

Deep In



DOLORE E INFIAMMAZIONE



Rationale and evidence for the incorporation of heparin into the diclofenac epolamine medicated plaster

Razionale ed evidenza per l'incorporazione dell'eparina nel cerotto medicato di diclofenac epolamina

Gli autori

Kim D. Rainsford, Michael S. Roberts, Alessandro Nencioni, Clarence Jones

Publicato in *Curr Med Res Opin.* 2018 Nov 26:1-28.

Background



Le formulazioni topiche degli antinfiammatori non steroidei (FANS) sono state sviluppate nel trattamento del dolore localizzato allo scopo di evitare gli effetti indesiderati a livello sistemico, come complicazioni gastrointestinali, nefrotossicità ed eventi cardiovascolari.

Una recente metanalisi Cochrane ha concluso che i FANS topici sono sicuri ed efficaci nel ridurre il dolore acuto associato a distorsioni e contusioni e che il diclofenac e il ketoprofene sono principi attivi particolarmente indicati nel ridurre il dolore da osteoartrosi.

Il cerotto medicato a base di diclofenac e poliammina (DHEP), sviluppato negli anni '80 da IBSA, si è rivelato sicuro ed efficace nel trattamento locale del dolore acuto da contusioni, distorsioni, stiramenti, epicondiliti e nel dolore da gonartrosi.

Recentemente è stata sviluppata una nuova formulazione del cerotto (DHEP plus), con l'aggiunta di una piccola quantità di eparina, un glicosaminoglicano che incrementa l'attività farmacologica del diclofenac senza essere rilasciato dal cerotto.

Obiettivo dello studio



Revisione critica del processo di sviluppo clinico del cerotto DHEP plus e discussione sul ruolo di *enhancer* dell'eparina sodica nel trattamento del dolore localizzato e dell'infiammazione di strutture muscolo-scheletriche di origine post-traumatica e/o reumatica.



Disegno dello studio

- ▶ Revisione dei dati di studi clinici sui cerotti medicati a base di diclofenac e poliammina, pubblicati nelle banche dati scientifiche Embase e Medline (attraverso Pubmed).
- ▶ Revisione dei dati confidenziali (*data on file*), forniti da IBSA Institut Biochimique SA, che hanno consentito la registrazione della nuova formulazione del cerotto medicato DHEP plus 180 mg.
- ▶ Focus sul ruolo di *enhancer* dell'eparina.

Risultati



La nuova formulazione del cerotto DHEP plus 1/2

Il nuovo cerotto medicato DHEP plus consiste in uno strato di tessuto non tessuto spalmato con una pasta idrofilica o hydrogel, rivestito da una pellicola (**Figura 1**).

Viene preparato miscelando il **principio attivo** con una base viscosa di **polimeri idrofilici** (come gelatina, carmellosa sodica, poliacrilato sodico e povidone), **sorbitolo** e **acqua**. La base ottenuta viene spalmata su un tessuto di supporto, la cui superficie è rivestita da un film di polipropilene removibile, che viene in seguito tagliato in rettangoli.

I polimeri idrofilici e il sorbitolo rendono il cerotto aderente, anche in mancanza di sostanze adesive. La presenza di un quantitativo abbondante di acqua consente al principio attivo diclofenac e polammina di essere dissolto in una fase acquosa che contribuisce a conferire un effetto rinfrescante dopo l'applicazione.

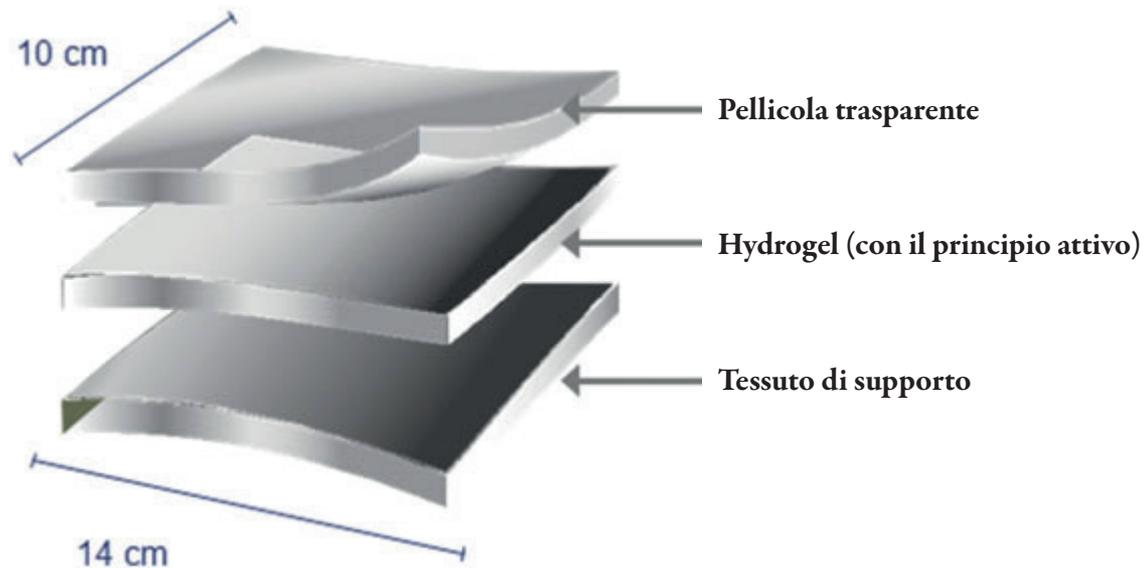
Nella formulazione sono presenti una serie di **eccipienti** con varie funzioni, tra cui agenti di viscosità, chelanti, umettanti, agenti tamponanti, conservanti (bassi livelli di metil- e propil-parabene), coloranti, fragranza ed **eparina**.

Risultati



La nuova formulazione del cerotto DHEP plus 2/2

Figura 1. Rappresentazione schematica del cerotto DHEP plus



Risultati

Lo sviluppo farmaceutico 1/3



La scelta di includere l'eparina nella formulazione topica si basa su studi comparativi di permeabilità *vs.* l'analogo cerotto medicato di DHEP senza eparina, condotti *in vitro* attraverso un sistema di diffusione a celle di Franz usando differenti membrane.

I **test comparativi di dissoluzione** preliminari avevano confermato che il cerotto medicato a base di DHEP con eparina mostrava lo **stesso profilo di dissoluzione del principio attivo** dell'analogia formulazione senza eparina.

Oltre il **70% di diclofenac epolamina** veniva **rilasciato in 180 minuti** da entrambi i cerotti. Ciò indica che l'**aggiunta dell'eparina non induce modifiche delle proprietà chimico-fisiche del farmaco**.

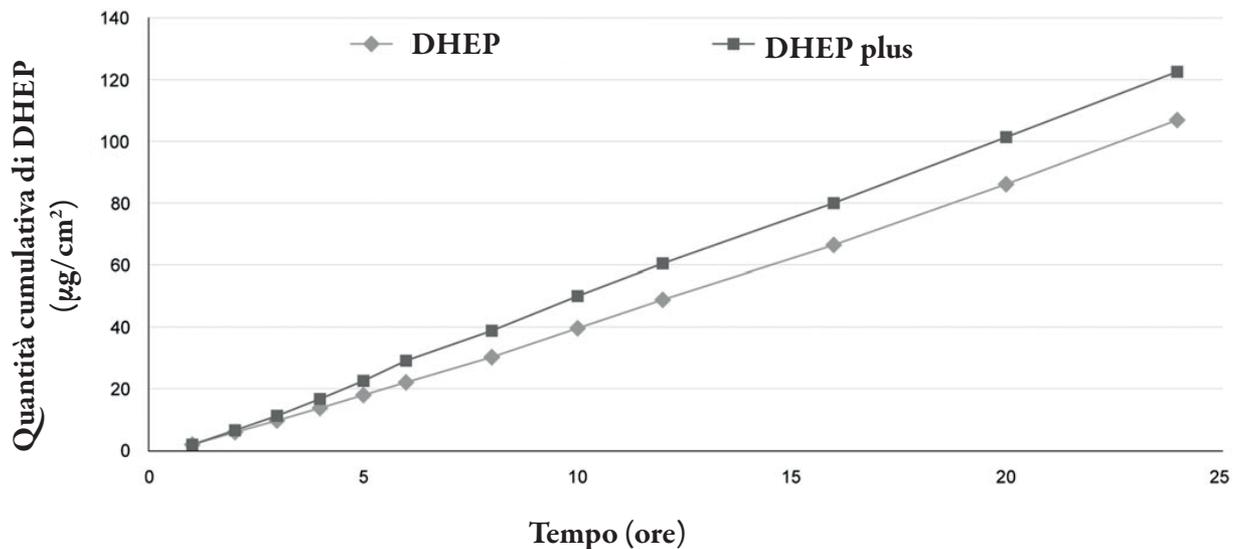
I **test di permeazione** condotti su entrambi i cerotti attraverso membrane EpiDerm EPI-606-X hanno rivelato, tuttavia, l'assenza di bioequivalenza a causa della **maggiore quantità di diclofenac epolamina permeata dalla formulazione con eparina** (**Figura 2**).

Risultati

Lo sviluppo farmaceutico 2/3



Figura 2. Quantità cumulativa di diclofenac epolamina permeata nei cerotti DHEP e DHEP plus



Fonte: IBSA Institut Biochimique SA Lugano, Switzerland. Data on file. DRT-18.125.275b: Flector-heparin patch vs Flector patch: comparison of diclofenac epolamine permeation through Epiderm MatTek membrane.

Risultati

Lo sviluppo farmaceutico 3/3



I test di permeazione hanno riportato, inoltre, l'**assenza del rilascio di eparina nella nuova formulazione**, rivelando il comportamento di *enhancer* di permeabilità di tale componente. Il meccanismo alla base di questa proprietà deve essere ancora pienamente compreso.

L'eparina è un **glicosaminoglicano** (GAG) di alto peso molecolare e polarità; è caratterizzata dalla presenza di molte cariche negative a causa dei numerosi gruppi solfato e carbossilici. Si suppone che forze di repulsione elettrostatica tra l'eparina e molecole di carica negativa e peso molecolare più bassi come il diclofenac e poliamina possano influenzare il flusso diffusionale di quest'ultima dal cerotto medicato attraverso le membrane lipofile, con corrispondente **aumento del rilascio e della permeazione del principio attivo sulla pelle**.

Tale comportamento è stato osservato in altre molecole altamente cariche, come proteine, peptidi e oligonucleotidi, la cui carica può diminuire *in vivo* la resistenza elettrica transepiteliale e migliorare la permeazione dei principi attivi.

Risultati

Studi clinici 1/6



Il confronto statistico dei principali parametri farmacocinetici di diclofenac epolamina del cerotto DHEP plus e dell'analogo cerotto senza eparina, misurati in 16 volontari sani dopo doppia applicazione giornaliera di ciascun prodotto per 7 giorni, ha rivelato **biodisponibilità sistemiche molto simili** ($F_{rel} = 110,58 \pm 46,71$) (**Tabella 1**).

Tabella 1. Parametri farmacocinetici di diclofenac epolamina in volontari sani ($n=16$)

	Cerotto DHEP plus 180 mg	Cerotto DHEP
$C_{ss_{max}}$ ng/ml	$3,51 \pm 2,04$	$3,59 \pm 2,09$
$C_{ss_{min}}$ ng/ml	$1,20 \pm 0,57$	$1,23 \pm 0,56$
$T_{ss_{max}}$ ore	$3,66 \pm 3,88$	$2,16 \pm 1,85$
AUC _{ss} mg/ml•ora	$23,42 \pm 11,93$	$22,48 \pm 10,44$

AUC_{ss}: Area sotto la curva concentrazione/tempo allo stato stazionario; $C_{ss_{max}}/C_{ss_{min}}$: massima/minima concentrazione plasmatica allo stato stazionario; $T_{ss_{max}}$: tempo per raggiungere il massimo valore plasmatico.

Fonte: IBSA Institut Biochimique SA Lugano Switzerland. Data on file. Study CRO-PK-98-13: BA/BE study of a new topical formulation of DHEP plaster containing heparin vs. the marketed formulation Flector EP Tissugel in male and female healthy volunteers. 1998.

Risultati

Studi clinici 2/6



L'assenza di rilascio di eparina dal cerotto medicato è stata **confermata anche *in vivo*** dopo un'applicazione di 24 ore del cerotto DHEP plus [1].

La nuova formulazione si è rivelata efficace nell'**aumentare del 30% il valore soglia del dolore**, misurato come risposta alla stimolazione elettrica muscolare, in 104 soggetti sani asintomatici con una condizione latente di iperalgesia senza dolore spontaneo [2].

L'incrementata attività non è dovuta a un effetto farmacologico diretto dell'eparina, non essendo quest'ultima rilasciata dal cerotto medicato, ma a un **aumentato rilascio del diclofenac dall'hydrogel**, probabilmente sotto l'effetto di forze elettrostatiche repulsive, che comporta un'aumentata biodisponibilità locale del principio attivo.

[1] IBSA Institut Biochimique SA Lugano Switzerland. Data on file. *Study CRO-PK-12-272: diclofenac PK profile after standardised exercise, plaster occlusion and moderate heat, as compared with normal (rest) conditions, and evaluation of DHEP and heparin residual content in DHEP plus plaster after 24-h application.* 2013

[2] Affaitati G et al. *Effects of topical diclofenac plus heparin (DHEPpH plaster) on somatic pain sensitivity in healthy subjects with a latent algogenic condition of the lower limb.* *Pain Pract.* 2015;15(1):58-67.

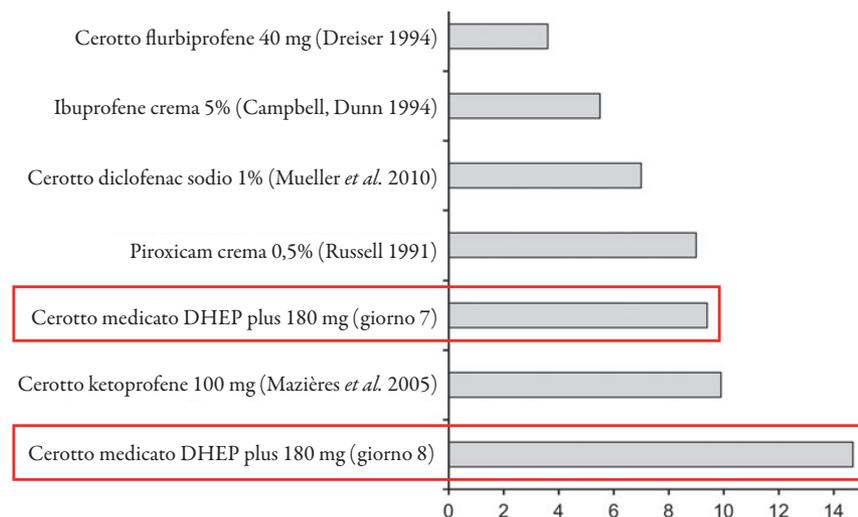
Risultati

Studi clinici 3/6



Un'analisi comparativa indiretta dei risultati di studi clinici in doppio cieco, placebo-controllati e randomizzati dimostra, per il **cerotto DHEP plus**, un **effetto analgesico da paragonabile a superiore rispetto agli altri FANS topici**, con una **riduzione media del punteggio VAS in movimento** compresa tra 9,4 e 14,7 mm dopo 7 giorni di trattamento (**Figura 3**).

Figura 3. Punteggio VAS: confronto tra placebo, DHEP plus 180 mg e altri FANS topici



Risultati

Studi clinici 4/6



Nel complesso, negli studi clinici di fase III [1-4] condotti su pazienti affetti da lesioni minori di origine post-traumatica è stata evidenziata una **superiorità analgesica sul dolore in movimento** della **nuova formulazione** rispetto ai controlli, valutata come modifica del **punteggio VAS al terzo giorno** (**Tabella 2**).

Tabella 2. Valutazioni di efficacia di DHEP plus 180 mg vs. controlli

Studio	Controllo	Indicazione terapeutica	VAS Δ "dolore in movimento" rispetto al basale (DHEP plus 180 mg vs. controllo)
Costantino <i>et al.</i>	Cerotto con placebo	Distorsione severa della caviglia	Giorno 3: -10,05 mm ($p < .001$)
Coudreuse, de Vathaire			Giorno 0/6 h: -7,00 mm ($p < .001$)
Hoffmann <i>et al.</i>		Lesione muscolare degli arti superiori o inferiori	Giorno 3: -13,9 mm ($p < .001$)
Klainguti <i>et al.</i>		Lesione o stiramento muscolare con ematoma superficiale	Giorno 2: -4,5 mm ($p < .05$)
Costantino <i>et al.</i>	Cerotto DHEP	Distorsione severa della caviglia	Giorno 3: -5,43 mm ($p = .002$)
Hoffmann <i>et al.</i>		Lesione muscolare degli arti superiori o inferiori	Giorno 3: -7,6 mm ($p < .001$)

[1] Costantino C *et al.* Diclofenac epolamine plus heparin plaster versus diclofenac epolamine plaster in mild to moderate ankle sprain: a randomized, double-blind, diclofenac epolamine medicated plaster with heparin 13 parallel-group, placebo-controlled, multicentre, phase III trial. Clin Drug Investig 2011;31(1):15-26.

[2] Coudreuse JM, de Vathaire F. Effect of a plaster containing DHEP and heparin in acute ankle sprains with oedema: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study. Curr Med Res Opin 2010;26(9):2221-8.

[3] Hoffmann P *et al.* Efficacy and tolerability of DHEP-heparin plaster in reducing pain in mild-to-moderate muscle contusions: a double-blind, randomized trial. Curr Med Res Opin 2012;28(8):1313-21.

[4] Klainguti A *et al.* A plaster containing DHEP and heparin for mild to moderate contusions and sprains with haematoma: a double-blind randomized study. Curr Med Res Opin 2010;26(9):2243-51.

Risultati

Studi clinici 5/6

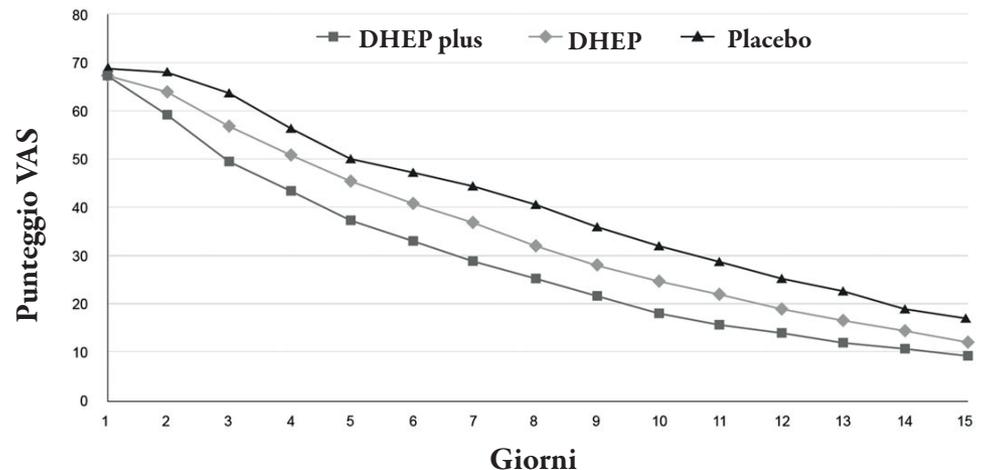


Dopo 14 giorni di trattamento con DHEP plus il **dolore in movimento** in pazienti con contusioni da lievi a moderate ed ematoma era **migliorato** più velocemente rispetto al placebo e all'analogo cerotto medicato senza eparina (**Figura 4**).

In uno studio condotto su pazienti affetti da distorsione del legamento laterale esterno della caviglia di grado da lieve a moderato la **nuova formulazione** si è rivelata **più efficace del placebo** nel ridurre il dolore spontaneo e il gonfiore periarticolare [1].

[1] Coudreuse JM, de Vathaire F. *Effect of a plaster containing DHEP and heparin in acute ankle sprains with oedema: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study.* Curr Med Res Opin 2010;26(9):2221-8.

Figura 4. Effetti sul dolore in movimento: confronto tra DHEP, DHEP plus e placebo



Fonte: Hoffmann P, et al. *Efficacy and tolerability of DHEP-heparin plaster in reducing pain in mild-to-moderate muscle contusions: a double-blind, randomized trial.* Curr Med Res Opin 2012;28(8):1313-21.

Risultati

Studi clinici 6/6



Gli studi hanno confermato, infine, una **tollerabilità** di DHEP plus sovrapponibile a quella del cerotto senza eparina.

I tassi di **eventi avversi locali** (prurito, irritazione, rash, edema e calore) sono risultati **bassi**, con insorgenza paragonabile ai gruppi controllo e placebo (**Tabella 3**), e non correlati al trattamento.

Tabella 3. Eventi avversi negli studi clinici di fase III *vs.* placebo o controllo attivo del programma di sviluppo clinico del cerotto DHEP plus

	DHEP plus 180 mg (<i>n</i> =445)	DHEP (<i>n</i> =319)	Placebo (<i>n</i> =436)
Totale eventi avversi, <i>n</i> (%)	24 (5,39)	26 (8,15)	36 (8,25)
Pazienti con eventi avversi, <i>n</i> (%)	17 (3,82)	14 (4,38)	26 (5,96)
Eventi avversi locali, <i>n</i> (%)	11 (2,47)	14 (4,38)	24 (5,50)
Pazienti con eventi avversi locali, <i>n</i> (%)	8 (1,79)	8 (2,50)	18 (4,12)

Conclusioni



I dati degli studi analizzati sono coerenti nel sostenere il ruolo dell'eparina come *enhancer* dell'attività farmacologica del diclofenac epolamina.

I test di permeazione dimostrano che l'eparina non viene rilasciata dal cerotto medicato e non modifica le proprietà chimico-fisiche del medicinale, presentando entrambe le formulazioni lo stesso profilo di dissoluzione di DHEP.

L'aumentata biodisponibilità locale del principio attivo conseguente alla maggiore permeabilità grazie alla funzione di *enhancer* dell'eparina è responsabile dell'incrementata attività clinica della nuova formulazione rispetto all'analogo cerotto medicato di DHEP senza eparina.

Gli studi clinici finora condotti confermano una migliorata risposta terapeutica in termini di riduzione del dolore di DHEP plus rispetto all'analogo cerotto medicato di DHEP senza eparina.

