



## (12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 38016 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/16; A61K 9/08; A61K 9/00; A61K 31/196**
- (43) Date de publication : **30.12.2016**

- 
- (21) N° Dépôt : **38016**
- (22) Date de Dépôt : **21.10.2013**
- (30) Données de Priorité : **22.10.2012 IT MI 2012 A 001782**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale  
**PCT/EP2013/071925 20.04.2015**
- (71) Demandeur(s) : **EPIFARMA S.R.L., Via San Rocco, 6 I-85033 Episcopio (pz) (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **IRIANNI, Giuseppe ; MACELLONI, Cristina ; TESESCHI, Luca**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**

- 
- (54) Titre : **COMPOSITION INJECTABLE STABLE CONTENANT DU DICLOFÉNAC ET DU THIOCOLCHICOSIDE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne une solution aqueuse injectable stable contenant du diclofénac et du thiocholchicoside ou des sels acceptables pharmaceutiquement, et leur utilisation dans le traitement de troubles rhumatismaux ou traumatiques douloureux et inflammatoires des articulations, des muscles, des tendons et des ligaments.

(تركيبه ثابتة قابلة للحقن تحتوي على داي كلوفيناك وثيوكول شيكوسايد)

### الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بمحلول مائي ثابت قابل للحقن يحتوي على داي كلوفيناك وثيوكول شيكوسايد، أو أملاح منهما مقبولة صيدلانياً، وباستخدامه في علاج حالات الألم والالتهاب الروماتيزمي أو رضوض المفاصل، والعضلات، والأوتار والأربطة.

9

(تركيبة ثابتة قابلة للحقن تحتوي على داي كلوفيناك وثيوكول شيكوسايد)

### الوصف الكامل

#### المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة ثابتة قابلة للحقن تحتوي على داي كلوفيناك وثيوكول شيكوسايد،  
5 أو أملاح منهما مقبولة صيدلانياً، واستخدامهما في علاج حالات الألم والالتهاب الروماتيزمي أو رضوض المفاصل، عضلات، أوتار وأربطة.

#### الخلفية التقنية

يعد حمض الدااي كلوفيناك (2)-[2]-2، 6-داي كلورو فينيل أمينو [ فينيل ] (أسيستيك ) أحد  
العقاقير المضادة للالتهاب وغير الستيرويدية الأكثر انتشاراً نظراً لنشاطها الفارماكولوجي  
10 الملحوظ.

يُعرف عدد من صيغ الدااي كلوفيناك لإعطائها بالحقن غير المعوي، حيث إنها توجد، على  
سبيل المثال، في شكل ملح صوديوم، بوتاسيوم، داي إيثيل أمين أو 2-هيدروكسي إيثيل  
بيروليدين.

ورد الكشف عن صيغ الدااي كلوفيناك التي تُعطى بالحقن غير المعوي، على نحو خاص ملح  
15 الصوديوم الخاص بها، على سبيل المثال، في البراءة الأمريكية رقم 4711906 ( US  
4711906).

الثيوكول شيكوسايد، والذي يُطلق عليه أيضاً 3-ديميثيل -ثيوكولشيسين جلوكوزيد، هو  
جلوكوزيد مستخلص من بذور نبات اللحلاح الخريفي (*Colchicum autumnale*)، والذي يتميز

Q

بتأثيره الباسط للعضلات، والمضاد للالتهابات، والمسكن والمخدر. يتم إعطاؤه بصورة متكررة مع أدوية أخرى، مثل مضادات التهابات.

يكشف طلب البراءة PCT/TR 137000/2009 (PCT/TR2009/000137) عن تركيبات صيدلانية تحتوي على ثيوكول شيكوسايد وعقار غير استرويدي مضاد للالتهابات. قد تكون التركيبات على شكل محلول مائي أو غير مائي مناسب للحقن داخل الوريد، داخل العضلة أو تحت الجلد. 5

ورد الكشف عن تركيبات صيدلانية في صورة صلبة تحتوي على ملح داي كلوفيناك وثيوكول شيكوسايد في البراءة الأوروبية 10837684 (EP 0837684A1) (المكافئة للبراءة الفرنسية 2735369 (FR2735369)).

10 يكشف طلب البراءة PCT/EP 061468/2012 (PCT/EP2012/061468) عن رقعة للإطلاق عبر الجلد، تحتوي على داي كلوفيناك أو ملح منه مقبول صيدلانياً وثيوكول شيكوسايد.

يكشف الطلب الدولي 053012/2012 (WO2012/053012) عن تركيبة موضعية في شكل مستحلب بحجم النانو يشتمل على ملح صوديوم داي كلوفيناك وثيوكول شيكوسايد.

15 ورد وصف التركيبات الصيدلانية التي تحتوي على 25 أو 75 مجم من ملح صوديوم داي كلوفيناك و 2 أو 4 مجم من ثيوكول شيكوسايد في شكل محلول قابل للحقن في Minerva Bollettino Chimico Farmaceutico و Anestesiologica, October 1991, pages 1084-1085 هناك توليفة بها مستحضران منفصلان من داي كلوفيناك و Thiochol شيكوسايد، حيث يكونان مفيدين للإعطاء المرتجل. يُطلق على المحاليل المرتجلة المذكورة

9

والقابلة للحقن أدويةً مسجلة، حيث يتم تحضيرها عملياً حين الاستخدام، وبالتالي فإنها تفتقر إلى بيانات الثبات طويل الأمد.

5 هناك ارتباط جديد بين الداى كلوفيناك والثيوكول شيكوسايد الموجودين في آنٍ واحد في صورة صيدلانية توجد في شكل مستحضر ثابت وقابل للحقن خلال الفترة التي تطلبها الجهات الصحية، لذا فإنها ذات أهمية كبيرة.

يوضح الفن السابق أن الداى كلوفيناك هو مادة غير ثابتة نسبياً في المحلول، لذا فإن الصيغ السائلة للمادة المذكورة تتطلب وجود عامل مثبت. تكشف البراءة الأمريكية المذكورة أعلاه 4711906 (US 4711906) عن محاليل مائية ثابتة من الداى كلوفيناك تحتوي على خليط من بروبيلين جليكول وبولي إيثيلين جليكول. يتم الحصول على الثبات الكيميائي للمحاليل المذكورة وذلك بإضافة عامل اختزال قد يكون عبارةً عن سلفيت، مثل باي سلفيت صوديوم، سيستين و/أو هيدرو كلوريد سيستين، أسيتيل سيستين و/أو أسيتيل هيدرو كلوريد سيستين، أو ثيو سلفات. يتم أيضاً تحسين ثباتها الكيميائي وذلك بفضل وجود ليدوكاين إضافةً إلى عامل الاختزال.

15 عند تحضير تركيبة سائلة تحتوي على داى كلوفيناك وثيوكول شيكوسايد، وجد مقدمو الطلب الحالي أنه من الضروري التغلب على عدد من الصعوبات الفنية، وعلى رأسها الوقاية من تفتت أحد المكونين الفعالين أو كليهما عند صياغتهما في محلول جرعة واحدة.

يتمثل مضاد الأكسدة الأكثر استخداماً بغرض تثبيت الداى كلوفيناك في محاليل سائلة في باي سلفيت صوديوم. هناك عدة صيغ متوافرة في الأسواق تحتوي على مضاد الأكسدة هذتا. تتضمن مضادات الأكسدة الأخرى المستخدمة سيستين، أسيتيل سيستين وجلوتاثيون مختزل.

يؤدي الثيوكول شيكوسايد أيضاً إلى ظهور مشكلات الثبات في المحلول. ورد وصف للتوافق الكيميائي والفيزيائي للثيوكول شيكوسايد مع أدوية أخرى قابلة للحقن يكثر دمجها به، بما في ذلك مضادات الالتهابات، في Farmaco, 2002, 57(11), 925-930.

5 وجد مقدمو الاختراع الحالي أن إضافة الثيوكول شيكوسايد إلى صيغة تحتوي على داي كلوفيناك تؤدي إلى صعوبة، ما لم تكن استحالة، استخدام مضادات الأكسدة سالفة الذكر، نظراً لأن وجودها في المحلول يؤدي إلى إحداث تفتت كبير للثيوكول شيكوسايد والداي كلوفيناك في ظل ظروف التخزين المحيطة وفوق المحيطة (40 درجة مئوية). ولأن هناك عدداً محدوداً من مضادات الأكسدة المناسبة للاستخدام للحقن غير المعوي/القابل للحقن، فإن عدم إمكانية استخدام عوامل الإذابة المذكورة تجعل من المعقد جداً الحصول على صيغ يُحتمل أن تثبت في ظل الظروف التي تقتضيها الجهات الصحية عند تسجيل المنتج. 10

يُعرف t-بيوتيل-4-هيدروكسي أنيسول، الذي يُطلق عليه أيضاً هيدروكسي أنيسول معالج ببيوتيل أو BHA، بأنه مضاد أكسدة يكثر استخدامه في الصناعات الغذائية والصيدلانية. فهو يُستخدم في إنتاج السمن والزيوت، والأغذية التي تحتوي على سمن وزيوت عطرية، ومواد تغليف الأغذية. يعد BHA خليطاً من أيزومرين: 2-t-بيوتيل-4-هيدروكسي أنيسول (BHA-2) و 3-t-بيوتيل-4-هيدروكسي أنيسول (BHA-3). أيزومرا BHA هما مركبا فينول لذا فإنهما يتفاعلا سريعاً مع الشقوق الحرة، وبالتالي يتم وقاية الأغذية التي تضاف إليها من الأكسدة وتحول خصائص مذاقها (اللون، الرائحة، النكهة والتركيب). 15

### الكشف عن الاختراع

20 يتمثل الغرض من الاختراع الحالي في توفير تركيبة صيدلانية ثابتة في شكل محلول مائي قابل للحقن يحتوي على داي كلوفيناك وثيوكول شيكوسايد أو ملح منهما مقبول صيدلانياً. يؤدي

الاختراع الحالي إلى حل المشكلة الفنية التي تتمثل في عدم ثبات الصيغ السائلة التي تحتوي على توليفة من الداى كلوفيناك والثيوكول شيكوسايد.

### الوصف التفصيلي:

تتكون تركيبة الاختراع من t-بيوتيل 4-هيدروكسي أنيسول (BHA) في شكل مضاد أكسدة.

5 يفضل أن يكون داى كلوفيناك موجوداً في التركيبة في شكل صوديوم، بوتاسيوم، كالسيوم أو ملح أمونيوم . يفضل على نحو خاص ملح صوديوم داى كلوفيناك.

تركيبة الاختراع من يمكن أن تشمل بشكل اختياري على سواغات مناسبة للاستخدام الصيدلاني ، مثل مانيتول سوربيتول ، ويمكن أن يشمل أيضاً على مسكن موضعي ، مثل ليدوكاين.

10 يمكن أن تشمل التركيبة طبقاً للاختراع أيضاً على عوامل قابلة للإسالة ، عوامل خلالية ، عوامل منظمة أو عوامل مصححة للرقم الهيدروجيني ، مثل هيدروكسيد صوديوم أو بوتاسيوم ، صوديوم بيكربونات ، تروميث أمين ، مونو إيثانول أمين أو قواعد عضوية أخرى .

في أحد النماذج من الاختراع التركيبة يأخذ المحلول الشكل المائي المتكون من خليط من ماء وبروبيلين جليكول.

15 في نموذج مفضل من تركيبة الاختراع فإنها تأخذ شكل محلول مائي يحتوي على بروبيلين جليكول وملح صوديوم داى كلوفيناك .

يفضل أن يكون ملح صوديوم داى كلوفيناك موجوداً في التركيبة في كميات تتراوح من 25 إلى 75 مجم لكل وحدة جرعة يتم إعطاؤها .

يمكن أن يوجد ثيوكول شيكوسايد في التركيبة في كميات تتراوح من 1 إلى 10 مجم لكل وحدة جرعة يتم إعطاؤها .

يمكن أن يوجد BHA في التركيبة في كميات تتراوح من 0.1 إلى 1.2 مجم لكل وحدة جرعة يتم إعطاؤها .

5 يمكن أن توج سواغات مانيتول أو سوربيتول في التركيبة في كميات تتراوح من 6 إلى 32 مجم لكل وحدة جرعة يتم إعطاؤها .

يمكن أن يوجد بروبيلين جليكول في التركيبة في كميات تتراوح من 800 إلى 2000 مجم لكل وحدة جرعة .

10 في نموذج مفضل من الاختراع تتكون التركيبة من ملح صوديوم داي كلوفيناك عند تركيز من 18.75 مجم / مل ، مناظرة لوحدة جرعة بكمية من 75 مجم، وثيوكول شيكوسايد عند تركيز من 1 مجم / مل ، مناظرة لوحدة جرعة بكمية من 4 مجم.

15 تم توضيح البيانات في الجدول 1 التي توضح ثبات التركيبة طبقاً للاختراع تحتوي على ملح صوديوم داي كلوفيناك، ثيوكول شيكوسايد وBHA، بالمقارنة مع نفس التركيبة حيث يتم استبدال BHA بواسطة مضاد الأكسدة صوديوم ميتا باي سلفيت أو N-أسيتيل سيستين.  
تمت مراقبة ثبات بواسطة تحليل HPLC .



## الجدول 1

5

مضاد أكسدة في صيغة :صوديوم ميتا باي سلفيت						
الزمن / التخزين	الدفعة	محتوي التيكول (%)	محتوي ديلكلوف (%)	تلوث التيكول (=RRT) 0.49 (%)	تلوث التيكول (= RRT) 0.54 (%)	تلوث التيكول (=RRT) 0.64 (%)
1 شهر / 40 درجة مئوية	TFR 120 B74	89.8	93.6	2.93	0.33	NA
مضاد أكسدة في صيغة N :- أسيتيل سيستين						
الزمن / التخزين / التركيز	الدفعة	محتوي	محتوي	تلوث	تلوث	تلوث

9

		الثيكون (%)	ديكلوف (%)	الثيكون (%) =RRT)	الثيكون (%) =RRT)	الثيكون (%) =RRT)
				.049	.054	.064
				(%)	(%)	(%)
1 يوم / درجة الحرارة المحيطة @ 0.5 مجم مل <sup>-1</sup>	TFR 121 A95	86.3	NA	NA	0.28	0.06
1 يوم / درجة الحرارة المحيطة @30 مجم مل <sup>-1</sup>	TFR 121 B95	11.8	NA	69.5 0	0.33	1.04
مضاد أكسدة في صيغة: هيدروكسي أنيسول معالج ببيوتيل (BHA)						
		محتوي الثيكون (%)	محتوي ديكلوف (%)	تلوث الثيكون (%) =RRT)	تلوث الثيكون (%) =RRT)	تلوث الثيكون (%) =RRT)
الزمن / التخزين	الدفعة			.049	.054	.064
				(%)	(%)	(%)
1 شهر / 40 درجة مئوية	TFR	99.25	98.27	ND	0.61	ND

	121					
	A89					

=NA لم يتم تحليله

=ND غير قابل للاكتشاف

=RRT زمن الاحتجاز النسبي

5 تمت ملاحظة أن وجود صوديوم ميتا باي سلفيت أو

N- أسيتيل سيستين يسبب تفتت ثيوكول شيكوسايد ، و في وجود صوديوم ميتا باي سلفيت، الذي يفضل أن يكون مضاد أكسدة قابل للحقن داي كلوفيناك، ومكون فعال أخير أيضاً . تمت ملاحظة تفتت تحت كل من ظروف التخزين المحيطة وعند 40 درجة مئوية.

وعلى العكس من ذلك، فإن استخدام BHA يوفر إمكانية للتركيبية أن تحافظ على محتويات

10 ثيوكول شيكوسايد وداي كلوفيناك بما يزيد عن 99% و 98% على الترتيب ، حتى بعد شهر

واحد من التخزين عند 40 درجة مئوية. علاوة على ذلك ، تحت ظروف التخزين المذكورة يكون ارتباط اثنين من الثلاث ملوثات بشكل نمطي بتفتت ثيوكول شيكوسايد في محلول غير قابل للاكتشاف.

تم أيضاً على نحو مدهش اكتشاف أن استخدام BHT (معالج بيوتيل هيدروكسي تولوين ، 2،

15 6- بيس ( 1، 1- داي ميثيل إيثيل )-4- ميثيل فينول )، مضاد أكسدة الذي يكون به أيضاً

بنية فينول والذي يكون عبارة عن نظير جرعة من BHA، الذي يكون غير مناسب ل للثبات

9

المتضمن من محلول من داي كلوفيناك وثيوكول شيكوسايد، حيث يرتبط مع مشكلات ضعف القابلية للذوبان و الترسيب تحت ظروف تشغيل طبيعية .

تكون التركيبة لقابلة للحقن طبقاً للاختراع مناسبة للإعطاء داخل الوريد، داخل العضلة أو تحت الجلد ، و يمكن تحضيرها بواسطة طرق تقليدية معروفة بشكل جيد لذوي المهارة في المجال .

على سبيل المثال،، يوضح الجدول 2 وحدة جرعة التركيبة الكمية ( زجاجة 4 مل ) طبقاً للاختراع.

الجدول 2

مكون	مجم
ملح صوديوم داي كلوفيناك	75
ثيوكول شيكوسايد	4
مانيتول	6
T-بيوتيل هيدروكسي أنيسول	0.2
بروبيلين جليكول	1600
صوديوم هيدروكسيد	كمية كافية للرقم الهيدروجيني -8.0

9

	8.5
ماء نقي	كمية كافية لـ 4 مل

تمثل التركيبة الموضحة في الجدول 2 نموذج مفضل بشكل خاص من الاختراع.

5 تتعلق سمة إضافية من الاختراع باستخدام تركيبة طبقاً للاختراع لمعالجة ألم روماتويدي أو ألم يتعلق الجرح والتهاب المفاصل ، العضلات والأوتار و الأربطة، وعلى نحو خاص لمعالجة اضطرابات روماتويدية التهابية خارجية عن المفصل ومفصلية، وألم العصب الوركي الحاد والمزمن وألم عصبي رقي، والصرع ومتلازمات الألم بعد الجراحة وبعد العمليات الجراحية.

يمن إعطاء التركيبة الخاصة بالكشف الحالي في كميات وحدة جرعة من 75 مجم من ديكلوفيناك و صوديوم و 4 مجم من ثيوكول شيكوسايد مرة أو مرتين في اليوم.

10 تم الآن توضيح الاختراع من خلال الأمثلة التالية.

تحضير 1037.5 مل من محلول غير قابل للحقن من ملح ديكلوفيناك صوديوم و ثيوكول شيكوسايد ، مناظراً لقنينات 250 .

#### تحضير المحلول السائب

15 وطبقاً للإجراءات فإن الكمية المطلوبة من جليكول بروبيلين (415 جم) بداخل خزان خاص بالتحليل، تم تحويل نظام التقليب على المكون الذي تم تسخينه عند حوالي  $40 \pm 5$  م. تم إدخال كمية بيوتيل هيدروكسي أنيسول 51.9 مجم تم إدخاله في خزان تحلل وتم تقليل

9

المستحضر ل  $20 \pm 10$  دقائق أو حتى التحلل الكامل. التحويل الخاص بنظام التقليب والتثبيت من مظهر المحلول: واضح وليس له لون. يتم تبريده إلى  $25 \pm 5$  م ، يتم التحويل على نظام التقليب وبعد ذلك تتم إضافة الكمية المطلوبة من الماء الخاص بالحقن (636.61 جم) ومانيتول (1.6 جم) ويتم التقليب لمدة  $15 \pm 5$  دقيقة. نظام تحويل النظام الخاص بالتقليب والتثبيت من مظهر المحلول: واضح وليس له لون. 5

يتم التحويل لنظام التقليب، وبعد ذلك يتم تحويل ملح صوديوم داي كلوفيناك (19.5 جم) ويتم التقليب لمدة  $40 \pm 10$  دقائق أو حتى التحلل الكامل. يتم تحويل نظام التقليب والتثبيت من المظهر الخاص بالمحلول: واضح وليس له لون.

يتم تشغيل نظام التقليب وبعد ذلك يتم تحميل ثيوكول شيكوسايد (1.0375 جم) ويتم الخلط لمدة  $20 \pm 5$  دقائق أو الإذابة الكاملة. ويتم تحويل نظام التقليب والتثبيت من مظهر المحلول: أصفر رائق لمحلول كهروماني. 10

يتم إجراء فحص قيمة الكثافة ( $1.020 - 1.050$  جم/مل) وإذا كان ذلك ضرورياً ما يتعلق بوزن ناتج تقطر ماء ويتم التقليب لحوالي 10 دقائق ويتم التحويل لنظام التقليب وفحص المظهر الخاص بالمحلول، أصفر واضح لمحلول كهروماني.

يتم الثبت من قيمة الرقم الهيدروجيني ( $7.0 - 9.0$ ). 15

### ترشيح المحلول

تم إرسال المحلول الذي تم تحضيره خلال خرطوشة مرشح تستخدم مرة واحدة 0.22 ميكرو جرام من وعاء تحلل خاص بحاوية فولاذية غير قابلة للصدأ. يتم الحفاظ على الخزان تحت ضغط  $N_2$  . يقوم محلل المرشح بفحص التكامل الخاص بالمرشح قبل وبعد الترشيح.

9

## ملء الأمبولات

- 5 يتم فيما سبق نزع البيروجينات من الأمبولات المملوءة وتم إدخالها في غرفة الملء طبقاً لإجراءات التشغيل. تم أيضاً تنظيف المعدات وأجزاء الملء وتم جعلها معقمة قبل الاستخدام.
- تحدث عملية الملء المعقمة في وسط الدرجة أ مع خلفية الدرجة ب. يتم ملء الخزان تحت ضغط من  $N_2$  أثناء الخطوة 3 وتم ربطها مع آلة ملء الأمبولات. يخضع المحلول بشكل فوري قبل عملية الملء خاصة بمرشح معقم 0.22 ميكرو متر (الغشاء: نيلون 6.6 ، زيتا موجبة معدلة على نحو تساهمي / Housing: بولي برويلين). وبعد تجميع المحاقن، فإن المكابس والإبر
- 10 والأنابيب والمرشح وكل الدوائر يتم تنظيفها باستخدام محلول خاص بالملء و يتم تعديل الحجم المطلوب (حكم ملء 4.15 مل \*). يبدأ إجراء الملء والأمبولات، والتي يتم منع تسربها على نحو جيد من خلال دمج الزجاج والتجميع في صواني فولاذية. وقبل وبعد الملء، يتم فحص التكامل الخاص بمرشح معقم سعة 0.22 ميكرو لتر، ثم يتم اختبار الأمبولات المعقمة فيما يتعلق بالتكامل عند خطوة الملء النهائية.
- 15 \* يتم الملء المسبق لـ 0.15 مل، ويتم الاستخدام لضمان حجم أدنى قابل للاستخلاص قدره 4.0 مل.

### عناصر الحماية

- 1-1 تركيبة صيدلانية في شكل محلول مائي قابل للحقن يشتمل على داي كلوفيناك 1
- 2-1 وثيوكول شيكوسايد أو ملح منهما مقبول صيدلانياً في شكل مكونات فعالة و-t-بيوتيل هيدروكسي أنيسول كمادة مثبتة. 2
- 2-2 تركيبة طبقاً لعنصر الحماية 1، يشتمل على ملح صوديوم داي كلوفيناك. 1
- 3-1 تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية 1-2، حيث يتكون المحلول المائي المذكور من خليط من ماء وبروبيلين جليكول. 2
- 4-1 تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية 1-3، التي تشتمل أيضاً على مكون إضافي تم اختياره من مسكن موضعي ، عامل قابل للإسالة ، عامل خلابي ، عامل محلول منظم و مادة لتصحيح الرقم الهيدروجيني. 3
- 5-1 تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية 1-4 التي تشتمل على ملح صوديوم داي كلوفيناك بكميات تتراوح من 25 إلى 75 مجم لكل وحدة جرعة . 2
- 6-1 تركيبة طبقاً لعنصر الحماية 5، حيث تكون لكمية المذكورة عبارة عن 75 مجم. 1
- 7-1 تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية 1-6 يشتمل على ثيوكول شيكوسايد بكميات تتراوح من 1 إلى 10 مجم لكل وحدة جرعة . 2
- 8-1 تركيبة طبقاً لعنصر الحماية 7، حيث تكون لكمية المذكورة عبارة عن 4 مجم. 1
- 9-1 تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية 1-8 ، التي تشتمل على t-بيوتيل هيدروكسي 1



- 2 أنيسول بكميات تتراوح من 0.1 إلى 1.2 مجم لكل وحدة جرعة.
- 1 10- تركيبة طبقاً لعنصر الحماية 9، حيث تكون لكمية المذكورة عبارة عن 0.2 مجم.
- 1 11- تركيبة طبقاً لعنصر الحماية 1، المتكون من المكونات والكميات التالية لكل وحدة جرعة:
- 3 3 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
- | مكون  | مجم     |    |
|---|---------|----|
| ملح صوديوم داي كلوفيناك                       | 75      | 4  |
| ثيوكول شيكوسايد                               | 4       | 5  |
| مانيتول                                       | 6       | 6  |
| t-بيوتيل هيدروكسي أنيسول                      | 0.2     | 7  |
| بروبيلين جليكول                               | 1600    | 8  |
| كمية كافية للرقم الهيدروجيني صوديوم هيدروكسيد |         | 9  |
|   | 8.5-8.0 | 10 |
| كمية كافية لـ 4 مل ماء نقى                    |         | 11 |
- 1 12- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة لاستخدامها في علاج التهاب
- 2 المفاصل ، العضلات ، الأوتار ، الأربطة الروماتويدي أو الناتج عن إصابات رضحية.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**  
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et  
complétée par la loi 23-13)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 38016	Date de dépôt : 21/10/2013 Date d'entrée en phase nationale : 20/04/2015
Déposant : EPIFARMA S.R.L.	Date de priorité: 22/10/2012
Intitulé de l'invention : COMPOSITION INJECTABLE STABLE CONTENANT DU DICLOFÉNAC ET DU THIOCOLCHICOSIDE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site <a href="http://worldwide.espacenet.com">http://worldwide.espacenet.com</a> , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: TELLAA REDOUANE	Date d'établissement du rapport : 17/02/2016
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

**Partie 1 : Considérations générales**

*Cadre 1 : base du présent rapport*

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description  
1 - 13
- Revendications  
12

**Partie 2 : Rapport de recherche****Classement de l'objet de la demande :**

CIB : A 61K 31/16, 31/196, 9/00, 9/08

CPC : A61K31/196; A61K31/704; A61K9/0019; A61K9/08.

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

**EPOQUE, ORBIT, PUBMED**

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	FR2735369; SYNTHELABO [FR]; 20/12/1996.	1 - 12
X	WO2012053012; CADILA HEALTHCARE LTD [IN]; 26/04/2012.	1 - 12
A	Arvind. R et al; SIMULTANEOUS ESTIMATION OF THIOCOLCHICOSIDE AND DICLOFENAC POTASSIUM BY UV SPECTROPHOTOMETER USING MULTICOMPONENT METHOD; 01/04/2011.	1 - 12

**\*Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs  
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté.

**Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité**

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 12 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1 - 12	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 12 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : FR2735369

D2 : WO2012053012

D3 : SIMULTANEOUS ESTIMATION OF THIOCOLCHICOSIDE AND DICLOFENAC POTASSIUM BY UV SPECTROPHOTOMETER USING MULTICOMPONENT METHOD.

**1. Nouveauté (N) :**

Aucun document de l'art antérieur ne décrit une composition pharmaceutique contenant la diclofénac, le thiocolchicoside et la butylhydroxyanisole telle que décrite dans la revendication 1 de la présente demande.

Par conséquent l'objet des revendications 1-12 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

**2. Activité inventive (AI) :**

Le document D1, considéré comme l'état de la technique le plus proche, a pour objet une composition pour l'administration parentérale, qui comprend un sel de sodium de diclofénac, du thiocolchicoside, le propylène glycol, l'alcool benzylique, l'acétylcystéine, l'hydroxyde de sodium, le mannitol, l'eau. Un antioxydant peut être ajouté, quelques exemples sont donnés, mais le butylhydroxyanisole ne figure pas.

L'objet de la revendication 1 diffère de D1 par l'utilisation de l'antioxydant butylhydroxyanisole à la place de l'acétylcystéine. Les exemples ne fournissent aucune preuve d'effet technique inattendu.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'une composition alternative plus stable pour une utilisation dans le traitement de troubles rhumatismaux ou traumatiques douloureux et inflammatoires des articulations, des muscles, des tendons et des ligaments.

La solution proposée dans la présente demande ne peut pas être considéré comme inventive vu que le choix de butylhydroxyanisole comme excipient peut être considéré comme faisant partie de la pratique de routine de l'homme du métier dans le domaine des préparations galéniques.

Par conséquent l'objet des revendications 1-12 n'implique pas d'activité inventive au sens de

l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13

**3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :**

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.