vengono aggiunti 150 g di mentolo (Fluka) e si prosegue l'agitazione fino a completa dissoluzione. Si aggiungono quindi 216,68 g. di DIEP e si agita
25 fino a ottenere una soluzione limpida. Tutta l'operazione viene eseguita

mantenendo la temperatura tra 15 e 25 °C. La soluzione limpida così ottenuta ha una densità di 0,780 g/mL e un contenuto di diclofenac sodico equivalente di 1,05 %.

Esempio 5

5 In un contenitore da 30 litri si miscelano 2,4 litri di etanolo assoluto (Fluka) e 5,5 litri di isopropanolo (Fluka) mantenendo una blanda agitazione . Si aggiungono quindi 2 litri di isopropil miristato (Fluka) e 10 litri di Dow Corning®Silmogencarrier (da Dow Corning USA) sempre mantenendo la blanda agitazione. A questa soluzione vengono aggiunti
10 150 g di mentolo (Fluka) e si prosegue l'agitazione fino a completa dissoluzione. Si aggiungono quindi 216,68 g. di DIEP e si agita fino a ottenere una soluzione limpida. Tutta l'operazione viene eseguita mantenendo la temperatura tra 15 e 25 °C. La soluzione limpida così ottenuta ha una densità di 0,79 g/ml e un contenuto di diclofenac sodico
15 equivalente di 1,03 %.

Esempio 6

In un contenitore da 30 litri si miscelano 2,4 litri di etanolo assoluto (Fluka) e 5,5 litri di isopropanolo (Fluka) mantenendo una blanda agitazione. Si aggiungono quindi 2 litri di isopropil miristato (Fluka) e 10
20 litri di Dow Corning®Silmogencarrier (da Dow Corning USA) sempre mantenendo la blanda agitazione. A questa soluzione vengono aggiunti 150 g di canfora e si prosegue l'agitazione fino a completa dissoluzione. Si aggiungono quindi 216,68 g. di DIEP e si agita fino a ottenere una soluzione limpida. Tutta l'operazione viene eseguita mantenendo la
25 temperatura tra 15 e 25 °C. La soluzione limpida così ottenuta ha una

densità di 0,78 g/mL e un contenuto di diclofenac sodico equivalente di 1,01 %.

Esempio 7

In un contenitore da 30 litri si miscelano 5,5 litri di etanolo assoluto
5 (Fluka-CH) e 2,4 litri di isopropanolo (Fluka-CH) mantenendo una blanda
agitazione. Si aggiungono quindi 2 litri di isopropil miristato (Fluka-CH) e
10 litri di Dow Corning® ST-CyclomethiconeFluid 5 - NF (da Dow Corning
USA) sempre mantenendo la blanda agitazione. A questa soluzione
vengono aggiunti 100 g. di mentolo (Fluka-CH) e si prosegue l'agitazione
10 fino a completa dissoluzione. Si aggiungono quindi 216,68 g. di DIEP e
si agita fino a ottenere una soluzione limpida. Tutta l'operazione viene
eseguita mantenendo la temperatura tra 15 e 25 °C. La soluzione
limpida così ottenuta ha una densità di 0,87 g/mL e un contenuto di
diclofenac sodico equivalente di 1,00 %.

15 Esempio 8

In un contenitore da 30 litri si miscelano 5,5 litri di etanolo assoluto
(Fluka-CH) e 2,4 litri di isopropanolo (Fluka-CH) mantenendo una blanda
agitazione. Si aggiungono quindi 2 litri di isopropil miristato (Fluka-CH) e
10 litri di Dow Corning® Silicone Fluid Q7-9180 0,65 cSt (da Dow
20 Corning USA) sempre mantenendo la blanda agitazione. A questa
soluzione vengono aggiunti 100 g di mentolo (Fluka-CH) e si prosegue
l'agitazione fino a completa dissoluzione. Si aggiungono quindi 21,67 g
di DIEP e si agita fino a ottenere una soluzione limpida. Tutta
l'operazione viene eseguita mantenendo la temperatura tra 15 e 25 °C.
25 La soluzione limpida così ottenuta ha una densità di 0,79 g/mL e un

contenuto di diclofenac sodico equivalente di 0,10 %.

Esempio 9

In un contenitore da 30 litri si miscelano 5,5 litri di etanolo assoluto (Fluka-CH) e 2,4 di isopropanolo (Fluka-CH) mantenendo una blanda
5 agitazione . Si aggiungono quindi 2 litri di isopropil miristato (Fluka-CH) e
10 litri di Dow Corning® Silicone Fluid Q7-9180 0.65 cSt (da Dow Corning USA) sempre mantenendo la blanda agitazione. A questa
soluzione vengono aggiunti 100 g di mentolo (Fluka-CH) e si prosegue
l'agitazione fino a completa dissoluzione. Si aggiungono quindi 1085 g di
10 DIEP e si agita fino a ottenere una soluzione limpida. Tutta l'operazione
viene eseguita mantenendo la temperatura tra 15 e 25 °C. La soluzione
limpida così ottenuta ha una densità di 0,81 g/mL e un contenuto di
diclofenac sodico equivalente di 4,98 %.

Esempio 10

15 La capacità di rilascio e di permeazione di diclofenac attraverso la
pelle del prodotto ottenuto come descritto nell'esempio 1 è stata
confrontata con quella del prodotto commerciale Flector® EP Gel (gel
contenente l'1,3 % di diclofenac epolamina). La membrana utilizzata è
stata ottenuta da orecchio di maiale a cui sono stati rimossi i peli esterni
20 mediante lo strumento Air Dermatome (Zimmer; Münsingen,
Switzerland). Dalla pelle trattata sono stati ricavati dischi da 2 cm² per
coprire efficacemente l'area operativa della cella di Franz di 1 cm².

L'esperimento è stato eseguito con una cella di Franz convenzionale
in cui il compartimento donatore è stato riempito con 25 µl/cm² del
25 prodotto ottenuto come descritto nell'esempio 1 oppure con 20 mg/cm²

di Flector[®] EP Gel (in periodo di validità) acquistato presso una farmacia locale, entrambi corrispondenti a 200 ng di diclofenac sodico equivalente. Il compartimento ricevente è stato riempito con tampone fosfato a pH 7,4. Durante l'esperimento sono state prelevate aliquote di 1
5 ml a 20, 40, 60 minuti e 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12 e 24 ore dalla deposizione del campione. Al termine dell'esperimento la formulazione è stata rimossa dal compartimento donatore lavando la superficie della pelle e passando rapidamente con cotone per due volte per eliminare ogni residuo superficiale. I campioni di pelle sono stati quindi tagliati in piccoli
10 pezzi e estratti con tampone fosfato per 4 ore seguite da 15 minuti di sonicazione per estrarre l'attivo residuo trattenuto dal tessuto. La soluzione di estrazione è stata filtrata quindi analizzata con metodo HPLC/UV assieme ai campioni ottenuti ai vari tempi dal compartimento ricevente nelle condizioni operative descritte nell'Esempio 1. Ogni
15 esperimento è stato ripetuto sei volte.

Nella Figura 1 viene riportata la concentrazione di diclofenac sodico equivalente cumulativa presente nel compartimento ricevente per i due prodotti.

Nella Figura 2 assieme al dato già presente nella Figura 1 viene
20 riportata anche la quantità di diclofenac sodico equivalente trovato nel tessuto dopo 24 ore per i due componenti.

Dai dati si evince che il prodotto ottenuto secondo il presente brevetto come riportato nell'Esempio 1 mostra una capacità di permeazione dopo 24 ore di 15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ contro una permeazione di 0,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ del gel di
25 riferimento e di una quantità assoluta rilasciata maggiore di circa 3 volte

rispetto al gel di riferimento.

Esempio 11

In un contenitore da 30 litri si miscelano 4,4 litri di etanolo assoluto (Fluka-CH) e 2,2 litri di isopropanolo (Fluka-CH) mantenendo una
5 blanda agitazione . Si aggiungono quindi 1,1 litri di isopropil miristato (Fluka-CH) e 11 litri di Dow Corning® Silicone Fluid Q7-9180 0.65 cSt (da Dow Corning USA) sempre mantenendo la blanda agitazione. A questa soluzione vengono aggiunti 100 g di mentolo (Fluka-CH) e si prosegue l'agitazione fino a completa dissoluzione. Si aggiungono quindi 895 g di
10 DIEP e si agita fino a ottenere una soluzione limpida. Tutta l'operazione viene eseguita mantenendo la temperatura tra 15 e 25 °C. La soluzione limpida così ottenuta ha una densità di 0,89 g/mL e un contenuto di diclofenac sodico equivalente di 4,71 %.

Esempio 12

15 In un contenitore da 30 litri si miscelano 3,75 litri di etanolo assoluto (Fluka-CH) e 1,85 litri di isopropanolo (Fluka-CH) mantenendo una blanda agitazione. Si aggiungono quindi 1,25 litri di isopropil miristato (Fluka-CH) e 12,45 litri di Dow Corning®Silmogencarrier (da Dow Corning USA) sempre mantenendo la blanda agitazione. A questa
20 soluzione vengono aggiunti 100 g di mentolo (Fluka-CH) e si prosegue l'agitazione fino a completa dissoluzione. Si aggiungono quindi 497 g di DIEP e si agita fino a ottenere una soluzione limpida. Tutta l'operazione viene eseguita mantenendo la temperatura tra 15 e 25 °C. La soluzione limpida così ottenuta ha una densità di 0,78 g/mL e un contenuto di
25 diclofenac sodico equivalente di 2,46 %.

Esempio 13

In un contenitore da 30 litri si miscelano 1,53 litri di etanolo assoluto (Fluka-CH) e 0,765 litri di isopropanolo (Fluka-CH) mantenendo una blanda agitazione . Si aggiungono quindi 1,53 litri di isopropil miristato
5 (Fluka-CH) e 15,3 litri di Dow Corning® ST-Cyclomethicone 5 - NF (da Dow Corning USA) sempre mantenendo la blanda agitazione. A questa soluzione vengono aggiunti 100 g di mentolo (Fluka-CH) e si prosegue l'agitazione fino a completa dissoluzione. Si aggiungono quindi 46 g di DIEP e si agita fino a ottenere una soluzione limpida. Tutta l'operazione
10 viene eseguita mantenendo la temperatura tra 15 e 25 °C. La soluzione limpida così ottenuta ha una densità di 0,92 g/mL e un contenuto di diclofenac sodico equivalente di 0,20 %.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica o veterinaria vaporizzabile,
consistente in una soluzione comprendente

(a) acido 2-[(2,6-diclorofenil)ammino]benzenacetico o un suo sale

5 con una base organica farmaceuticamente accettabile;

(b) un silicone volatile;

(c) una miscela di alcoli alifatici saturi aventi da 2 a 4 atomi di
carbonio;

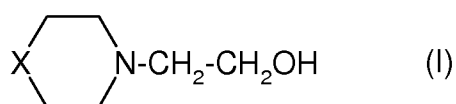
(d) un coadiuvante la permeazione cutanea; e, opzionalmente,

10 (e) un agente rinfrescante.

2. Composizione della rivendicazione 1, in cui il Componente

(a) è un membro scelto dal gruppo consistente nell'acido 2-[(2,6-
diclorofenil)ammino]benzenacetico e suoi sali con basi organiche
terziarie farmaceuticamente accettabili.

15 3. Composizione della rivendicazione 2, in cui detta base
organica terziaria ha la formula I



in cui X è legame diretto o un gruppo metilene.

4. Composizione della rivendicazione 3, in cui detta base
20 organica è la 1-(2-idrossietil)pirrolidina.

5. Composizione della rivendicazione 1, in cui il silicone
volatile Componente (b) è un metilpolisilossano avente una viscosità
dinamica da inferiore a 5 cSt e scelto dal gruppo consistente in

esametildisilossano, esametildisilossano contenente 1% di silicone gomma, octametiltrisilossano e decametilciclopentasilossano.

6. Composizione della rivendicazione 1, in cui il silicone volatile Componente (b) è un metilpolisilossano scelto dal gruppo
5 consistente in esametildisilossano avente una viscosità dinamica da 0,59 a 0,71 cSt; esametildisilossano contenente 1% di silicone gomma avente una viscosità dinamica da 1,5 cSt a 4 cSt; octametiltrisilossano avente una viscosità dinamica da 0,9 cSt a 1,1cSt; e decametilciclopentasilossano avente una viscosità dinamica 3,8 a 4 cSt.

10 7. Composizione della rivendicazione 1, in cui detta miscela di alcoli è una miscela etanolo/isopropanolo in un rapporto da 1/0,4 a 1/2,3 v/v.

8. Composizione della rivendicazione 1, in cui detto coadiuvante la permeazione cutanea è il miristato di isopropile.

15 9. Composizione della rivendicazione 1, in cui detto agente rinfrescante opzionale è scelto dal gruppo consistente in mentolo, canfora e loro miscele.

10. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a9, in cui la quantità di diclofenac sodio equivalente del
20 Componente (a) è da 0,1% a 5% p/p.

11. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a9, in cui la quantità del silicone volatile Componente (b) è da 45% a 88% v/v, quella della miscela alcoolica Componente (c) è da 10% al 40%v/v, quella del coadiuvante Componente (d) è da 2% e 15 % v/v. e
25 quella dell'agente rinfrescante Componente (e) opzionale è da 0,1% a

3% p/p.

12. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, in cui il silicone volatile Componente (b) è un membro scelto dal gruppo consistente in Dow Corning Q7-9180 silicon fluid 0.65 CST, Dow Corning silicon oil Silmogencarrier e Dow Corning ST cyclomethicone 5 NF (Dow Corning USA).

13. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, avente una densità (p/v) da 0,6 a 1,0 g/mL, vantaggiosamente da 0,7 a 0,9 g/mL, preferenzialmente da 0,75 a 0,85 g/mL.

14. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13 per il suo uso mediante vaporizzazione applicata in ogni parte esterna del corpo umano o di animali di taglia medio-grossa attraverso nel trattamento di infiammazioni dovute ad artrosi, contratture muscolari o lesioni tendinee.

15. Composizione della rivendicazione 14 in cui detti animali di taglia medio-grossa sono cavalli o cani di ogni razza e taglia.

CLAIMS

1. A vaporizable pharmaceutical or veterinary composition consisting of a solution comprising:

(a) 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]benzenacetic acid or a pharmaceutically acceptable organic base salt thereof;

(b) a volatile silicone;

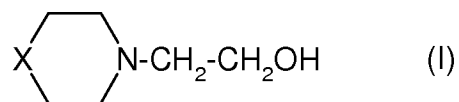
(c) a mixture of saturated aliphatic alcohols containing from 2 to 4 carbon atoms;

(d) a skin permeation enhancer; and, optionally,

(e) a refreshing agent.

2. The composition of claim 1 wherein the Component (a) is a member selected from the group consisting of 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]benzenacetic acid and its pharmaceutically acceptable tertiary organic base salts.

3. The composition of claim 2 wherein the organic tertiary base has the formula I



wherein X is a direct bond or a methylene group.

4. The composition of claim 3 wherein said organic base is 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine.

5. The composition of claim 1, wherein the volatile silicone Component (b) is a methylpolysiloxane having a dynamic viscosity lower than 5 cSt selected from the group consisting of hexamethyldisiloxane, hexamethyldisiloxane blended with 1% silicon gum, octamethyltrisiloxane and decamethylcyclopentasiloxane.

6. The composition of claim 1, wherein the volatile silicone Component (b) is a methylpolysiloxane selected from hexamethyldisiloxane with a dynamic viscosity of 0.59-0.71 cSt, hexamethyldisiloxane blended with 1% silicone gum with a dynamic viscosity of

from 1.5 to 4 cSt, octamethyltrisiloxane with a dynamic viscosity of from 0.9 to 1.1 cSt; and decamethylcyclopentasiloxane with a dynamic viscosity of from 3.8 to 4 cSt.

7. The composition of claim 1, wherein the alcohol mixture is a ethanol/isopropanol mixture in a 1/0.4-1/2.3 v/v ratio.

8. The composition of claim 1, wherein the skin permeation enhancer is isopropyl myristate.

9. The composition of claim 1, wherein the optional refreshing agent is selected from the group consisting of menthol, camphor and their mixtures.

10. A composition according to one of the claims from 1 to 9, in which the amount of diclofenac sodium equivalent of the Component (a) is from 0.1 % to 5 % p/p.

11. A composition according to one of the claims from 1 to 9, in which the amount of volatile silicon Component (b) is from 45% to 88% v/v, the amount of alcohol mixture Component (c) is from 10% to 40% v/v, the amount of the permeation enhancer Component (d) is from 2% to 15 % v/v, and the amount of the optional refreshing agent Component (e) is from 0.1% to 3% p/p.

12. A composition according to one of the claims from 1 to 11, in which the amount of volatile silicon Component (b) is one member selected from the group consisting in Dow Corning Q7-9180 silicon fluid 0.65 CST, Dow Corning silicon oil Silmogen carrier and Dow Corning ST cyclomethicone 5 NF (Dow Corning USA).

13. A composition according to one of the claims from 1 to 12, having a density (p/v) from 0.6 to 1.0 g/mL, preferentially from 0.7 to 0.9 g/mL, more preferentially from 0.75 to 0.85 g/mL.

14. A composition according to one of the claims from 1 to 13, for use by vaporization applied on all external human and medium-big size animal body area by a spray device to treat inflammations due to arthritis, muscular contracture or tendon injuries.

15. The composition of claim 14 in which the medium-big size animals are all race and size horses or dogs.

Figura 1

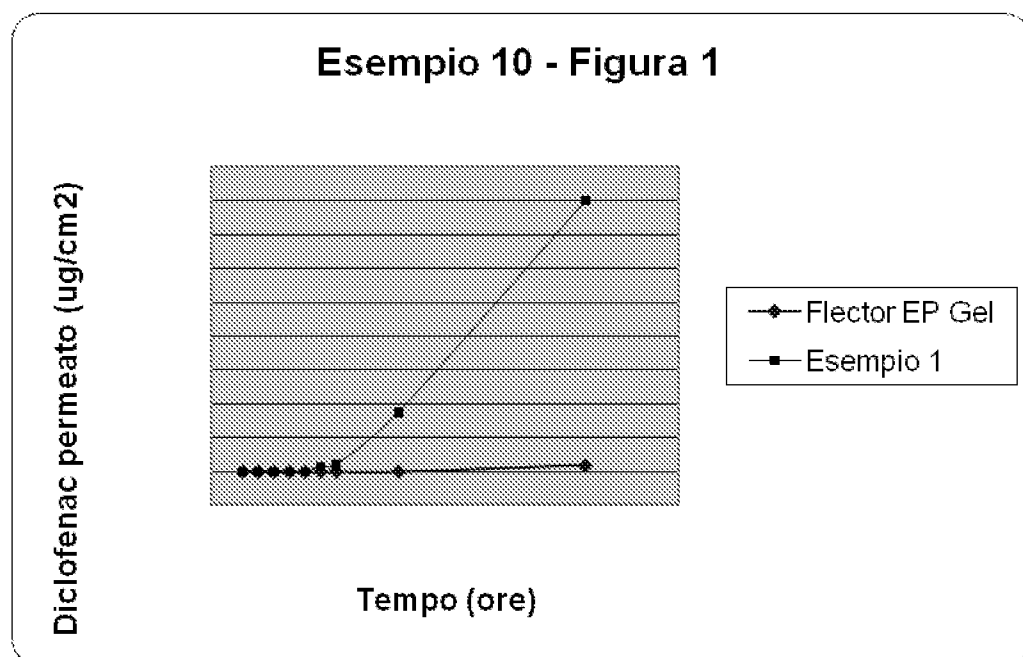


Figura 2

