



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 421**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02728104 .7**

96 Fecha de presentación : **22.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1312360**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.2003**

54 Título: **Parches analgésicos/antiinflamatorios para uso tópico.**

30 Prioridad: **23.05.2001 JP 2001-154008**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2011

73 Titular/es: **TOKUHON CORPORATION**
4-1-2, Nihonbashi-honcho
Chuo-ku, Tokyo 103-0023, JP
DOJIN IYAKU-KAKO Co., Ltd. y
SSP Co., Ltd.

72 Inventor/es: **Sasaki, Yasuhiko;**
Matsumura, Yukihiro;
Yamazaki, Masaru;
Arai, Hiroshi;
Kawabata, Shogo;
Saito, Masaaki;
Okuyama, Hirohisa y
Suzuki, Makoto

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 367 421 T3

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

DESCRIPCIÓN

Parches analgésicos/antiinflamatorios para uso tópico

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a un parche que contiene diclofenaco sódico como ingrediente activo, exhibiendo el parche una excelente capacidad de liberación y capacidad de absorción percutánea de diclofenaco sódico y ejerciendo un efecto analgésico anti-inflamatorio estable durante un largo periodo de tiempo tras la aplicación tópica.

10 Técnica anterior

15 El diclofenaco sódico ejerce excelentes efectos antipiréticos, analgésicos y anti-inflamatorios. Preparaciones de fármacos que contienen diclofenaco sódico se dividen generalmente en los fármacos por vía oral presentan una acción sistémica y fármacos para uso externo, mostrando una acción tópica. Cuando un fármaco se administra por vía oral, se producen efectos adversos graves, sistémicos, tales como trastornos gastrointestinales, lo que pide un mayor desarrollo de parches de tipo absorción percutánea para la aplicación tópica para mitigar dichos efectos adversos. En relación con un parche que contiene un fármaco antiinflamatorio analgésico no esteroide como el diclofenaco sódico, las cuestiones más importantes son la absorción percutánea eficaz y sostenida del ingrediente activo en la parte perturbada directamente debajo del parche y la entrega del ingrediente activo a la parte perturbada directamente debajo del parche.

20 Puesto que el diclofenaco sódico tiene una solubilidad en agua considerablemente baja y un componente graso, una amplia gama de estudios se han llevado a cabo con el fin de estabilizar lo en un estado de disolución de un fármaco de uso externo para promover la absorción percutánea desde un parche. Por ejemplo, la solicitud de patente japonesa publicada (Kokai) N° 61-280426 da a conocer la incorporación de un ácido orgánico (ácido cítrico) como un aditivo para mejorar la solubilidad y la absorción percutánea del diclofenaco sódico. La solicitud de patente japonesa publicada (Kokai) N° 4-193826 divulga la incorporación de un componente del aceite esencial como el mentol o aceite de menta como un promotor de la absorción percutánea del diclofenaco sódico. La solicitud de patente japonesa publicada (Kokai) N° 5-178763 divulga la incorporación de un éster de alcohol polihídrico de ácidos grasos de cadena media como solubilizante para los fármacos poco solubles. La solicitud de patente japonesa publicada (Kokai) N° 11-222443 da a conocer la incorporación de 1-mentol y una pirrolidona (pirrolidona o por lo menos un derivado de la misma) como promotor de la absorción percutánea del diclofenaco sódico.

35 Sin embargo, la capacidad de absorción percutánea de un fármaco que contiene diclofenaco sódico para uso externo sigue siendo insatisfactoria, y por lo tanto, todavía queda la necesidad de un fármaco de uso externo que promete una absorción percutánea más eficaz.

40 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un parche que presenta una excelente capacidad de liberación y capacidad de absorción percutánea del diclofenaco sódico.

Descripción de la invención

45 Los presentes inventores han realizado extensos estudios para resolver los problemas antes mencionados, y han encontrado que, mediante la incorporación de la pirrolidona o uno de sus derivados, un éster de alcohol polihídrico de ácidos grasos, y un ácido orgánico en combinación en un adhesivo sensible a la presión (PSA), que contiene diclofenaco sódico, se puede producir un parche de un tipo hidrofóbico, que alcanza un estado de disolución constante de diclofenaco sódico en el PSA; exhibe una excelentes capacidad de liberación de diclofenaco sódico desde el PSA y excelente capacidad de absorción percutánea del diclofenaco sódico, y ejerce un efecto analgésico anti-inflamatorio estable durante un largo periodo de tiempo.

50 En consecuencia, la presente invención proporciona un parche analgésico anti-inflamatorio de tipo hidrofóbico para la aplicación tópica que contiene, en un PSA, diclofenaco sódico, pirrolidona o un derivado de la misma, un éster de alcohol polihídrico de ácidos grasos, y un ácido orgánico.

55 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra la disolución de diclofenaco sódico en los parches evaluados.

60 La figura 2 es un gráfico que muestra la permeabilidad transdérmica del diclofenaco sódico liberado de parches evaluados.

Mejores modos de realizar la invención

65 El parche de la presente invención es un parche analgésico anti-inflamatorio de un tipo hidrofóbico para aplicación tópica que contiene, en un adhesivo sensible a la presión (PSA):

(A) diclofenaco sódico;

(B) 2-pirrolidona o N-metil-2-pirrolidona;

(C) un éster de alcohol polihídrico de ácidos grasos;

(D) ácido cítrico, ácido tartárico o ácido succínico;

(E) un copolímero de bloque estireno-isopreno-estireno, y

(F) un adhesivo.

Como se mencionó anteriormente, el diclofenaco sódico es un ingrediente activo del parche de la presente invención. Preferiblemente, el diclofenaco sódico se incorpora, como un ingrediente activo, en una capa del PSA en una cantidad de 0,1-5,0 % en peso, más preferiblemente 0,5-4,0 % en peso. Desde otro punto de vista, el diclofenaco sódico se incorpora preferiblemente en una capa del PSA en una cantidad, por área de contacto de la piel, de 5-2.000 µg/cm², más preferiblemente 50-400 µg/cm². En el contexto de la presente invención, la "capa del PSA" no incluye el soporte, es decir, la "capa del PSA" se refiere a una capa que contiene los ingredientes antes mencionados y otros ingredientes en el PSA.

2-pirrolidona y N-metil-2-pirrolidona funcionan como un solubilizante para el diclofenaco sódico, y cada especie de pirrolidona se incorpora preferiblemente en una capa del PSA en una cantidad de 0,5-8,0 % en peso, más preferiblemente 1,0-5,0 % en peso.

Los ejemplos de los ésteres de alcohol polihídrico de ácidos grasos incluyen ésteres de alcohol de ácidos grasos (dihídricos a tetrahídricos), por ejemplo, ésteres de glicerina de ácidos grasos, ésteres de etileno glicol de ácidos grasos, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos, ésteres de sorbitan de ácidos grasos y ésteres de pentaeritritol de ácidos grasos. Ejemplos específicos incluyen ésteres de mono-glicerina (C6-C18) de ácidos grasos, ésteres de mono-etileno-glicol (C6-C18) de ácidos grasos, ésteres de propilenglicol mono-(C6-C18) de ácidos grasos, ésteres de sorbitán mono-(C6-C18) de ácidos grasos, ésteres de propileno glicol di-(C6-C18) de ácidos grasos, y ésteres de pentaeritritol tetra-(C6-C18) de ácidos grasos. De ellos, ésteres de glicerina de ácidos grasos (por ejemplo, gliceril tri (caprilato caprato)), ésteres de etilenglicol de ácidos grasos, ésteres de pentaeritritol de ácidos grasos (por ejemplo, pentaeritritilo tetra-2-etilhexanoato), y ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (por ejemplo, propilenglicol monocaprilato y propilenglicol dicaprilato) son más preferidos. De ellos, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos son aún más preferidos. Ejemplos de productos comerciales de estos ésteres incluyen Sefsol (producto de Nikko Chemicals Co. Ltd.). Estos ésteres de alcohol polihídrico de ácidos grasos funcionan como un promotor de la absorción percutánea de diclofenaco sódico y pueden ser utilizados en combinación de dos o más especies. El éster se incorpora preferiblemente en una capa del PSA en una cantidad de 0,2-10,0 % en peso, más preferiblemente 0,5-5,0 % en peso.

El ácido cítrico, ácido tartárico y ácido succínico funcionan como promotores de la absorción percutánea de diclofenaco sódico y pueden ser utilizados en combinación de dos o más especies. Estos ácidos orgánicos se incorporan preferentemente en la capa del PSA en una cantidad de 0,05-4,0 % en peso, más preferiblemente 0,1-2,0 % en peso.

Como se mencionó anteriormente, tanto el éster de alcohol polihídrico de ácidos grasos y el ácido orgánico funcionan como promotores de la absorción percutánea del diclofenaco sódico. La relación en peso de los ésteres de alcohol polihídrico de ácidos grasos respecto al ácido orgánico preferentemente cae dentro de un rango de 1:20 a 200:1, más preferiblemente de 1:4 a 50:1. La cantidad total de los ésteres de alcohol polihídrico de ácidos grasos y el ácido orgánico incorporado en una capa del PSA cae preferiblemente dentro de un rango de 0,25-14 % en peso, más preferiblemente 0,6-7 % en peso.

El PSA en el que los componentes antes mencionados deben ser incorporados se forma a partir de una base de PSA y un adhesivo en combinación. La base de PSA es un copolímero de bloque estireno-isopreno-estireno (SIS). El SIS está disponible comercialmente, y ejemplos de productos comerciales incluyen Cariflex TR-1107 y Cariflex TR-1117 (nombres comerciales de productos de Shell Kagaku K.K.). La cantidad de la base de PSA incorporada a una capa de PSA preferentemente cae dentro de un rango de 10-50 % en peso, más preferiblemente de 10-40 % en peso.

Los ejemplos del adhesivo son resina de éster de colofonia, resina politerpeno, resina de fenol terpeno, y resina de petróleo. De estos, se prefiere la resina de éster de colofonia, con una resina de éster de colofonia que ha sido sometido a la eliminación de las fracciones de bajo punto de ebullición y posterior hidrogenación (por ejemplo, Ester Gum HG, producto de Arakawa Chemical Industries, Ltd.) siendo particularmente preferida. La Resina YS (resina politerpeno, producto de Yasuhara Yushi Kogyo Co. Ltd.), Poliéster YS (resina de terpeno fenol, producto de Yasuhara Yushi Kogyo Co. Ltd.), Quintone (resina de petróleo, producto de Nippon Zeon Co. Ltd.), Arkon (resina de

petróleo, producto de Arakawa Chemical Industries, Ltd.), Escorez (resina de petróleo, producto de Exxon Corp.), y otros productos similares pueden ser utilizados. La cantidad del adhesivo incorporada en una capa de PSA preferentemente cae dentro de un rango de 5-50 % en peso, más preferiblemente 5-30 % en peso.

5 El parche de la presente invención pueden contener además componentes arbitrarios como un componente de aceite esencial (por ejemplo, 1-mentol o aceite de menta), un agente suavizante (por ejemplo, parafina líquida), un agente antienviejamiento, o un relleno (compuesto inorgánico). Además de diclofenaco sódico, el parche de la presente invención puede contener además otro componente fármaco tal como quetoprofeno, indometacina, flurbiprofeno, glicolil salicilato, metil salicilato, capsaicina, nonil vanillilamida, acetato de tocoferil, extracto de corteza de Phellodendron, o un extracto de semilla de Aesculus hippocastanum. El agente suavizante se incorpora preferiblemente en una capa del PSA en una cantidad de 30-70 % en peso, más preferiblemente de 40-60 % en peso. El componente de aceite esencial se incorpora preferiblemente en una capa del PSA en una cantidad de 0,2-5,0 % en peso, más preferiblemente desde 0,5-3,0 % en peso.

15 Como se mencionó anteriormente, la capa del PSA incluida en el parche de la presente invención es de tipo hidrófobo y sustancialmente no contiene agua. Esta característica hace la presente invención fundamentalmente diferente de las cataplasmas convencionales.

20 El parche de la presente invención puede ser producido por la distribución de la mencionada base de PSA sobre un soporte blando. Puede ser empleado cualquier tipo de soporte, siempre y cuando el soporte está formado por una hoja suave, que no permita la penetración de la base de PSA a través de la parte posterior del soporte. Ejemplos de la hoja que puede emplearse como el soporte de la presente invención comprende telas tejidas y no tejidas, películas de plástico, como película de poliolefina, película de alcohol polivinílico, película de cloruro de vinilo, película de aleación de uretano, película de copolímero de cloruro de vinil uretano y película de acetato de vinil etileno, película de una mezcla de espuma de polímero acrílico o poliestireno-polibutadieno y poliisopreno, estas películas en las que el metal está cubierto a través de la deposición de vapor, y las hojas laminadas obtenidas a partir de dos o más especies de estas películas. Apropiadamente, el soporte generalmente tiene un grosor de alrededor de 1.000 µm o menor, preferiblemente 30 a 700 µm.

30 El parche así producido de la presente invención se aplica a los sitios de la piel donde se necesita un analgésico anti-inflamatorio, por ejemplo, los sitios de inflamación de las articulaciones, músculos, cuello, etc.

Ejemplos

35 La presente invención se describe con más detalle a modo de ejemplos, que no deben interpretarse limitando la invención a los mismos.

Ejemplos 1 a 4

40 En cada ejemplo, una base de PSA y un agente suavizante que se muestran en la Tabla 1 se amasaron mediante el uso de un sistema de calefacción-amasadora. Un adhesivo se añadió al producto amasado, y la mezcla resultante se volvió a amasar. Posteriormente, el diclofenaco sódico se disolvió en una mezcla líquida que contiene pirrolidona, un éster de alcohol polihídrico de ácidos grasos y ácido cítrico, y la solución resultante se añadió por encima del producto amasado. La mezcla resultante se amasó aún más, para obtener así una mezcla uniforme. La mezcla se aplicó y se extendió sobre un soporte, para formar así una capa del PSA. Después de un período adecuado de tiempo, la capa del PSA fue cubierta con un forro, y el producto laminado resultante se cortó en piezas de dimensiones deseadas, para obtener así los parches.

Tabla 1

50

(% En peso)				
	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
base PSA				
SIS	28,5	28,5	38,0	30,0
Poliisobutileno	2,0	-	-	4,0
Adhesivo				
Ester goma HG *1	12,0	12,0	20,0	25,0
Agente suavizante				
Parafina líquida	50,1	50,1	33,8	32,7
Solubilizante				
2-pirrolidona	4,0	4,0	2,0	1,0
Promotor de absorción				
Sefsol*2	2,0	2,0	4,0	3,0
Ácido cítrico	0,4	0,4	0,2	0,3
Regulador de adhesivo				

1-Mentol	-	2,0	1,0	3,0
Ingrediente fármaco Diclofenaco sódico	1,0	1,0	1,0	1,0
*1: resina de éster de colofonia (Arakawa Chemical Industries, Ltd.)				
*2: éster de glicerina de ácidos grasos (Nikko Chemicals Co. Ltd.)				

Ejemplo de ensayo 1 (Ensayo de disolución)

5 La cantidad de disolución por tiempo transcurrido de diclofenaco sódico liberado desde cada parche se determinó a través de un procedimiento paleta sobre disco mediante el uso de un probador de disolución de acuerdo con la Farmacopea Japonesa. En concreto, cada parche de prueba fue cortado en pedazos (5 cm x 5 cm), y cada pieza se unió a una malla de Teflón. La pieza se sujetó mediante dos piezas de vidrio de reloj y se colocó en un tampón fosfato (900 mL, pH: 7,2) a 32°C. Una paleta se giró 25 mm por encima del parche, y un líquido (1 mL) se muestreó en un nivel intermedio entre la parte inferior de la paleta y la superficie del líquido. El muestreo se llevó a cabo de 10 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 y 8 horas después de la rotación de la paleta. El diclofenaco sódico contenido en cada líquido muestreado se cuantificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

15 Los parches preparados en los ejemplos anteriores 1 a 4 y los preparados en los ejemplos comparativos fueron empleados como parches de prueba. Parches de prueba de los ejemplos comparativos fueron preparados de acuerdo con las formulaciones mostradas en la Tabla 2 de una manera similar a las utilizadas en los ejemplos 1 a 4.

Tabla 2

(% En peso)						
	Ej. Comp. 1	Ej. Comp. 2	Ej. Comp. 3	Ej. Comp. 4	Ej. Comp. 5	Ej. Comp. 6
SIS	28,5	28,5	28,5	28,5	28,5	28,5
Poliisobutileno	2,0	2,0	2,0	2,0	-	-
Ester goma HG	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Parafina líquida	54,0	50,0	54,5	56,1	58,5	52,5
Pirrolidona	-	4,0	-	-	-	4,0
Sefsol	-	-	2,0	-	-	2,0
Ácido cítrico	-	-	-	0,4	-	-
1-Mentol	2,5	2,5	-	-	-	-
Diclofenaco Na	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Ej. Comp. 1: Parche descrito en la solicitud de patente japonesa publicada (Kokai) N° 4-198326						
Ej. Comp. 2: Parche descrito en la solicitud de patente japonesa publicada (Kokai) N° 11-222443						
Ej. Comp. 3: Parche descrito en la solicitud de patente japonesa publicada (Kokai) N° 5-178763						
Ej. Comp. 4: Parche descrito en la solicitud de patente japonesa publicada (Kokai) N° 61-280426						

20 Cada uno de los niveles de diclofenaco sódico así determinados se convirtió en el porcentaje de disolución correspondiente desde el parche (%). Los resultados se muestran en la figura 1. En la figura 1, "media", "SD", y "n" indican un valor promedio, una desviación estándar, y el número de muestras de ensayo, respectivamente.

25 Los resultados indican que los parches de acuerdo con la presente invención presentan un porcentaje de disolución tan alto como cuatro veces o más que la de todos los parches de los ejemplos comparativos 1 a 6.

Ejemplo de ensayo 2 (Ensayo de permeabilidad transdérmica)

30 Ratas sin pelo (peso: 170 g) fueron anestesiadas por pentobarbital. Después de la eliminación de vello del abdomen, fueron extirpadas muestras de la piel abdominal. Cada una de las muestras de piel así extirpadas se colocó en una celda vertical (área de penetración efectiva: 2,83 cm², capacidad de la celda: 16 ml), y un parche de prueba (diámetro: 1,9 cm) se adjuntó a la muestra de piel. Posteriormente, el líquido receptor en la celda se agitó por medio de un agitador electromagnético, mientras que la celda se calentó a 37°C. Una parte (0,5 mL) del líquido receptor se muestreó una pluralidad de veces a intervalos de tiempo constante, y se determinó el contenido de diclofenaco 35 sódico de la porción líquida.

40 La figura 2 muestra las cantidades acumuladas de permeación de diclofenaco sódico que había sido liberado de cada muestra de parche y había penetrado en cada muestra de piel extirpada del abdomen de cada rata (ejemplos 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 a 6). Como se desprende de la figura 2, los parches de acuerdo a la presente invención presentan cantidades de permeabilidad acumulada de hasta tres veces o más a los de los parches de los ejemplos comparativos 1 a 6.

45 Los resultados de los ejemplos de prueba 1 y 2 indican que el parche de la presente invención puede exhibir una notable capacidad de liberación y capacidad de absorción percutánea de diclofenaco sódico, que las técnicas convencionales no han alcanzado satisfactoriamente. Por lo tanto, el parche de la presente invención ha demostrado

ser un parche de utilidad clínica que mitiga efectos adversos sistémicos y ofrece otras ventajas.

Aplicación industrial

5 El parche de la presente invención ejerce los siguientes efectos:

(1) El diclofenaco sódico es liberado eficaz y continuamente desde un PSA y se absorbe por vía percutánea, logrando así excelentes efectos sostenidos, farmacéuticos y farmacológicos;

10 (2) el parche en sí tiene adherencia y seguridad elevadas, y

(3) diclofenaco sódico se mantiene estable en el PSA.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Parche analgésico anti-inflamatorio de un tipo hidrofóbico para la aplicación tópica que contiene, en un adhesivo sensible a la presión (PSA):
- (A) diclofenaco sódico;
 - (B) 2-pirrolidona o N-metil-2-pirrolidona;
 - (C) un éster de alcohol polihídrico de ácidos grasos;
 - (D) ácido cítrico, ácido tartárico o ácido succínico;
 - 10 (E) un bloque de estireno-isopreno-estireno; y
 - (F) un adhesivo.
- 15 2. Parche según la reivindicación 1, que contiene, en una capa de adhesivo sensible a la presión (PSA),
el componente (a) en una cantidad de 0,1-5,0 % en peso,
el componente (b) en una cantidad de 0,5-8,0% en peso;
el componente (c) en una cantidad de 0,2-10,0 % en peso; y
el componente (d) en una cantidad de 0,05-4,0 % en peso.
- 20 3. Parche según la reivindicación 1 ó 2, que contiene, en una capa de adhesivo sensible a la presión (PSA),
el componente (e) en una cantidad de 10-50 % en peso; y
el componente (f) en una cantidad de 5-50 % en peso.
- 25

Fig. 1

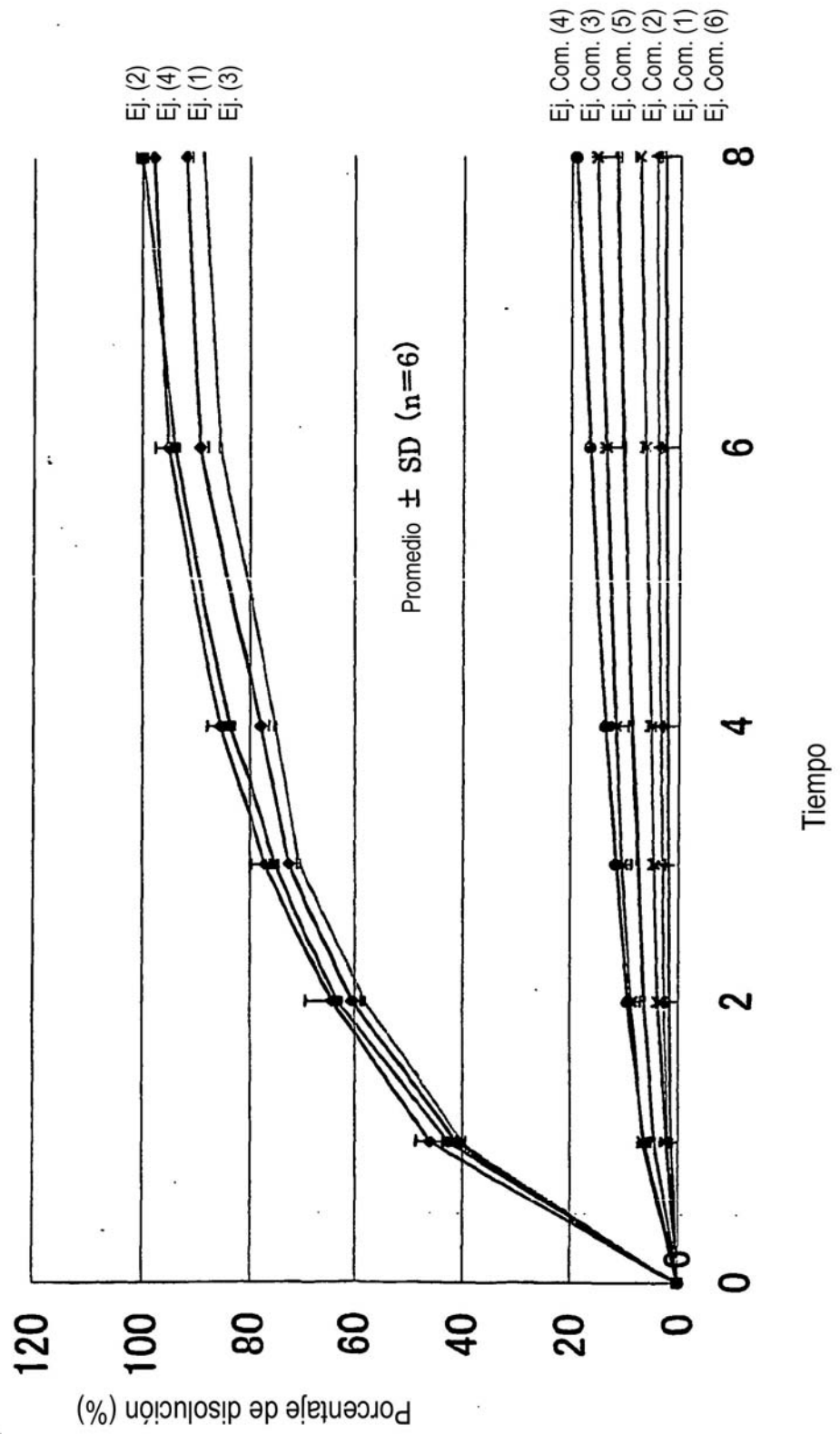


Fig. 2

