

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902094292A1

Publication Date

20140422

Applicant

EPIFARMA SRL

Title

COMPOSIZIONE INIETTABILE STABILE CONTENENTE DICLOFENAC E
TIOCOLCHICOSIDE

9939M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

PB/mc **“COMPOSIZIONE INIETTABILE STABILE CONTENENTE
DICLOFENAC E TIOLCHICOSIDE”**

a nome : **EPIFARMA s.r.l.**

con sede in: Episcopia (Potenza)

* * *

La presente invenzione ha per oggetto una composizione iniettabile stabile contenente diclofenac e tiocolchicoside, o loro sali accettabili per l'impiego farmaceutico, e il suo uso nel trattamento di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e legamenti.

SFONDO DELL'INVENZIONE

Il diclofenac (acido 2-(2-[2,6-diclorofenilammino]fenil)acetico) è uno degli anti-infiammatori non steroidei più usati grazie alla sua marcata attività farmacologica.

Sono note numerose formulazioni di diclofenac per somministrazione parenterali, nelle quali esso è presente ad esempio come sale sodico, potassico, di dietilammina e di 2-idrossietilpirrolidina.

Formulazioni parenterali di diclofenac, in particolare del suo sale sodico, sono state descritte, ad esempio, in US 4711906.

Il tiocolchicoside, noto anche come 3-demetil-tiocolchicina glucoside, è un glucoside estratto dai semi di *Colchicum autumnale*, dotato di azione miorilassante, antiinfiammatoria, analgesica ed anestetica. È frequentemente somministrato in associazione con altri farmaci, quali ad esempio antiinfiammatori.

La domanda di brevetto PCT/TR2009/000137 descrive composizioni farmaceutiche contenenti tiocolchicoside ed un agente antiinfiammatorio non steroideo. Le composizioni possono essere sotto forma di una soluzione acquosa o non acquosa adatta ad essere iniettata per via endovenosa, intramuscolare o sottocutanea.

Composizioni farmaceutiche in forma solida contenenti un sale di diclofenac e tiocolchicoside sono descritte in EP0837684A1.

La domanda di brevetto PCT/EP2012/061468 descrive un cerotto per il rilascio transdermico, contenente diclofenac o un suo sale accettabile per l'uso farmaceutico e tiocolchicoside.

Composizioni farmaceutiche comprendenti 25 o 75 mg di diclofenac sale sodico e 2 o 4 mg di tiocolchicoside sotto forma di soluzione iniettabile sono descritte in Minerva Anestesiologica, Ottobre 1991, pagine 1084-1085 e in Bollettino Chimico Farmaceutico 1993, 132/6, pagine 203-209. Si tratta dell'unione di due preparazioni separate di Diclofenac e Tiocolchicoside utili ad essere somministrate in modo estemporaneo. Queste soluzioni iniettabili estemporanee non sono specialità farmaceutiche in sé essendo di fatto costituite al momento dell'uso e quindi prive di dati di stabilità a lungo termine.

La disponibilità di una nuova associazione tra diclofenac e tiocolchicoside presenti contemporaneamente nella forma farmaceutica la quale si presenta come preparazione iniettabile stabile nei termini richiesti dalle autorità sanitarie è pertanto di grande interesse.

Dall'arte nota emerge che il diclofenac è una sostanza relativamente instabile in soluzione e che le formulazioni liquide di questa sostanza

necessitano pertanto della presenza di un agente stabilizzante. Il sopra citato brevetto US 4711906 descrive soluzioni acquose stabili di diclofenac contenenti una miscela di propilenglicole e polietilenglicole. La stabilità chimica di queste soluzioni è ottenuta attraverso l'aggiunta di un agente riducente che può essere un solfito, ad esempio bisolfito di sodio, cisteina e/o cisteina cloridrato, acetilcisteina e/o acetilcisteina cloridrato o un tiosolfato. La stabilità chimica viene ulteriormente migliorata dalla presenza di lidocaina in aggiunta all'agente riducente.

Nella preparazione di una composizione liquida contenente diclofenac e tiocolchicoside gli inventori della presente domanda hanno trovato che occorre superare molteplici difficoltà tecnologiche, la più importante delle quali è impedire la degradazione di uno o di entrambi i principi attivi quando formulati in una unica soluzione di unità di dose.

L'agente antiossidante più utilizzato per stabilizzare il diclofenac in soluzioni liquide è il sodio bisolfito. Esistono parecchie formulazioni in commercio contenenti questo antiossidante. Altri antiossidanti utilizzati sono cisteina, acetilcisteina e glutatione ridotto.

Anche il tiocolchicoside presenta problemi di stabilità in soluzione. La compatibilità chimica e fisica del tiocolchicoside con altri farmaci iniettabili frequentemente utilizzati in associazione, tra i quali agenti antiinfiammatori, è descritta in Farmaco, 2002, 57(11), 925-930.

Gli autori della presente invenzione hanno trovato che l'aggiunta di tiocolchicoside a una formulazione contenente diclofenac rende l'uso degli antiossidanti sopra citati problematico se non impossibile. La loro presenza nella soluzione provoca, infatti, una significativa degradazione di

tiocolchicoside e anche di diclofenac in condizioni di conservazione ambientali e sovrambientali (40°C). Il numero degli antiossidanti idonei ad essere utilizzati per via parenterale/iniettiva è limitato e quindi l'impossibilità di utilizzare le sostanze conservanti sopra citate rende assai complesso l'ottenimento di formulazioni potenzialmente stabili alle condizioni richieste dalle autorità sanitarie in sede di registrazione del prodotto.

Il terz-butil-4-idrossianisolo, noto anche come butilidrossianisolo o BHA, è un antiossidante largamente utilizzato nell'industria alimentare. Esso trova impiego in grassi ed oli, cibi in cibi contenenti grassi, oli essenziali e in materiali per il confezionamento del cibo. BHA è una miscela di due isomeri, 2-terz-butil-4-idrossianisolo (2-BHA) e 3-terz-butil-4-idrossianisolo (3-BHA). I due isomeri del BHA sono fenoli e, in quanto tali, reagiscono rapidamente con i radicali liberi, preservando i cibi cui sono addizionati dall'ossidazione e dall'alterazione delle caratteristiche organolettiche (colore, odore, sapore, consistenza). Le preparazioni commerciali contengono generalmente circa il 90% di 3-BHA.

Una soluzione parenterale stabile contenente diclofenac o un suo sale adatto all'impiego farmaceutico ed olio di ricino polietossilato è descritta in IN2008/CHE/2009 A. BHA è citato tra gli antiossidanti che possono essere impiegati nella composizione.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente invenzione è una composizione farmaceutica stabile in forma di soluzione acquosa iniettabile contenente diclofenac e tiocolchicoside o un loro sale adatto all'impiego farmaceutico. La presente invenzione risolve il problema tecnico della instabilità di formulazioni liquide

contenenti un'associazione di diclofenac e tiocolchicoside.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La composizione dell'invenzione contiene terz-butil 4-idrossianisolo (BHA) come l'agente stabilizzante.

Preferibilmente il diclofenac è presente nella composizione come sale di sodio, potassio, calcio o ammonio. Particolarmente preferito è il sale sodico di diclofenac.

La composizione dell'invenzione può eventualmente contenere anche eccipienti adatti per l'uso farmaceutico, quali mannitolo e sorbitolo, e può anche contenere un anestetico locale, ad esempio lidocaina.

La composizione dell'invenzione può contenere, inoltre, agenti solubilizzanti, agenti chelanti, agenti tamponanti o agenti che possono essere utilizzati per correggere il pH, quali ad esempio idrossido di sodio o potassio, bicarbonato di sodio, trometamina, mono-etanolamina o altre basi organiche.

In una realizzazione dell'invenzione la composizione è in forma di soluzione acquosa consistente in una miscela di acqua e glicole propilenico.

In una realizzazione preferita dell'invenzione la composizione è in forma di soluzione acquosa contenente glicole propilenico e diclofenac sale sodico.

Il diclofenac sale sodico è preferibilmente presente nella composizione in quantità variabile da 25 a 75 mg per dose unitaria di somministrazione.

Il tiocolchicoside può essere presente nella composizione in quantità variabile da 1 a 10 mg per dose unitaria di somministrazione.

Il BHA può essere presente nella composizione in quantità variabile da 0,2 a 1,2 mg per dose unitaria di somministrazione.

Gli eccipienti mannitolo o sorbitolo possono essere presenti nella composizione in quantità variabile da 6 a 32 mg per dose unitaria di somministrazione.

Il glicole propilenico può essere presente nella composizione in quantità variabile da 800 a 2000 mg per dose unitaria di somministrazione.

In una realizzazione preferita dell'invenzione la composizione contiene diclofenac sale sodico alla concentrazione di 18,75 mg/mL, corrispondente ad una dose per unità di somministrazione di 75 mg, e tiocolchicoside alla concentrazione di 1 mg/mL, corrispondente ad una dose per unità di somministrazione di 4 mg.

I dati riportati nella Tabella 1 mostrano la stabilità di una composizione secondo l'invenzione contenente diclofenac sale sodico, tiocolchicoside e BHA, in confronto alla stesa composizione in cui BHA viene sostituito dagli agenti antiossidanti sodio metabisolfito o N-acetilcisteina.. La stabilità è stata monitorata mediante analisi HPLC.

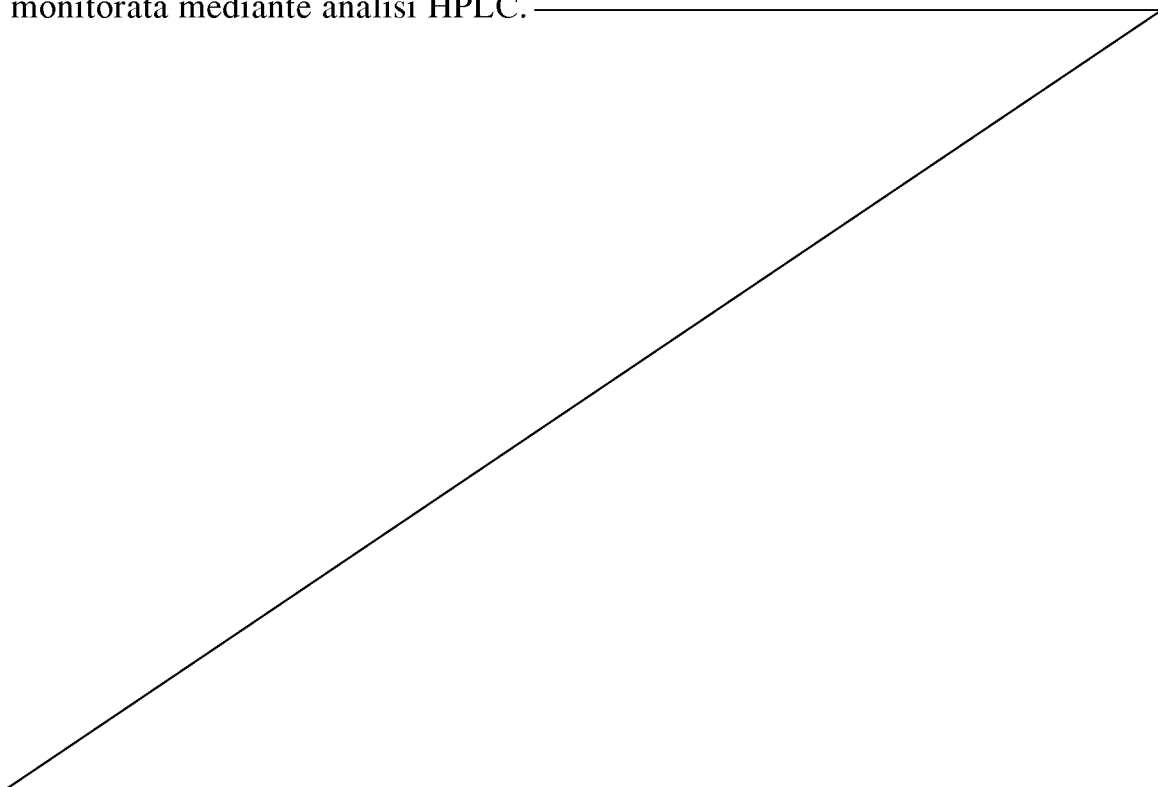


Tabella 1

Antiossidante in formula: Sodio Metabisolfito							
Tempo/Conservazione	Lotto	Titolo Tiocol. (%)	Titolo Diclof. (%)	Imp. Tiocol. (RRT=0,49, %)	Imp. Tiocol. (RRT=0,54, %)	Imp. Tiocol. (RRT=0,64, %)	Imp. Tiocol. (RRT=0,64, %)
1 mese / 40°C	TFR12074B	89,8	93,6	2,93	0,33	NA	NA
Antiossidante in formula: N-Acetilcisteina							
Tempo/Conservazione/Concentrazione	Lotto	Titolo Tiocol. (%)	Titolo Diclof. (%)	Imp. Tiocol. (RRT=0,49, %)	Imp. Tiocol. (RRT=0,54, %)	Imp. Tiocol. (RRT=0,64, %)	Imp. Tiocol. (RRT=0,64, %)
1 giorno/TA/0,5 mg mL ⁻¹	TFR12195A	86,3	NA	NA	0,28	0,06	0,06
1 giorno/TA/30 mg mL ⁻¹	TFR12195B	11,8	NA	69,50	0,33	1,04	1,04
Antiossidante in formula: Butil Idrossi Anisolo (BHA)							
Tempo/Conservazione	Lotto	Titolo Tiocol. (%)	Titolo Diclof. (%)	Imp. Tiocol. (RRT=0,49, %)	Imp. Tiocol. (RRT=0,54, %)	Imp. Tiocol. (RRT=0,64, %)	Imp. Tiocol. (RRT=0,64, %)
1 mese / 40°C	TFR12189A	99,25	98,27	ND	0,61	ND	ND

NA = Non Analizzato

ND = Non Detettabile

RRT = Tempo di Ritenzione Relativo

Si può osservare che la presenza di sodio metabisolfito o di N-acetilcisteina provoca una degradazione di tiocolchicoside e, in presenza di metabisolfito di sodio, che è l'antiossidante di elezione per diclofenac in forma iniettabile, anche di quest'ultimo principio attivo. La degradazione è osservata sia in condizioni di conservazione ambientali che a 40°C.

Al contrario, l'impiego di BHA consente alla composizione di mantenere titoli di tiocolchicoside e di diclofenac superiori, rispettivamente, al 99% e al 98% anche dopo un mese di conservazione a 40°C. Inoltre, in queste condizioni di conservazione due delle tre impurezze tipicamente associate alla degradazione in soluzione del tiocolchicoside non sono rilevabili.

Sorprendentemente, si è trovato, inoltre, che l'impiego di BHT, (butilidrossitoluene, 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilfenolo), un antiossidante anch'esso a struttura fenolica e stretto analogo di BHA, non è adatto a garantire la stabilità di una soluzione di diclofenac e tiocolchicoside, essendo associato a problemi di scarsa solubilità e di precipitazione in condizioni di conservazione ordinarie.

La composizione iniettabile dell'invenzione è adatta alla somministrazione endovenosa, intramuscolare o sottocutanea, e può essere preparata utilizzando metodiche convenzionali ben note al tecnico del settore.

Si riporta nella seguente Tabella 2, a titolo di esempio, la composizione quantitativa di una dose unitaria (fiala contenente 4 mL di composizione) di una composizione secondo l'invenzione.

Tabella 2

Componenti	mg
Diclofenac sale sodico	75
Tiocolchicoside	4
Mannitolo	24
Terz-Butilidrossianisolo	0,4
Glicole propilenico	1600
Sodio idrossido	q.b. pH 8,0-8,5
Acqua purificata	q.b. 4 mL

La composizione riportata nella Tabella 2 rappresenta una realizzazione particolarmente preferita dell'invenzione.

Un ulteriore aspetto dell'invenzione riguarda l'uso della composizione dell'invenzione per il trattamento di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e legamenti, in particolare per il trattamento di patologie infiammatorie reumatologiche articolari ed extra-articolari, lombosciatalgie acute e croniche, nevralgie cervicali, torcicollo e sindromi dolorose post-traumatiche e post-operatorie.

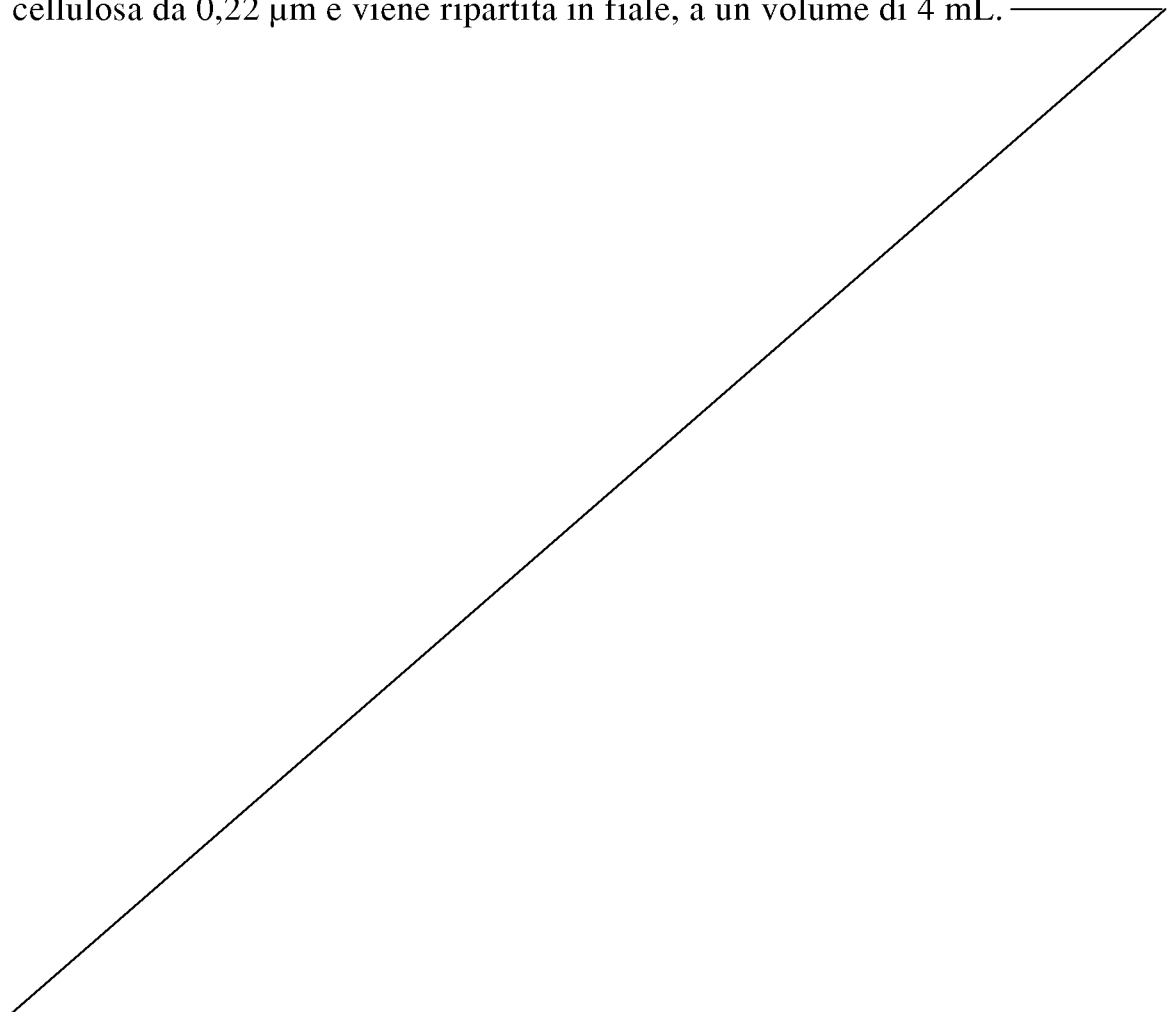
La composizione dell'invenzione può essere somministrate in dose unitarie corrispondenti a 75 mg di diclofenac sodico e a 4 mg di tiocolchicoside 1 o 2 volte al giorno.

L'invenzione viene ora illustrata dal seguente esempio.

Preparazione di 1000 mL di soluzione iniettabile, corrispondente a 250 fiale, di diclofenac sale sodico e tiocolchicoside

Sotto flusso d'azoto vengono introdotti in un preparatore 500 g di acqua purificata e 400 g di glicole propilenico. Sotto agitazione vengono aggiunti 6 g di mannitolo e si agita fino a completa solubilizzazione. La soluzione ottenuta viene scaldata fino a 40°C. Raggiunta questa temperatura

vengono introdotti 0,1 g di butilidrossianisolo e si agita fino ad ottenere completa dissoluzione. La soluzione viene raffreddata a temperatura ambiente e vengono aggiunti 1 g di tiocolchicoside. Si agita fino a completa dissoluzione e si aggiungono 18,75 g di diclofenac sodico. Si agita fino a completa solubilizzazione. Il pH della soluzione ottenuta viene controllato e, se necessario, corretto portandolo fino ad un valore di 8,0-8,5 unità pH con una soluzione di NaOH 0,1 M. La soluzione viene quindi portata al volume desiderato con acqua purificata e si ricontrolla il valore del pH, che viene corretto, se necessario, con una soluzione di NaOH 0,1 M o HCl 0,1 M fino ad ottenere un valore di 8,0-8,5 unità pH. La soluzione viene successivamente sottoposta a una filtrazione sterilizzante su un filtro di acetato/nitrato di cellulosa da 0,22 μm e viene ripartita in fiale, a un volume di 4 mL.



RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica stabile in forma di soluzione acquosa iniettabile contenente diclofenac e tiocolchicoside o un loro sale adatto all'impiego farmaceutico.
2. Composizione secondo la rivendicazione 1 contenente, inoltre, terz-butildrossianisolo.
3. Composizione secondo la rivendicazione 1 contenente diclofenac sale sodico.
4. Composizione secondo le rivendicazioni 1-3 in cui detta soluzione acquosa consiste in una miscela di acqua e glicole propilenico.
5. Composizione secondo le rivendicazioni 1-4 contenente, inoltre, eccipienti adatti all'impiego farmaceutico, un anestetico locale, agenti solubilizzanti, agenti chelanti, agenti tamponanti o agenti che possono essere utilizzati per correggere il pH.
6. Composizione secondo le rivendicazioni 1-5 contenente diclofenac sale sodico in quantità variabile da 25 a 75 mg per dose unitaria di somministrazione, preferibilmente 75 mg.
7. Composizione secondo le rivendicazioni 1-6 contenente tiocolchicoside in quantità variabile da 1 a 10 mg per dose unitaria di somministrazione, preferibilmente 4 mg.
8. Composizione secondo le rivendicazioni 1-7 contenente terz-butildrossianisolo in quantità variabile da 0,2 a 1,2 mg per dose unitaria di somministrazione, preferibilmente 0,4 mg.
9. Composizione secondo la rivendicazione 1 avente la seguente composizione per dose unitaria di somministrazione:

Componenti	mg
Diclofenac sale sodico	75
Tiocolchicoside	4
Mannitolo	24
Terz-butildrossianisolo	0,4
Glicole propilenico	1600
Sodio idrossido	q.b. pH 8,0-8,5
Acqua purificata	q.b. 4 mL

10. Composizione secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, per uso nel trattamento di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e dei legamenti.

Milano, 22 ottobre 2012

CLAIMS

1. Stable pharmaceutical composition in the form of injectable aqueous solution containing diclofenac and thiocolchicoside or a salt thereof suitable for the pharmaceutical use.
2. Composition according to claim 1 further containing tert-butylhydroxyanisole.
3. Composition according to claim 1 containing diclofenac sodium salt.
4. Composition according to claims 1-3, wherein said aqueous solution consists of a mixture of water and propylene glycol.
5. Composition according to claims 1-4, further containing excipients suitable for the pharmaceutical use, a local anaesthetic, solubilising agents, chelating agents, buffering agents, or agents that can be used to adjust the pH.
6. Composition according to claims 1-5 containing diclofenac sodium salt in amounts variable from 25 to 75 mg for unit dose of administration, preferably 75 mg.
7. Composition according to claims 1-6 containing thiocolchicoside in amounts variable from 1 to 10 mg for unit dose of administration, preferably 4 mg.
8. Composition according to claims 1-7 containing tert-butylhydroxyanisole in amounts variable from 0.2 a 1.2 mg for unit dose of administration, preferably 0.4 mg.
9. Composition according to claim 1 having the following composition for unit dose of administration:

Components	mg
Diclofenac sodium salt	75
Thiocolchicoside	4
Mannitol	24
tert-butylhydroxyanisole	0.4
Propylene glycol	1600
Sodium hydroxide	As needed for pH 8.0-8.5
Purified water	As needed for 4 mL

10. Composition according to any one of the preceding claims, for use in the treatment of articular, muscular, tendineous or ligament pain and phlogosis of rheumatic or traumatic origin.