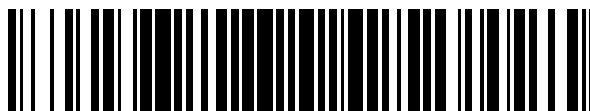


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 914**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08709428 .0**

96 Fecha de presentación: **15.02.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2131813**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **Formulación farmacéutica tópica**

30 Prioridad:

13.03.2007 GB 0704846

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

03.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

03.12.2012

73 Titular/es:

**FUTURA MEDICAL DEVELOPMENTS LIMITED
(100.0%)
Surrey Technology Centre 40 Occam Road The
Surrey Research Park Guildford
Surrey GU2 7YG, GB**

72 Inventor/es:

DAVIS, ADRIAN FRANCIS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 391 914 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

Formulación farmacéutica tópica

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas tópicas y, en concreto, proporciona una formulación
 5 tópica para la aplicación de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) para la administración transdérmica regional al tejido subyacente para fines analgésicos.

Ya se conoce la provisión de formulaciones que contienen AINE en forma de geles, cremas y aerosoles destinados a la aplicación tópica para la administración regional a los tejidos subyacentes, para el alivio del dolor y la inflamación y para restaurar la movilidad. Sin embargo, algunos AINE presentan efectos secundarios no deseados ya sea por sí
 10 mismos o en interacción con otros fármacos y, por esta razón, existe una continua necesidad de proporcionar una formulación tópica que proporcione una cantidad eficaz para la actividad terapéutica en el tejido diana de la zona por debajo del sitio de aplicación, evitando al mismo tiempo la absorción general en la circulación sistémica. El objetivo es proporcionar una eficacia local sin la posibilidad de consecuencias adversas sistémicas tales como efectos gástricos, hepáticos, renales y otros. La eficacia de las formulaciones tópicas conocidas no se compara favorablemente con la de las composiciones de administración oral que, sin embargo, tienen una absorción general
 15 en la circulación sistémica.

Se han formulados muchos fármacos AINE para la administración tópica y regional que incluyen salicilatos, indometacina, piroxicam, ketoprofeno, diclofenaco y otros. El tratamiento tópico eficaz, sea para fines terapéuticos transdérmicos, regionales o dérmicos locales, requiere conseguir concentraciones de fármacos terapéuticos en el
 20 sitio diana y depende, entre otras cosas, de la potencia del fármaco y del grado de penetración en la piel. Para fines tópicos regionales, resultan preferentes el diclofenaco, el ketorolaco y el ketoprofeno; en concreto, el índice de eficacia para el diclofenaco es superior al del piroxicam en un factor del orden de 10^3 , lo que demuestra la importancia de la correcta selección del medicamento. El diclofenaco y el ketoprofeno resultan especialmente preferentes en base a su aclaramiento sistémico más rápido en comparación con otros fármacos. En general, el diclofenaco es el AINE preferente para la aplicación tópica regional. Los ensayos de un gel de diclofenaco sódico al
 25 1% para su uso en el tratamiento de la osteoartritis han demostrado eficacia y seguridad, aunque otras formulaciones de diclofenaco muestran una eficacia que es inferior a la derivada de la terapia oral. Una formulación disponible actualmente se comercializa como "Voltarol Emulgel P", que contiene un 1,16% de dietilamonio de diclofenaco, equivalente a 1 gr. de diclofenaco sódico por 100 gr. de gel.

En cuanto a conseguir una eficacia óptima tras la aplicación tópica, resulta apropiado considerar la tasa metabólica de la piel (donde un metabolismo rápido reduciría el potencial de eficacia local) y el aclaramiento de la circulación sistémica (en donde un aclaramiento lento tendería a dar como resultado niveles terapéuticos que se acumulan en plasma), factores que varían considerablemente entre los diferentes fármacos. A partir de estudios *in vivo* en seres humanos, se ha descubierto que la aplicación tópica de un gel de diclofenaco sódico al 4% consigue
 30 concentraciones en la piel que son de 2 a 3 veces superiores a la dosis terapéutica oral de 15 mg. de diclofenaco tomada 3 veces al día durante 3 días, a pesar de tener una concentración en plasma reducida aproximadamente 60 veces.

Determinadas formulaciones actualmente disponibles de sales de diclofenaco se basan en el uso de un disolvente no volátil tal como propilenglicol en combinación con un disolvente volátil tal como etanol o isopropanol o mezclas de los mismos. El fin del disolvente volátil es aumentar la solubilidad y también conducir a una reducción del volumen por evaporación durante su uso y por lo tanto un aumento de la concentración de diclofenaco en la fase residual no volátil. Puede darse una sobresaturación de las sales de diclofenaco en la fase residual, pero, en cualquier caso, es el grado de saturación en la fase residual lo que activa el proceso de penetración percutánea, puesto que la difusión es más una función del potencial químico que de la concentración absoluta de diclofenaco. A modo de ejemplo, la solubilidad saturada de ácido de diclofenaco en polietilenglicol es del 11,18% p/p, mientras que en el propilenglicol la solubilidad saturada es sólo del 1,16% p/p. A pesar de esto, no existe ninguna diferencia significativa entre el flujo de diclofenaco de estos sistemas respectivos y, de hecho, debido a que la solubilidad saturada de la sal sódica del ácido de diclofenaco en propilenglicol es de aproximadamente el 50% p/p, es muy difícil conseguir la saturación, más especialmente la sobresaturación, a menos que se utilicen concentraciones muy elevadas de la sal, o se utilice un porcentaje extremadamente bajo del disolvente de la fase residual.

Tamarkin (US 2005/0074414) describe composiciones de espuma basadas en agua y disolventes hidrófobos, que comprenden un componente activo seleccionado del grupo urea, hidroxiaácido y un potenciador terapéutico como transcutol p.

Carrara (US 2005/0244522) describe el uso de potenciadores de la permeación cutánea naturales (derivados de plantas) en combinación con un éter de dietilenglicol y, opcionalmente, propilenglicol para administrar una variedad de medicamentos que incluyen dietilamonio de diclofenaco en forma de crema. La penetración del diclofenaco *in vitro* es aproximadamente el doble que la del gel Voltarol. Bauer (EP 1588697) describe hidrogeles de acrilato que contienen una fase lipófila emulsionada con oxietileno u oxipropileno que contiene opcionalmente propilenglicol y el miristato de isopropilo para administrar una variedad de medicamentos que incluyen el ácido de diclofenaco y la sal de lisina en forma de crema.

Estudios anteriores de Obata y col. (Int. J. Pharm, 89 (32), 191-198 (1993)) han ilustrado que las sales de diclofenaco son capaces de administrar más principio activo por vía transdérmica que el ácido de diclofenaco, a pesar de tener un coeficiente de permeabilidad cutánea reducido. Esto se debe a que las formas ionizadas del ácido de diclofenaco tienen mayor solubilidad en disolventes acuosos y por lo tanto pueden incorporarse a concentraciones más elevadas, compensando esto hasta cierto punto el coeficiente de permeabilidad cutánea reducido de las sales. Por esta razón, todas las formulaciones actualmente disponibles que contienen diclofenaco para la aplicación tópica utilizan la forma de sal. Sin embargo, con concentraciones elevadas de principio activo, existe el riesgo de una absorción excesiva del fármaco con los consiguientes efectos adversos locales y sistémicos, especialmente cuando los daños cutáneos locales dan como resultado una mayor permeabilidad cutánea de lo que sería de esperar. Por tanto, el ácido de diclofenaco sería considerado una forma preferente para la aplicación tópica, siempre que pueda administrarse al tejido regional diana en cantidades eficaces a pesar de su menor solubilidad en comparación con las formas ionizadas.

Se han realizado intentos de utilización de ácido de diclofenaco en mezclas de agua-etanol y glicerol-propilenglicol, en base a una concentración de ácido de diclofenaco entre el 2,5 y el 5% en peso de la formulación, puesto que se ha calculado que una dosis de este tipo debe administrar una cantidad regional eficaz pero prácticamente no sistémica suponiendo una dosis de aplicación del producto de 2,5 mg/cm²/hora. Sin embargo, puesto que la solubilidad saturada del ácido de diclofenaco es sólo del 5% p/p incluso en etanol puro y también puesto que la solubilidad saturada en propilenglicol es relativamente elevada, de aproximadamente el 1% p/p, es evidente que sólo pueden alcanzarse unos grados de saturación bajos a menos que se utilicen porcentajes de propilenglicol bajos. Aunque pueden utilizarse alcoholes superiores, por ejemplo propanol o isopropanol, para sustituir parcial o totalmente el etanol, se ha descubierto que las solubilidades saturadas respectivas para el ácido de diclofenaco rondan del 3 al 4% y por lo tanto son inferiores que en el etanol.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación tópica viable para la administración de un AINE, especialmente ácido de diclofenaco, en una cantidad eficaz para un sitio diana.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición para la aplicación tópica de un AINE, comprendiendo la composición una solución o suspensión del AINE como principio activo en un sistema de vehículo que comprende un alcohol polihídrico, un éter de glicol y un éster de un ácido graso superior, estando presente el sistema de vehículo como una sola fase a temperaturas ambiente.

En las composiciones de acuerdo con la presente invención, el agua está prácticamente ausente del sistema de vehículo, excepto en cantidades de impurezas, aunque las composiciones sean miscibles en agua. Se ha descubierto que la presencia de agua en cantidades por encima de los niveles de impurezas tiene un efecto adverso sobre la penetración en la piel, puesto que va en contra de un sistema de una sola fase. Las composiciones de acuerdo con la invención, al aplicarse tópicamente a la piel sobre un sitio diana infectado o lesionado, se absorben a través del estrato córneo hasta el tejido subyacente para proporcionar una fase residual que libera continuamente los principios activos durante un periodo de tiempo para proporcionar una dosis sostenida en el sitio diana. Las composiciones de acuerdo con la invención están preferentemente en forma de loción, crema o gel, e incluyen ingredientes excipientes adicionales según sea necesario.

El AINE que resulta preferente para uso como principio activo en las composiciones de acuerdo con la invención es el diclofenaco, debido a su actividad ciclooxigenasa en lo que se refiere al dolor y a la inflamación y debido a que su relación numérica entre penetración en la piel y potencia es superior a la mayoría de los demás AINE, si no a todos. Preferentemente, el diclofenaco se utiliza como ácido de diclofenaco, puesto que se ha descubierto que, en las composiciones de acuerdo con la invención, el ácido tiene una permeabilidad de la membrana significativamente mayor que las formas de sal, compensando así su solubilidad relativamente baja. Otros posibles AINE para su uso en la presente invención incluyen ketorolaco y ketoprofeno.

De entre los componentes del sistema de vehículo de las composiciones de acuerdo con la invención, el alcohol polihídrico, preferentemente un glicol, hace que el principio activo sea soluble en la barrera del estrato córneo y también aumenta la solubilidad del éster. El éster, preferentemente un lípido polar, tiene el efecto de aumentar la difusividad o la velocidad de transporte a través de la barrera del estrato córneo. Sin embargo, el alcohol polihídrico y el éster son inmiscibles y por lo tanto no forman un sistema de vehículo homogéneo de una sola fase para el principio activo. El éter de glicol se incluye como codisolvente y tiene una polaridad entre la del alcohol polihídrico y el éster y está presente en una cantidad por lo menos suficiente para solubilizar los otros dos componentes y proporcionar un sistema de vehículo homogéneo de una sola fase.

El lípido polar, como subclase modelo de los ésteres de un ácido graso superior, puede comprender un éster de alquilo de cadena ramificada de un ácido carboxílico saturado C₁₂ a C₂₀, tal como miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo. El éter de glicol, denominado por razones de comodidad codisolvente con el alcohol polihídrico, es preferentemente un éter de dietilenglicol, por ejemplo éter monoetilico de dietilenglicol (Transcutol®).

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden tener las siguientes cantidades de los ingredientes de sistema de vehículo, dándose los porcentajes en peso:

ES 2 391 914 T3

alcohol polihídrico	5 a 70%
éter de glicol	20 a 60%
éster	2 a 70%

Con la condición de que el sistema de vehículo esté presente como una sola fase a temperaturas ambiente. Por "temperaturas ambiente" se entiende temperaturas ambiente bajo la mayoría de condiciones climáticas, por ejemplo de 5°C a 40°C, pero incluyendo la posibilidad de temperaturas por debajo de los 0°C para permitir el almacenamiento frigorífico.

- 5 La cantidad del AINE en las composiciones de acuerdo con la invención puede ser de hasta el 10% en peso, preferentemente de hasta el 5% en peso o más preferentemente de hasta el 2,5% en peso.

Como se ha indicado anteriormente, el AINE preferente es el ácido de diclofenaco como ácido libre.

- 10 Dentro de los intervalos de concentración anteriormente indicados para los componentes del sistema de vehículo, la relación entre alcohol polihídrico y éter de glicol se encuentra preferentemente en el intervalo comprendido entre 80:20 y 30:70, más preferentemente 70:30 y 40:60, oscilando el éster entre el 2 y el 20%, más preferentemente entre el 3 y el 10% en peso. A modo de ejemplo, una formulación de acuerdo con la invención contiene propilenglicol y Transcutol en una relación en peso de 70:30, encontrándose el miristato de isopropilo del 3 al 3,5% en peso.

En los dibujos adjuntos:

- 15 La Figura 1 es un diagrama de fases del sistema de vehículo que comprende propilenglicol, Transcutol y miristato de isopropilo;

La Figura 2 es un gráfico de barras que ilustra la solubilidad del ácido de diclofenaco en diversos sistemas de vehículo;

La Figura 3 es un gráfico de barras que ilustra la permeación cutánea predicha del ácido de diclofenaco de diversos sistemas de vehículo, y

- 20 la Figura 4 es un gráfico que muestra los resultados de la penetración en la piel humana para las composiciones de acuerdo con la invención en comparación con el Voltarol.

- 25 En relación a la Figura 1, que es un diagrama de fases que muestra el efecto de la adición de un codisolvente (Transcutol) a mezclas de propilenglicol y miristato de isopropilo (lípidos polares), el límite de fase está representado por la curva que une los puntos del sistema de una sola fase en los que el lípido polar está en actividad termodinámica saturada unitaria. El área a la izquierda del límite de fase se refiere a sistemas monofásicos y, como puede verse al seguir la curva límite de fase del glicol:Transcutol 70:30 al glicol:Transcutol 10:90, la concentración de lípido polar puede aumentarse mientras se mantiene saturación.

- 30 Los diferentes sistemas de vehículo que, a partir del diagrama de fases, se considera que son posibles en cuanto a que permiten la inclusión del lípido polar en cantidades de saturación tienen diferentes poderes de solubilización para el ácido de diclofenaco.

- 35 La Figura 2 adjunta es un gráfico de barras que muestra que la solubilidad del ácido de diclofenaco como codisolvente en los sistemas de límite de fase (el número del medio como % en peso) aumenta (en los sistemas ricos en glicol) y a continuación disminuye (en los sistemas ricos en lípidos polares). Se ve que la solubilidad del ácido de diclofenaco está en función principalmente de la cantidad de codisolvente, aunque la relación entre glicol y lípido polar, cuando está presente el codisolvente, tiene un efecto secundario sobre la solubilidad.

- 40 En cuanto a la concentración de ácido de diclofenaco en la composición, resulta deseable proporcionar un nivel de dosis suficiente para mantener el proceso de absorción percutánea y para conseguir niveles tisulares terapéuticos en el sitio diana que den como resultado concentraciones inhibitorias en el intervalo IC₉₀₋₉₉. Teniendo en cuenta los niveles plasmáticos en estado estacionario, las velocidades de aclaramiento del ácido de diclofenaco y el área sobre la que por lo general se aplica una formulación tópica, las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden formularse para proporcionar un flujo diana *in vivo* de entre 5 y 25, preferentemente 10 y 20 µg/cm²/hr. que, suponiendo un régimen de dosificación de dos veces al día (12 horas), requiere una concentración de ácido de diclofenaco de aproximadamente el 2,5% en peso, dentro de un intervalo más amplio del 1 al 5% en peso.

- 45 Opcionalmente, las composiciones de acuerdo con la invención también incluyen un disolvente volátil que, junto con los demás componentes del sistema de vehículo, solubiliza el principio activo a niveles de saturación y se evapora al aplicarlo a la piel, llevando así el principio activo a una sobresaturación en la fase residual, lo que da como resultado un flujo mejorado de principio activo. Los disolventes volátiles adecuados para su uso en la presente invención incluyen alcoholes inferiores que contienen hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo etanol, y cetonas en fase líquida.

- 50 Por "fase líquida" en relación a las cetonas de la presente memoria descriptiva se entiende una cetona que tiene la fórmula R-C(O)-R que es líquida a temperaturas ambiente y en la que los grupos R son iguales o diferentes y

son grupos alquilo opcionalmente sustituidos por OH, halógeno, acetilo (de manera que la cetona es acetil acetona), u otro grupo que, en virtud de su naturaleza química o su efecto sobre la distribución de los electrones, mejora las propiedades de solubilidad del disolvente o su velocidad de evaporación durante su uso. Por lo tanto, aunque pueden utilizarse homólogos superiores a la acetona, por ejemplo, metiletilcetona o dietilcetona, se considera que la acetona resulta especialmente útil gracias a su capacidad para experimentar tautomería ceto-enol, en la que la forma enol es más estable. De hecho, la acetil acetona, también capaz de experimentar tautomería ceto-enol, existe básicamente como forma enol.

Para mejorar la estabilidad en una fase residual sobresaturada que puede tener una tendencia a la inestabilidad, resulta deseable que la composición incluya también un agente de anti-nucleación, para evitar la recristalización del componente de fármaco, lo que daría lugar a disponer de menores cantidades para su absorción. Es probable que la nucleación y la recristalización sean lo más problemático donde se experimentan mayores grados de sobresaturación en la fase residual. Los agentes de anti-nucleación pueden comprender polímeros de anti-nucleación, que incluyen celulosa, por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa, succinato de hidroxipropilmetil celulosa acetato, y ftalato de hidroxipropilmetil celulosa; pirrolidonas, por ejemplo, polivinilpirrolidona y copolímero de polivinilpirrolidona acetato de vinilo; y acrilatos/metacrilatos.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir también señales sensoriales, por ejemplo mentol y aceite de eucalipto. Casi inmediatamente después de su aplicación, estos agentes dan a la piel una sensación refrescante que es apreciada por los usuarios y anuncia el inicio del alivio del dolor. Pueden añadirse a las composiciones de acuerdo con la invención otros ingredientes opcionales, como se conoce en la técnica, para fines de formulación dependiendo del modo de aplicación deseado, que incluyen agentes espesantes o gelificantes, propelentes para la formulación en aerosol, etc.

En general, para proporcionar un nivel de saturación del ácido de diclofenaco en el intervalo comprendido entre aproximadamente el 1,0% y el 5,0% de concentración en peso, y para optimizar el componente de lípido polar y glicol, resulta preferente emplear sistemas de vehículo en o cerca del límite de fase y relativamente ricos en glicol, es decir, aquellos sistemas que se encuentran en la parte superior del diagrama de fases de la Figura 1.

Con el fin de predecir las velocidades de penetración en la piel humana *in vivo*, se utilizan generalmente experimentos *in vitro*, puesto que existe una correlación establecida entre el rendimiento *in vitro* e *in vivo*. Se ha descubierto que tales sistemas, como se muestra en la Figura 1, proporcionan niveles optimizados de flujo a través de la piel humana, y una mejora muy significativa del flujo en comparación con el Voltarol como testigo, como se muestra mediante los resultados presentados en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1

Formulación	Flujo en estado estacionario (de t = 6h - 24h) $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (media \pm EE, n = 6-7) normalizado a DICA al 2,5%
F1, 70:30	2,21 \pm 0,24
F2, 60:40	1,90 \pm 0,11
F4, 40:60	0,61 \pm 0,04
F7, 25:75	1,19 \pm 0,16
Voltarol	0,01 \pm 0,00

Se cree que las composiciones de acuerdo con la presente invención producen resultados mejorados para la penetración en la piel debido a los factores de una elevada actividad termodinámica del ácido de diclofenaco como solución saturada o sobresaturada, que da como resultado un aumento de flujo; la capacidad del glicol para aumentar la solubilidad del ácido de diclofenaco y el lípido polar en el estrato córneo; y el efecto del lípido polar dentro del estrato córneo, de aumentar la difusividad del ácido de diclofenaco. Puesto que cada uno de estos factores es independiente de los demás, cualquier incremento de uno de ellos tiene un efecto multiplicativo en el resto.

La Tabla 2 ofrece formulaciones sólo para los componentes del sistema de vehículo. En las formulaciones que contienen diclofenaco y otros excipientes la relación entre los tres codisolventes se mantiene, pero los niveles absolutos se ajustan en consecuencia.

Tabla 2

	Sólo Excipientes de Formulación				
	F1:70-30	F2: 60-40	F4: 40-60	F6: 30-70	F7: 25-75
Propilenglicol	67,56	57,25	34,72	18,18	8,33
Transcutol	28,96	38,36	52,09	42,43	25,00
IPM	3,48	4,39	13,19	39,39	66,67
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

5 Se ha descubierto, en estudios experimentales *in vitro*, que las composiciones de acuerdo con la invención dan resultados para la penetración epidérmica durante periodos de tiempo de hasta 24 horas que son superiores al Voltarol por un factor de hasta 100 veces o más.

La Figura 3 adjunta muestra la penetración acumulada media predicha del diclofenaco por unidad de área a lo largo del tiempo (8 horas y 24 horas) de una composición que contiene el 2,5% en peso de diclofenaco, en comparación con el Voltarol. Los datos de la Figura 3 se calcularon utilizando las Ecuaciones 1 y 2 de la siguiente manera:

Ecuación 1

$$\text{Factor de Ajuste} = \frac{\text{Solubilidad saturada de cada formulación (\% p/p)}}{\text{Dosis diaria 2,5\% (p/p)}}$$

Ecuación 2

$$\text{Permeación predicha} = \frac{\text{Cantidad acumulada por unidad de área (\mu\text{g}/\text{cm}^2)}}{\text{Factor de ajuste}}$$

10

En la siguiente Tabla 3, se expone una predicción del flujo relativo de las composiciones que contienen un 2,5% (p/p) de diclofenaco, en comparación con el Voltarol. La formulación F8 se basa en F1 con adición de un 3% de mentol y un 1,5% de aceite de eucalipto.

15

Tabla 3

Formulación	Flujo (t = 6h - 24h) $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (media \pm EE, n = 6-7)
F1: 70-30	2,21 \pm 0,24
F2: 60-40	1,90 \pm 0,11
F4: 40-60	0,61 \pm 0,04
F6: 30-70	1,90 \pm 0,16
F7: 25-75	1,19 \pm 0,16
F8: 70-30 + señal sensorial	1,64 \pm 0,11
Voltarol	0,01 \pm 0,00

20

La Figura 4 muestra la penetración en la piel humana de tres concentraciones de ácido de diclofenaco en F8, en comparación con F1 (sin señal sensorial) y el testigo Voltarol. Todas las dosis muestran una penetración en la piel significativamente muy superior a la del testigo Voltarol. En estas formulaciones se añadieron un agente gelificante de HPC HF (hidroxipropil celulosa) y un agente antiadherente de silicona como excipientes minoritarios. Las formulaciones de estos geles se muestran en la Tabla 4 que se presenta a continuación.

ES 2 391 914 T3

Tabla 4: Formulación de F1: (70-30). También conocidos como geles DCL100C.

Formulación	DICA	PG (%)	T (%), real	IPM (%)	Mentol	Euc.	Dimeticona	HPC HF	total
DCL100C 1% +S	1,0	59,42	28,52	3,57	3,0	1,5	1,5	1,5	100,01
DCL100C 2,5% +S	2,50	58,44	28,05	3,51	3,0	1,5	1,5	1,5	100,0
DCL100C 5,0% +S	5,0	56,82	27,27	3,41	3,0	1,5	1,5	1,5	100,0
DCL100C 2,50% -S Gel	2,50	61,36	29,46	3,68	-	-	1,5	1,5	100,0

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición para la aplicación tópica de un AINE, comprendiendo la composición una solución o suspensión del AINE como principio activo en un sistema de vehículo que comprende un alcohol polihídrico, un éter de glicol que comprende un éter de dietilenglicol y un éster de un ácido graso superior que comprende un éster de alquilo de cadena ramificada de un ácido carboxílico saturado C₁₂ a C₂₀, en la que el AINE está seleccionado de entre diclofenaco, ketorolaco y ketoprofeno, **caracterizada porque** los ingredientes del sistema de vehículo están presentes en el sistema de vehículo en las siguientes concentraciones, siendo proporcionados los porcentajes en peso:

alcohol polihídrico	5 a 70%
éter de glicol	20 a 60%
éster	2 a 70%

10 estando presente el sistema de vehículo como una sola fase a temperaturas ambiente y estando la composición prácticamente libre de agua.

2. Una composición según la reivindicación 1, en la que el AINE como principio activo es el diclofenaco.

3. Una composición según la reivindicación 2, en la que el diclofenaco está presente como ácido de diclofenaco.

4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el alcohol polihídrico comprende un glicol.

15 5. Una composición según la reivindicación 4, en la que el glicol es isopropilenglicol.

6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el éter de glicol es éter monoetilico de dietilenglicol.

7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad del AINE es de hasta el 10% en peso, preferentemente de hasta el 5% en peso, o más preferentemente de hasta el 2,5% en peso.

20 8. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación entre alcohol polihídrico y éter de glicol se encuentra en el intervalo comprendido entre 80:20 y 30:70, encontrándose el éster en el intervalo comprendido entre el 2 y el 20% en peso.

25 9. Una composición según la reivindicación 8, en la que la relación entre alcohol polihídrico y éter de glicol se encuentra en el intervalo comprendido entre 70:30 y 40:60 y el éster se encuentra en el intervalo comprendido entre el 3 y el 10% en peso.

10. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que también incluye un disolvente volátil.

11. Una composición según la reivindicación 10, en la que el disolvente volátil comprende un alcohol inferior que contiene hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo etanol, o una cetona en fase líquida.

30 12. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que también incluye un agente de anti-nucleación.

13. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que también incluye señales sensoriales, por ejemplo mentol y aceite de eucalipto.

35 14. El uso de un sistema de vehículo que comprende un alcohol polihídrico, un éter de glicol que comprende un éter de dietilenglicol y un éster de un ácido graso superior que comprende un éster de alquilo de cadena ramificada de un ácido carboxílico saturado C₁₂ a C₂₀, teniendo el sistema de vehículo las siguientes concentraciones en porcentajes en peso:

alcohol polihídrico	5 a 70%
éter de glicol	20 a 60%
éster	2 a 70%

en la preparación de una composición tópica para la administración de un AINE seleccionado de entre diclofenaco, ketorolaco y ketoprofeno a un sitio diana del cuerpo humano o animal, estando la composición en una sola fase a temperaturas ambiente y estando la composición prácticamente libre de agua.

40 15. Una composición tópica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en un procedimiento para aliviar el dolor o la inflamación mediante su aplicación a un sitio diana del cuerpo humano o animal.

Figura 1:

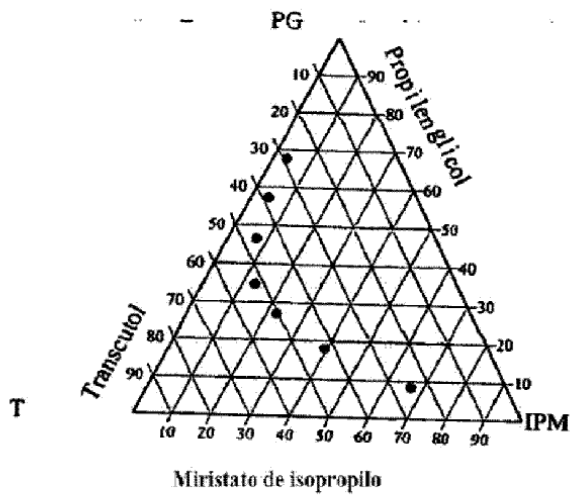


Figura 2:

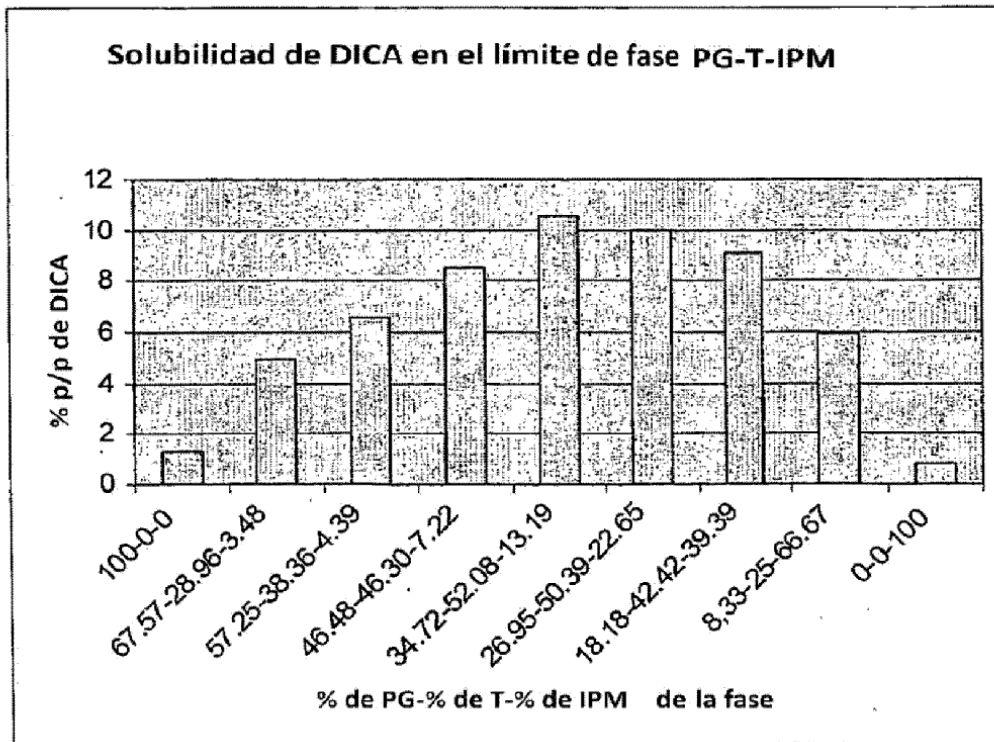


Figura 3:

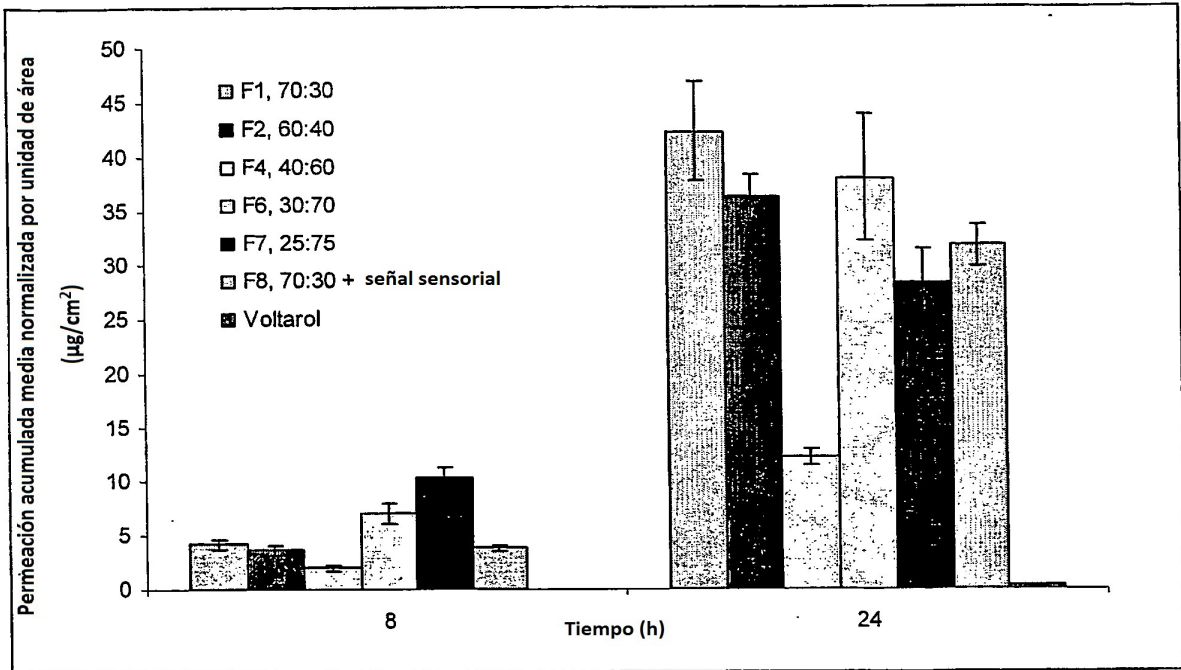


Figura 4:

