

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 443**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2008 E 08838247 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2211837**

54 Título: **Solución tópica no acuosa de diclofenaco y proceso para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

08.06.2007 IN MU10922007

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.03.2014

73 Titular/es:

**TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
1 Commerce House, Satya Marg, Bodakdev
Ahmedabad 380 054 GUJ, IN**

72 Inventor/es:

PATEL, KETAN R.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 445 443 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

Solución tópica no acuosa de diclofenaco y proceso para la preparación de la misma

5 **Campo de la invención**

En general, esta invención se refiere a una nueva composición tópica de diclofenaco. Más particularmente, la presente invención proporciona una composición en solución en tópica no acuosa que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco y el proceso para la preparación de la misma.

10

Antecedentes de la invención

El desarrollo de formas de dosificación nuevas o mejoradas y de sistemas de administración de fármacos terapéuticamente activos ha sido y continuará siendo el sujeto de investigación y desarrollo tanto de fármacos existentes como nuevos. Muy a menudo, un sistema de administración en particular proporciona una cantidad excesiva de fármaco de la que es realmente necesaria, lo que conduce a un aumento en la concentración del fármaco en el plasma sanguíneo y es responsable de sus respectivos efectos secundarios. Las razones de dichas dosis teóricamente excesivas son muchas, e incluyen, entre otras, el modo de administración de los principios fisiológicamente activos.

15

20

Las recientes investigaciones relativas a sistemas de administración de fármacos transdérmicos o tópicos han aumentado, dando como resultado varios productos comercialmente viables para la administración de varios agentes antiinflamatorios fisiológicamente activos con una biodisponibilidad y una absorción mejoradas. El diclofenaco es uno de dichos antiinflamatorios y analgésicos usados ampliamente en el tratamiento del dolor. El diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptables se presentan lo más habitualmente en forma de comprimidos, inyectables, geles y recientemente como una solución acuosa transparente para uso tópico. Cuando se sabe que las preparaciones de diclofenaco administradas por vía oral producen efectos secundarios GI. Se ha realizado un trabajo de investigación y desarrollo que ha dado lugar a varias formas de dosificación tópica de diclofenaco con vistas a ofrecer una acción localizada en el sitio del dolor a través de varios sistemas de administración tópica.

25

30

Robert, S. M y Walker M (1993, en *Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement*, 1 - 30) desvelaron que la permeabilidad del principio farmacéutico activo aumenta en presencia de agua debido a la hidratación de la piel y a la solvatación de los lípidos intercelulares. Uno de los mecanismos propuestos que faciliten el transporte es mediante el agua que es absorbida en el estrato corneal, donde actúa como plastificante en su estado unido. En vista de las teorías anteriores, todas las preparaciones tópicas de sales de diclofenaco, como cremas, geles, lociones y soluciones, se elaboran mediante el uso de agua como un componente esencial con el objetivo de ayudar a la permeación del fármaco activo.

35

40

Las investigaciones *ex vivo* de P. y co. *J. Pharm. Sci.*, abril de 2007; 96 (4): 814 - 23 revelaron que las formulaciones acuosas que contienen una sal de dicho fármaco con una base orgánica parecen ser la mejor combinación para promover la permeación en aplicaciones tópicas. En los que los estudios se realizaron empleando piel humana para diferentes sales de diclofenaco, a saber, de sodio, de potasio, de dietilamina y de epolamina, y disolventes, a saber, agua, propilenglicol, ácido oleico y transcutol.

45

50

En otra investigación, Nishihata, T. y col. *Int. J. Pharm.*; 1988; 46; 1 - 7 revelaron que la absorción percutánea dorsal de diclofenaco sódico en ratas aumentaba al aumentar la concentración de diclofenaco sódico en la solución acuosa aplicada, pero la biodisponibilidad era baja. Además, la adición de un 10 % p/p de etanol en la solución acuosa que contenía el diclofenaco sódico parecía aumentar la absorción percutánea del diclofenaco, y se atribuía al aumento en la concentración del diclofenaco sódico presente en la solución aplicada. Además, las enseñanzas de Ho Ho, y col. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994; 46; 636 - 42 desvelaban que se conseguía una tasa de penetración máxima en un vehículo que contenía agua y etanol en una proporción de 3:1.

55

La patente de EE.UU. Nº 4.353.896 describe la penetración de un medicamento tópico útil en el tratamiento de lesiones atléticas o de otros estados dolorosos subdérmicos. En la que la formulación es una forma de dosificación basada en agua que contiene hidrocortisona, DMSO, salicilato de metilo y alcohol.

La patente de EE.UU. Nº 4.933.184 describe formulaciones acuosas que contienen mentol que producen una administración transdérmica del fármaco mejorada.

60

La patente de EE.UU. Nº 4.652.557 describe soluciones farmacéuticas que contienen principios farmacéuticos activos que incluyen diclofenaco, en una solución que comprende DMSO como potenciador de la penetración junto con glicerol, propilenglicol y agua.

65

La patente de EE.UU. 7.026.360 desvela composiciones farmacéuticas que contienen fármacos antiinflamatorios no esteroideos que incluyen diclofenaco con una absorción mejorada de los principios activos. Se usa fosfatidilcolina para mejorar la absorción de los principios activos. La mejora de la absorción del principio activo se busca mediante

la incorporación de un 0,1 % - 20 % en peso de fosfatidilcolina.

La patente de EE.UU. Nº 5.093.133 enseña sobre el procedimiento para la preparación de un gel hidroalcohólico de ibuprofeno para su administración percutánea. En la que el gel comprende ibuprofeno junto con alcohol, un disolvente no volátil, agentes gelificantes, una base suficiente y agua.

Las patentes de EE.UU. Nº 5.318.960 y 5.985.860 describen una composición para la administración transdérmica de AINES para el alivio del dolor, como ibuprofeno, metotrexato, capsaicina, difenhidramina, nicotinato de metilo, indometacina, ketoprofeno, ácido acetilsalicílico, diclofenaco sódico, etc. y combinaciones de los mismos. Las composiciones se elaboran mezclando una cantidad apropiada de tensioactivo y de co-solubilizante, es decir, alcohol, hasta establecer una fase no acuosa. A continuación, se añade lentamente una cantidad apropiada de agua destilada para formar una solución oleosa continua transparente.

La patente de EE.UU. Nº 5.654.337 se refiere a una composición de una sustancia farmacéuticamente activa que incluye un agente antiinflamatorio en una formulación que es rápidamente absorbida a través de la piel. La formulación comprende un lípido polar como lecitina, tensioactivo, agua y urea con pH de aproximadamente 6 - 8.

La patente de EE.UU. Nº 6.054.484 describe sobre la solución acuosa transparente de diclofenaco sódico disuelto en un disolvente, mezcla de una dialquilolamida de ácido graso y agua. Se reivindica que la solución acuosa tiene una penetración mayor.

La patente de EE.UU. Nº 6.193.996 describe un adhesivo cutáneo sensible a la presión para la administración transdérmica de diclofenaco. La formulación incorpora una cantidad eficaz de diclofenaco o de sus sales farmacéuticamente aceptables en la mezcla de adhesivos con un potenciador de la penetración.

El documento WO9857624 enseña sobre una invención relativa a una preparación farmacéutica para administración tópica que contiene alcohol junto con una n-alkilpirolidona de cadena corta y al menos una pirolidona sustituida con un radical alquilo de cadena larga, con una cantidad suficiente de agua.

La patente de EE.UU. Nº 5.665.378 establece el uso de formulaciones que contienen capsaicina y pamabrom para aliviar el dolor. Las formulaciones acuosas se usan bien como parches o bien en forma de cremas.

La patente de EE.UU. Nº 4.704.406 desvela una composición en solución no acuosa de ácido arilalcanoico o de sus sales como líquidos pulverizables. Este objetivo se consigue mediante el uso de un sistema portador bicomponente que comprende disolventes volátiles y no volátiles, y en el que la concentración de los disolventes volátiles (etanol, alcohol isopropílico y propanol) es elevada en comparación con los disolventes no volátiles. Consecuentemente, la proporción entre el disolvente volátil y el no volátil está en el intervalo de desde 1:1 hasta 20:1 en peso. Las características esenciales de esta invención son proporcionar un rápido enfriamiento y la formación de una película en el lugar de aplicación mediante la rápida evaporación del disolvente volátil.

El diclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables, y otros AINES, producen su acción analgésica y antiinflamatoria a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por otro lado, los rubefacientes tales como mentol y salicilato de metilo producen una sensación de calor en el lugar de aplicación debido a un aumento en la circulación sanguínea en el tejido. Teniendo en cuenta el diverso mecanismo de acción del diclofenaco y de los rubefacientes, la combinación del diclofenaco o de sus sales farmacéuticamente aceptables con rubefacientes también se ha formulado en forma de cremas, geles y en aerosol para aprovechar los diversos mecanismos de acción del diclofenaco y de los rubefacientes. Este mecanismo de acción ayuda a aliviar el dolor y la inflamación. Todas estas preparaciones de sales farmacéuticamente aceptables de diclofenaco con rubefacientes indicadas en la técnica anterior incorporan agua como componente esencial de la formulación.

Además, a partir de la técnica anterior resulta obvio que cualquier inventor se ha centrado en conseguir una mejora en la penetración a través del uso de uno o más potenciadores de la penetración y presentándolos en una o más de las formas de dosificación anteriores, a saber, cremas, geles, aerosoles, loción, emulsiones, soluciones acuosas y soluciones no acuosas. Desafortunadamente, ninguna de las técnicas anteriores desvela sobre la elección de una forma de dosificación deseada adecuada para la sal de diclofenaco a través de una administración tópica con una penetración y una biodisponibilidad mejoradas.

En la mayoría de las invenciones, los inventores han intentado una o más formas de dosificación para una composición transdérmica dada, en la que es apreciable que los inventores están seguros de los requisitos de la naturaleza de la forma de dosificación necesaria para potenciar la penetración transdérmica, y por lo tanto, intentan preparar una o más de las formas de dosificación para una única composición. Además, las invenciones que se han desvelado sobre formas de dosificación múltiples para una única composición no han desvelado ninguna prueba de su superioridad entre las formas de dosificación diseñadas mediante la comparación de esas formas de dosificación con los productos disponibles comercialmente.

De entre el predominantemente gran número de soluciones tópicas con una absorción transdérmica mejorada desveladas en la técnica anterior, una mayoría de las soluciones tópicas usa agua como uno de los ingredientes esenciales en el vehículo con el objeto de alcanzar una mayor penetración transdérmica mediante la hidratación del estrato córneo. Más particularmente, se usa agua por su propiedad solubilizante. Las cremas tópicas se preparan

5 disolviendo los ingredientes solubles en agua en la fase acuosa y los ingredientes solubles en aceite en la fase oleosa. Las dos fases se mezclan junto con un tensioactivo adecuado para formar una crema. En el caso de soluciones acuosas, se usa agua junto con otros con solventes y tensioactivos para solubilizar los ingredientes solubles en agua de la formulación, y también como un agente hidratante de la piel y en algunos casos el agua también ayuda a reducir la viscosidad de la solución.

10 Además, las soluciones tópicas no acuosas desveladas en la patente de EE.UU. N° 4.704.406 excluyen el agua, dado que la naturaleza inherente de las formulaciones no justifica el uso de agua en la formulación. Los objetivos principales de estas patentes son proporcionar un rápido enfriamiento y la formación de una película en el lugar de aplicación a través de la evaporación de la solución presente en la solución tópica pulverizable desvelada.

15 Por lo tanto, existe una necesidad de formular una formulación tópica estable, no tóxica, de baja viscosidad, no acuosa, no grasa, de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco con una penetración mejorada del diclofenaco en la piel en el lugar de aplicación de dicha formulación tópica.

20 **Sumario de la invención**

Es un aspecto principal de la presente invención proporcionar una solución tópica no acuosa, no grasa, de baja viscosidad, no irritante y no deshidratante que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco, que muestra una penetración transdérmica mejorada que da como resultado unos mayores niveles en el plasma sanguíneo de dicho fármaco.

25

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una solución tópica no acuosa con una penetración, una absorción y una biodisponibilidad mejoradas.

30 Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar una solución tópica no acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco junto con aditivos farmacéuticamente aceptables.

El aspecto anterior y otros se consiguen de acuerdo con las siguientes formas de realización. Sin embargo, la presente invención no se limita a las formas de realización preferidas descritas en este documento, a continuación.

35

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, se proporciona una solución tópica no acuosa que comprende una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente el 1,16 % hasta aproximadamente el 5 % p/v y más preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente el 1,16 % hasta aproximadamente el 2,32 % p/v.

40

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, se proporciona una solución tópica no acuosa de la sal de dietilamina de diclofenaco junto con aditivos farmacéuticamente aceptables.

45 De acuerdo con otra forma de realización más de la presente invención, se proporciona una nueva composición de una solución tópica no acuosa que comprende una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco, desde aproximadamente el 10 hasta el 30 % v/v de un alcohol de cadena inferior como potenciador de la penetración y solubilizante, un disolvente seleccionado de entre propilenglicol, glicofurol o una mezcla de los mismos y opcionalmente un humectante, un antioxidante y un potenciador de la penetración adicional. En la que dicho alcohol de cadena inferior tiene una longitud de la cadena carbonada de C₂-C₅ como potenciador de la penetración y solubilizante, y en la que el alcohol de cadena inferior preferido es etanol en una cantidad de

50 aproximadamente entre el 10 y el 20 % v/v.

De acuerdo con otra forma más de realización de la presente invención, se proporciona una nueva composición de una solución tópica no acuosa que comprende una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco, desde aproximadamente el 10 hasta el 30 % v/v de un alcohol de cadena inferior como potenciador de la penetración y solubilizante, un disolvente seleccionado de entre propilenglicol propilenglicol, glicofurol o una mezcla de los mismos, uno o más rubefacientes y opcionalmente un humectante, un antioxidante y un potenciador de la penetración adicional. En la que dicho alcohol de cadena inferior tiene una longitud de la cadena carbonada de C₂-C₅ como potenciador de la penetración y solubilizante, y en la que el alcohol de cadena inferior preferido es etanol en una cantidad de aproximadamente entre el 10 y el 20 % v/v.

55

60

De acuerdo con otra forma más de realización de la presente invención se proporciona una composición de una solución tópica no acuosa, en la que dicha composición se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de (a) preparar una solución de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente, (b) preparar una solución del potenciador de la penetración y solubilizante, (c) opcionalmente añadir un potenciador de la penetración adicional a la solución resultante de la etapa (b), (d) añadir,

65

con agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c), a la solución de la etapa (a), (e) opcionalmente añadir un humectante a la solución resultante de la etapa (d) para obtener una solución homogénea transparente y clara, y (f) añadir una cantidad suficiente de disolvente para completar el volumen de la composición hasta el 100 %.

- 5 De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención se proporciona una composición de una solución tópica no acuosa, en la que dicha composición se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de (a) preparar una solución de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente, (b) preparar una solución de rubefaciente empleando un solubilizante, (c) opcionalmente añadir un potenciador de la penetración adicional y un antioxidante a la solución obtenida en la etapa (b), (d) añadir, con agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c) a la solución de la etapa (a) para obtener una solución homogénea transparente y clara, y (e) añadir una cantidad suficiente de disolvente para completar el volumen de la composición hasta el 100 %.

Descripción detallada de la invención

- 15 Aunque esta memoria descriptiva concluye con las reivindicaciones que señalan particularmente y reivindican claramente lo que se considera como la invención, se anticipa que la invención puede ser más fácilmente comprendida mediante la lectura de la siguiente descripción detallada de la invención y el estudio de los ejemplos incluidos.

- 20 Según la presente invención, se desvela una solución tópica no acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco de acuerdo con la reivindicación 1. La composición de la solución tópica es no grasa, no irritante y no deshidratante cuando se aplica sobre la piel de un mamífero. Además, la solución tópica muestra una penetración de transdérmica de la piel mejorada que da como resultado unos niveles en el plasma sanguíneo de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco mayores que cualquier otra formulación existente conocida en la técnica anterior.

- 25 Además, la cantidad terapéuticamente eficaz de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco se emplea para la preparación de una composición de una solución tópica junto con varios aditivos farmacéuticamente aceptables, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de diclofenaco está en el intervalo de aproximadamente el 1,16 % hasta aproximadamente el 5 % p/v y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 1,16 % hasta aproximadamente el 2,32 % p/v.

- 30 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" según se usa en este documento es la cantidad de un principio activo que es suficiente para desencadenar la respuesta terapéutica requerida o deseada.

- 35 El término "aditivo farmacéuticamente aceptable" según se usa en este documento pretende designar cualquier material que proporcione sustancialmente cualquier mejora profiláctica y/o terapéutica de la presente composición farmacéutica o el aditivo empleado puede ser inerte. Dichos aditivos se añaden con el propósito de hacer posible la obtención de una composición farmacéutica que tenga unas propiedades técnicas aceptables y una biodisponibilidad aumentada.

- 40 Según la presente invención, los aditivos farmacéuticamente aceptables empleados para preparar la solución tópica de la sal de diclofenaco se seleccionan de entre un solubilizante, un potenciador de la penetración, un disolvente, un rubefaciente, un humectante, un antioxidante y así sucesivamente.

- 45 El rubefaciente empleado en la presente invención se selecciona preferiblemente de entre el grupo que comprende salicilato de metilo, capsaicina, mentol, aceite de gaulteria, alcanfor, eucalipto, sinapismos y esencia de trementina, y más preferiblemente se selecciona de entre salicilato de metilo, mentol, capsaicina y alcanfor.

- 50 El término "opcional" u "opcionalmente" o "con o sin" significa que los aditivos o circunstancias a continuación pueden estar presentes o no, de forma que la descripción incluye aquellos casos en los que los excipientes o las circunstancias pueden estar presentes o no.

- 55 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables", según se usa en el presente documento, se refiere a sales no tóxicas del compuesto de la presente invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar un ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada, o que se preparan mediante la reacción de una base libre con un ácido adecuado. Algunas sales representativas incluyen las sales de metales alcalinos, tales como derivados de alquil o dialquilamina, de sodio, de potasio y sales de metales alcalinotérreos tales como de calcio y de magnesio. Preferiblemente la sal de diclofenaco empleada para la preparación de dicha solución tópica de sal de diclofenaco es la sal de dietilamina de diclofenaco.

- 60 El solubilizante adecuado farmacéuticamente aceptable empleado para la preparación de la solución tópica de diclofenaco se elige de entre el grupo que comprende un alcohol de cadena inferior con una longitud de la cadena carbonada de C₂ a C₅, más preferiblemente seleccionado de entre el grupo que comprende etanol, propanol e isopropanol. El solubilizante etanol preferible está en el intervalo de aproximadamente el 10 hasta el 30 % v/v, más

preferiblemente desde el 10 hasta el 20 % v/v y lo más preferiblemente del 10 % v/v, en el que el etanol también sirve como un efectivo potenciador de la penetración para potenciar la biodisponibilidad de la solución tópica de la sal de dietilamina de diclofenaco. El solubilizante o potenciador de la penetración usado en este documento está exento de agua.

5 El potenciador adicional de la penetración usado en este documento se selecciona de entre el grupo que comprende ácidos grasos de cadena larga saturados e insaturados, ésteres de los mismos, compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno sustituidos con alquilo solos o en combinación de los mismos, y más preferiblemente seleccionados de entre ácido oleico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, N-metil-pirrolidona (NMP), 2-
10 metil-pirrolidona o 1-metil pirrolidona, solos o en combinación de los mismos. El potenciador adicional de la penetración, tal como el ácido oleico, se emplea preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 5 % p/v.

15 El humectante usado en este documento añadido opcionalmente en la composición de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco se elige de entre el grupo que comprende glicerina, propilenglicol, triacetato de glicerilo, polioles, polioles poliméricos, ácido láctico, urea, solos o en una mezcla de los mismos, y más preferiblemente seleccionados de entre glicerol y/o urea, solos o en una mezcla de los mismos. El humectante se usa en una concentración de desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 5 % p/v.

20 El disolvente empleado para completar el volumen de la composición de la solución tópica no acuosa se selecciona preferiblemente de entre el grupo que comprende un derivado de éter de polietilenglicol o alcanodiolos, y más preferiblemente se selecciona de entre glicofurol o propilenglicol, solos o en una mezcla de los mismos.

25 Además, en nuestras investigaciones hemos averiguado sorprendentemente que la solución tópica no acuosa de sales farmacéuticamente aceptables de diclofenaco proporciona una absorción transdérmica mejorada y un aumento en los niveles sanguíneos de diclofenaco en comparación con las formulaciones acuosas de sales farmacéuticamente aceptables de diclofenaco. El aumento en la absorción transdérmica está relacionado directamente con su aumento en la cantidad de diclofenaco absorbida en comparación con cualquier otra forma de dosificación convencional.

30 El aumento en la biodisponibilidad y en la penetración de la solución tópica de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco se caracteriza por una acción analgésica superior en el lugar de aplicación. La superior biodisponibilidad se evalúa mediante diversos parámetros farmacocinéticos que incluyen, pero no se limitan a, un aumento en los valores del AUC y de la $C_{m\acute{a}x}$.

35 El término " $C_{m\acute{a}x}$ ", según se usa en el presente documento, se refiere a la concentración máxima de diclofenaco o de su sal farmacéuticamente aceptable en plasma / sangre conseguida tras la administración tópica de dicha composición.

40 El término "AUC" (Área Bajo la Curva) según se usa en este documento indica la cantidad total de diclofenaco o de su sal farmacéuticamente aceptable absorbida por el torrente sanguíneo en un momento determinado, generalmente en 24 horas. El AUC es una medida de la biodisponibilidad, y se calcula mediante la integración de los niveles de concentración plasmáticos de la sal de diclofenaco con respecto al tiempo.

45 La composición típica de la solución tópica no acuosa de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco se desvela como de Tipo-I y de Tipo-II. En los que el Tipo-I es una nueva composición de una solución tópica no acuosa que comprende:

- 50 (a) una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco;
- (b) aproximadamente desde el 10 hasta el 30 % v/v de un alcohol de cadena inferior como potenciador de la penetración y solubilizante;
- 55 (c) un disolvente seleccionado de entre propilenglicol, glicofurol o sus mezclas de los mismos; y
- (d) opcionalmente un humectante, un antioxidante y un potenciador adicional de la penetración.

El característico Tipo-II es otra nueva composición de una solución tópica no acuosa que comprende:

- 60 (a) una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco;
- (b) al menos uno o más rubefacientes;
- 65 (c) aproximadamente desde el 10 hasta el 30 % v/v de un alcohol de cadena inferior como potenciador de la penetración y solubilizante;
- (d) un disolvente seleccionado de entre propilenglicol, glicofurol o sus mezclas de los mismos; y

(e) opcionalmente un humectante, un antioxidante y un potenciador adicional de la penetración.

El proceso para la preparación de la composición de Tipo-I comprende las etapas de a) preparar una solución farmacéuticamente aceptable de una sal de diclofenaco en el disolvente, a) preparar una solución del potenciador de la penetración y solubilizante, c) opcionalmente añadir un potenciador adicional de la penetración en la solución resultante de la etapa (b), d) añadir, con agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c), a la solución de la etapa (a), e) opcionalmente añadir un humectante a la solución resultante de la etapa (d), y f) añadir una cantidad suficiente de disolvente para completar el volumen de la composición hasta el 100 %.

El proceso para la preparación de la composición de Tipo-II comprende las etapas de a) preparar una solución de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente b) preparar una solución de un rubefaciente empleando un solubilizante, c) opcionalmente disolver un potenciador adicional de la penetración y un antioxidante en la solución obtenida en la etapa (b), d) añadir, con agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c), a la solución de la etapa (a), y e) añadir una cantidad suficiente de disolvente para completar el volumen de la composición hasta el 100 %.

La totalidad del proceso para la preparación de la solución tópica de las composiciones de los Tipos I y II se lleva a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

Según una forma de realización alternativa de la presente invención, la solución tópica de la sal de diclofenaco se prepara mediante un proceso que comprende (a) preparar una solución de dietilamina de diclofenaco en propilenglicol con agitación continua, (b) disolver un rubefaciente mentol en otro rubefaciente tal como salicilato de metilo y disolver adicionalmente la mezcla en etanol mediante agitación continua, (c) añadir la solución obtenida en la etapa (b) a la solución obtenida en la etapa (a), para producir una solución tópica homogénea transparente y clara, y (d) completar el volumen de la solución final con propilenglicol para obtener la solución tópica. La totalidad el proceso de preparación de la solución tópica de la sal de diclofenaco con rubefaciente desvelado en este documento se lleva a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

Según otra forma de realización alternativa más de la presente invención la solución tópica de la sal de diclofenaco se prepara mediante un proceso que comprende (a) preparar una solución de dietilamina de diclofenaco en propilenglicol con agitación continua, (b) disolver un rubefaciente mentol en otro rubefaciente tal como salicilato de metilo y disolver adicionalmente la mezcla en etanol mediante agitación continua, (c) disolver un potenciador adicional de la penetración tal como ácido oleico, miristato de isopropilo y/o n-metilpirrolidona en la solución etanólica obtenida en la etapa (b), para obtener la solución del rubefaciente y el potenciador adicional de la penetración en etanol, (d) añadir las soluciones obtenidas en la etapa (c) en agitación continua a la solución obtenida en la etapa (a), para producir una solución tópica homogénea transparente y clara, y (e) completar el volumen de la solución final obtenida en la etapa (d) con propilenglicol para obtener la solución tópica. La totalidad del proceso para la preparación de la solución tópica de la sal de diclofenaco con rubefaciente desvelado en este documento se lleva a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

Se averiguó que los diversos tipos de formulaciones en solución tópica desvelados en este documento se extendían uniformemente sobre la piel de un mamífero y en los que dicha solución tópica forma una suave película no grasa sobre la piel que penetra hasta el estrato córneo. La adecuada cantidad de propilenglicol y de humectantes, como el glicerol y la urea, aseguran que la piel no se deshidrata cuando se aplican. La evaporación del alcohol desde la composición de la solución tópica no acuosa da como resultado la formación de una película en la superficie de la piel, estabilizada por la presencia de una gran cantidad de disolvente de propilenglicol empleada en la misma. Esto asegura una penetración equilibrada de la sal de diclofenaco disuelta en el propilenglicol en la piel de un mamífero.

La composición de la solución tópica no acuosa de la presente invención se proporciona con una mayor biodisponibilidad que cualquier otra forma de dosificación de sal de dietilamina de diclofenaco conocida en la técnica, en la que dicha composición de acuerdo con la presente invención se prepara sin ninguna adición de agua.

Además, los excipientes / aditivos farmacéuticamente aceptables empleados en la presente invención son seguros y ampliamente usados en varias formas de dosificación de fármacos farmacéuticamente aceptables.

Según la presente invención, se proporciona una composición con soluciones de penetración rápida (QPS) de fármacos activos para uso tópico, que no deshidratan la piel y que tienen una viscosidad y una consistencia óptimas para su extensión uniforme sobre la superficie de la piel.

La viscosidad de la solución tópica de acuerdo con la presente invención es lo suficientemente elevada para facilitar la aplicación y la adherencia de la solución tópica sobre la piel de un mamífero y se asegura que la penetración transdérmica no se deteriora por su viscosidad. El intervalo de viscosidades es desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 cps.

Ejemplo 1

Método para la evaluación de la absorción transdérmica de diferentes formulaciones de sales farmacéuticamente aceptables de diclofenaco:

Objetivo del estudio

5 Para evaluar la absorción transdérmica de composiciones de soluciones tópicas de una sal de dietilamina de diclofenaco (de Tipo I y de Tipo II) farmacéuticamente aceptables se emplearon tres o cinco sujetos adultos humanos varones en ayunas, en los que dicha evaluación es un estudio de enmascaramiento simple o doble, equilibrada, aleatorizada, de tratamiento doble, de secuencia doble, de periodo doble, de dosis única, de bioequivalencia cruzada.

Diseño del estudio

15 La evaluación de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco se realiza en 3 ó 5 voluntarios varones sanos con una edad entre 18 y 40 años. Su historia clínica, el examen de sangre y de orina se realizaron en los 15 días previos a su participación en el estudio del ensayo clínico. Después de un minucioso examen de los informes médicos requeridos por el médico, se certifica que los voluntarios sanos humanos son médicamente adecuados para participar en este estudio de evaluación.

20 Estos estudios se dividieron en dos partes diferentes, el Periodo I y el Periodo II. El proyecto total para cada estudio se completó en entre 15 y 20 días desde el día de inicio del Periodo I. Además, se produjo un lapso de al menos 7 días entre estos dos periodos. Durante cada periodo, se les pidió los sujetos que permanecieran en nuestras instalaciones clínicas. En cada periodo se le pidió los sujetos que permanecieran en nuestra instalación clínica desde al menos 12 h antes de la administración del fármaco en estudio hasta al menos 24 h después de la administración del fármaco en estudio. Durante este periodo no se les permitió abandonar la instalación del ensayo clínico, y se les pidió que se adhieran a los términos y condiciones de los procedimientos del ensayo clínico.

30 Cada estudio consistió en la administración de dos formulaciones en dos periodos diferentes (el Periodo I y el Periodo II). En ambos periodos se les aplicó a los sujetos una de las dos formulaciones, la de Ensayo o la de Referencia, según un cronograma aleatorio. Las dos formulaciones se aplicaron en cantidades apropiadas, de forma que se asegurara la aplicación de la misma cantidad de principio activo. Ambas formulaciones fueron extendidas sobre la totalidad de la parte dorsal de voluntarios humanos y se frotó suavemente durante 40 segundos para tener la misma extensión sobre la piel de los voluntarios.

35 Después de la aplicación de las formulaciones o de las composiciones de dicho fármaco en cada periodo se recogieron muestras sanguíneas en diferentes intervalos temporales para evaluar la presencia del principio activo. También se recogieron muestras sanguíneas previas a la aplicación de la formulación sobre la piel de los voluntarios. Además, se recogieron muestras sanguíneas después de 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 14 h y 16 h tras la aplicación de la formulación del fármaco en cada periodo.

40 Con objeto de hacer menos doloroso el proceso de extracción de sangre, se insertó una cánula en la vena del antebrazo de los voluntarios. La cánula se mantuvo permanentemente hasta la finalización del estudio mediante la inyección de 0,5 ml de suero salino y 0,2 ml de heparina después de cada extracción. Los primeros 0,2 ml de sangre heparinizada se desecharon en todas las extracciones subsiguientes. Las muestras sanguíneas se recogieron mediante punciones venosas individuales cuando la inserción de la cánula no era posible.

50 Durante el estudio, un médico monitorizó continuamente los signos vitales de los voluntarios, tales como la temperatura oral, la presión sanguínea en sedestación y la presión sanguínea radial, para proporcionar seguridad a los voluntarios. La monitorización de los voluntarios se realiza al entrar, antes de la aplicación de la dosis de la muestra y 2 h, 4 h, 8 h y 12 h después de la aplicación de la muestra en cada periodo. Además, el examen clínico de los voluntarios se realiza en el momento de la entrada y de la salida, y también durante cada periodo. A todos los sujetos se les pregunto por su bienestar en el momento de los exámenes clínicos.

55 Se proporcionaron comidas estandarizadas según los requisitos del estudio durante su participación en el periodo de evaluación o de estudio. A los voluntarios se les proporcionaron revistas, periódicos, visionado de televisión / películas, música y juegos de mesa como billar, ajedrez y cartas durante su estancia en las instalaciones clínicas.

60 Todas las muestras así recogidas se centrifugaron inmediatamente, el plasma se recogió en recipientes de plástico (3 ml) y se almacenó inicialmente a -20 °C, posteriormente a -80 °C hasta su análisis mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para averiguar la concentración del fármaco de prueba o de referencia.

65 Se extrajo la sal de diclofenaco a partir de una alícuota de plasma humano usando un procedimiento de extracción líquido-líquido e inyectándola en la HPLC. Se usó el método del estándar interno para la cuantificación del diclofenaco. Se usó un modelo de regresión lineal por mínimos cuadrados ($Y = Ax + b$, sin 0, 0) para determinar la concentración del fármaco de prueba o de referencia.

Sorprendentemente se ha averiguado que la sal de dietilamina de diclofenaco, una composición en solución no acuosa, produce una penetración transdérmica significativamente mayor en comparación con la de una composición en solución acuosa. Se demostró sometiendo la Formulación no acuosa N° 11 (que comprende la sal de dietilamina de diclofenaco al 2,32 % p/v, etanol al 10 % p/v, propilenglicol, c. s.) y la Formulación acuosa 14 (que comprende la sal de dietilamina de diclofenaco al 2,32 % p/v, etanol al 10 % p/v, agua purificada al 50 % p/v, propilenglicol c. s.) en su respectivo estudio de bioequivalencia siguiendo dicho procedimiento como se ha descrito anteriormente. Los resultados de dicho estudio piloto son según se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Estudio de enmascaramiento sencillo						
Sr. N°	Formulación 11 (no acuosa, de ensayo)			Formulación 14 (acuosa, de referencia)		
	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ml	Tmáx/h	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ml	Tmáx/h
1	1482,47	213,45	8	1572,66	206,39	7
2	534,83	52,42	9	405,00	47,19	9
3	1207,00	153,08	9	845,03	111,52	7
4	480,74	55,90	11	366,10	35,54	9
5	1123,35	139,44	11	707,81	81,81	7
Media	965,66	122,86	9,60	779,32	96,49	7,80

Los resultados obtenidos en el estudio anterior demuestran claramente que la composición en solución no acuosa muestra una penetración transdérmica significativamente mayor en comparación con la composición acuosa. El AUC de la composición no acuosa es aproximadamente un 24 % mayor que el de la correspondiente composición acuosa. Además, la Cmáx de la composición no acuosa es aproximadamente un 28 % mayor en comparación con la de la composición en solución no acuosa.

En otro estudio de bioequivalencia, se demostró que la composición en solución no acuosa mostraba una penetración transdérmica significativamente mayor en comparación con la de la composición en solución acuosa disponible comercialmente con el nombre de Pennsaid (Nuvo Research Inc., Canadá). En el que dicha composición en solución tópica contiene un 45 % p/v de agua. La composición en solución no acuosa desvelada (es decir, la Fórmula N° 2) comprende la sal de dietilamina de diclofenaco al 2,32 % p/v, etanol al 10 % p/v, ácido oleico al 2 % p/v, propilenglicol c. s. Los resultados obtenidos para este estudio se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Sr. N°	Formulación N° 2 (no acuosa, de ensayo)			PENNSAID (acuosa, de referencia)		
	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ml	Tmáx/h	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ml	Tmáx/h
1	312,14	75,99	7	580,55	105,39	8
2	1014,93	245,99	9	214,51	47,58	8
3	821,46	141,09	6	557,42	82,47	7
Media	716,18	154,33	7,33	450,83	78,48	7,66

Se realizó un estudio de bioequivalencia adicional para comparar la penetración transdérmica de una formulación en gel hidratado (por ejemplo, Voveran, Novartis) con una composición en solución no acuosa (Formulación N° 11) preparada de acuerdo con la presente invención que comprende la sal de dietilamina de diclofenaco al 2,32 % p/v, etanol al 10 % p/v, propilenglicol, c. s. Los resultados obtenidos para este estudio se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Sr. Nº	Formulación Nº 11 (no acuosa, de ensayo)			Voveran Gel (acuosa, de referencia)		
	AUC µg/ml.h	Cmáx µg/ml	Tmáx/h	AUC µg/ml.h	Cmáx µg/ml	Tmáx/h
1	2622,6	438,01	5	68,95	9,88	8
2	1254,9	173,84	6	15,63	6,54	7
3	2570,8	410,59	6	149,68	20,85	4
4	1305,2	207,14	6	121,59	15,06	6
Media	1938,38	307,40	5,75	88,96	13,08	6,25

5 A partir de los resultados anteriores obtenidos resulta obvio que la composición en solución no acuosa desvelada en la presente invención tiene una penetración transdérmica mucho mejor en comparación con la composición en gel hidratado disponible comercialmente, Voveran Gel.

10 Se realiza otro estudio de bioequivalencia para comparar la penetración transdérmica de una formulación en gel hidratado (Voveran) con una composición en solución no acuosa, es decir la Formulación Nº 2, que comprende dietilamina de diclofenaco al 2,32 % p/v, etanol al 10 % p/v, ácido oleico al 2 % p/v, propilenglicol c. s. Los resultados obtenidos para este estudio se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

Sr. Nº	Formulación Nº 11 (no acuosa, de ensayo)			Voveran Gel (acuosa, de referencia)		
	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ ml	Tmáx/h	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ml	Tmáx/h
1	2100,2	341,6	6	BDL*	BDL*	BDL*
2	747,3	109,99	8			
3	1833,3	278,61	7			
4	1319,9	199,58	7			
5	1245,2	207,06	6			
Media	1449,18	227,36	6,8			
*BDL - por debajo de los niveles detectables						

15 Los resultados obtenidos en el estudio anterior muestran cómo este grupo en particular de voluntarios probablemente tenía una barrera de estrato córneo gruesa o fuerte. En la que la composición en solución tópica no acuosa mostraba una penetración transdérmica significativa a pesar de la gruesa o fuerte barrera de estrato córneo. Pero la formulación de hidrogel hidratado (por ejemplo, Voveran Gel) no consiguió producir los niveles detectables del principio activo del fármaco.

20 Se realizó otro estudio de bioequivalencia más para comparar la penetración transdérmica de una solución no acuosa (Formulación Nº 1; preparada de acuerdo con la presente invención, que comprende la sal de dietilamina de diclofenaco al 2,32 % p/v, salicilato de metilo al 20 % p/v, mentol al 10 % p/v, etanol al 10 % p/v, propilenglicol c. s.) con una crema (Formulación Nº 3; que comprende dietilamina de diclofenaco al 1,16 % p/v, salicilato de metilo al 10 % p/v, mentol al 5 % p/v en una base de crema). Los resultados se muestran en la Tabla 5.

25

Tabla 5

Sr. Nº	Formulación Nº 11 (no acuosa, de ensayo)			Formulación Nº 3 (acuosa, de referencia)		
	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ml	Tmáx/h	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ ml	Tmáx/h
1	975,82	167,19	4	532,73	75,8	7
2	1091,55	154,5	8	415,83	53,61	6
3	2751,84	353,49	4	985,66	89,06	9

Media	1606,40	225,06	5,33	644,74	72,82	7,33
-------	---------	--------	------	--------	-------	------

Los resultados obtenidos para este estudio muestran que el AUC del diclofenaco producido por la solución no acuosa preparada de acuerdo con la presente invención es casi tres veces el de la crema convencional con un principio activo similar que están presentes en dicha composición en solución no acuosa.

5 Aunque se sabe que el etanol mejora la absorción transdérmica de fármacos como el diclofenaco en soluciones acuosas, fue necesario averiguar el intervalo de concentraciones eficaces del etanol que produciría una absorción transdérmica óptima de diclofenaco en las nuevas soluciones no acuosas.

10 Consecuentemente, se realizaron estudios de bioequivalencia adicionales para averiguar los efectos del aumento de la concentración de etanol en la composición en solución no acuosa. Inicialmente se comparó una composición en solución no acuosa de la Formulación N° 4 que comprende la sal de dietilamina de diclofenaco al 2,32 % p/v, etanol al 3 % p/v, ácido oleico al 2 % p/v, propilenglicol c. s., con una composición en solución no acuosa de la Formulación N° 2 que comprende la sal de dietilamina de diclofenaco al 2,32 % p/v, etanol al 10 % p/v, ácido oleico al 2 % p/v, propilenglicol c. s. Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Sr. N°	Formulación N° 2 (no acuosa)			Formulación N° 4 (no acuosa)		
	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ml	Tmáx/h	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ml	Tmáx/h
1	488,62	91,7	7	1002,42	122,35	12
2	822,44	174,76	4	491,44	66,86	6
3	736,81	199,84	4	431,96	73,95	5
4	808,99	113,51	7	963,4	128,69	8
5	1834,76	295,72	6	575,19	69,99	7
Media	938,32	175,10	5,6	692,88	92,36	7,6

20 Los resultados demuestran claramente que la reducción en la concentración de etanol desde el 10 % p/v hasta el 3 % p/v reduciría la penetración transdérmica significativamente. Por lo tanto, la concentración de etanol está relacionada directamente con la penetración transdérmica de la solución tópica de dicha composición.

25 Además, se realizó un estudio de bioequivalencia con el objetivo de averiguar la relación entre el aumento en la concentración de etanol y la penetración transdérmica de la composición en solución tópica que contiene sales de diclofenaco. Se comparó una composición en solución tópica no acuosa de la Formulación N° 9 que comprende dietilamonio de diclofenaco al 2,32 % p/v, etanol al 20 % p/v, ácido oleico al 2 % p/v, propilenglicol c. s., con una composición en solución tópica no acuosa de la Formulación N° 2 que comprende dietilamonio de diclofenaco al 2,32 % p/v, etanol al 10 % p/v, ácido oleico al 2 % p/v, propilenglicol c. s. Los resultados de este estudio de bioequivalencia se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Sr. N°	Formulación N° 2 (no acuosa)			Formulación N° 9 (no acuosa)		
	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ml	Tmáx/h	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ml	Tmáx/h
1	1053,32	148,53	7	1429,95	260,73	7
2	3063,59	527,61	4	3702,53	767,56	4
Media	2058,45	225,38	5,5	2566,24	514,14	5,5

35 Los anteriores resultados revelados demostraron definitivamente que el aumento en la concentración de etanol desde el 10 % p/v hasta el 20 % p/v aumentaría la penetración transdérmica de la composición en solución tópica de la sal de diclofenaco.

Un objetivo adicional del estudio de bioequivalencia fue descubrir si un aumento adicional en la concentración de etanol beneficiaría o no la penetración transdérmica de la solución tópica de la sal de diclofenaco. Se compara el estudio de bioequivalencia resultado de la composición en solución tópica no acuosa de la Formulación N° 9 que

comprende dietilamonio de diclofenaco al 2,32 % p/v, etanol al 20 % p/v, ácido oleico al 2 % p/v, propilenglicol c. s. con la composición en solución tópica no acuosa de la Formulación N° 10 que comprende dietilamonio de diclofenaco al 2,32 % p/v, etanol al 30 % p/v, ácido oleico al 2 % p/v, propilenglicol c. s.

- 5 Los resultados obtenidos para este estudio de bioequivalencia han indicado claramente que el aumento en la concentración de etanol desde el 20 % hasta el 30 % no produce ningún aumento en su penetración transdérmica de la composición en solución tópica. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

Sr. N°	Formulación N° 9 (no acuosa)			Formulación N° 10 (no acuosa)		
	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ml	Tmáx/h	AUC ng/ml.h	Cmáx ng/ml	Tmáx/h
1	1246,82	187,6	5	839,23	139,5	7
2	2046,85	373,36	4	942,72	140,88	7
3	1586,42	304,44	6	3002,02	577,72	5
4	944,0	120,02	7	827,72	129,3	8
5	669,32	99,51	6	765,25	93,04	8
Media	1298,68	216,98	5,6	1275,38	216,08	7

- 10 Indudablemente, numerosas variaciones y modificaciones de la invención serán fácilmente apreciables por los familiarizados con los fármacos transdérmicos y los sistemas de administración de medicamentos. Consecuentemente, no debería interpretarse que el ámbito de la invención se limita a los ejemplos específicos representados y descritos, sino que más bien está definido por las reivindicaciones anexas al presente documento.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición en solución tópica no acuosa que comprende:

una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco;
 desde el 10 hasta el 30 % v/v de un alcohol de cadena inferior como potenciador de la penetración y solubilizante;

un disolvente seleccionado de entre propilenglicol, glicofurol o sus mezclas de los mismos, en donde el disolvente se usa en una cantidad para completar el volumen de la composición hasta el 100 %, en donde dicha composición tiene una viscosidad en el intervalo de 10 a 50 cps; y

opcionalmente un humectante y un potenciador adicional de la penetración seleccionados de entre ácidos grasos de cadena larga saturados e insaturados, ésteres de los mismos, compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno sustituidos con alquilo, solos o en combinación de los mismos.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco está en el intervalo desde el 1,16 % hasta el 5 % p/v, preferiblemente desde el 1,16 % hasta el 2,32 % p/v.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco es preferiblemente sal de dietilamina de diclofenaco.

4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho alcohol de cadena inferior tiene una longitud de la cadena carbonada de C₂ a C₅, seleccionado preferiblemente de entre etanol, propanol, isopropanol y más preferiblemente etanol.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho alcohol de cadena inferior está preferiblemente en el intervalo desde el 10 % hasta el 20 % v/v.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende opcionalmente un antioxidante seleccionado preferiblemente de entre monotioglicerol y tocoferol.

7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho potenciador adicional de la penetración se usa en una cantidad desde el 1 hasta el 5 % p/v.

8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho humectante se selecciona de entre el grupo que comprende glicerina, propilenglicol, triacetato de glicerilo, polioles, polioles poliméricos, ácido láctico, urea, solos o en combinación de los mismos, y muy preferiblemente se selecciona de entre glicerol y/o urea, solos o en combinación de los mismos.

9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho humectante se usa en una cantidad desde el 2 % hasta el 5 % p/v.

10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicha composición **se caracteriza por** tener una penetración eficaz de diclofenaco en las partes afectadas del cuerpo sin irritar, sin deshidratar o sin dejar una película grasa sobre la piel de un mamífero cuando la solución se aplica tópicamente.

11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicha composición se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de:

- a) preparar una solución de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente;
- b) preparar una solución de un potenciador de la penetración y solubilizante,
- c) opcionalmente añadir un potenciador adicional de la penetración en la solución resultante de la etapa (b),
- d) añadir, con agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c) a la solución de la etapa (a);
- e) opcionalmente añadir un humectante a la solución resultante de la etapa (d); y
- f) añadir una cantidad suficiente de disolvente para completar el volumen de la composición hasta el 100 %.

12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que dicha composición comprende adicionalmente uno o más rubefacientes.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la que dicho rubefaciente se elige de entre el grupo que comprende salicilato de metilo, capsaicina, mentol, aceite de gaulteria, alcanfor, eucalipto, sinapismos y esencia de trementina, y lo más preferiblemente se selecciona de entre salicilato de metilo, mentol, capsaicina y alcanfor, solos o en combinación de los mismos.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dicha composición se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de:

ES 2 445 443 T3

- 5
- a) preparar una solución de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente;
 - b) preparar una solución de rubefaciente en el potenciador de la penetración y solubilizante;
 - c) opcionalmente disolver el potenciador adicional de la penetración y el antioxidante en la solución obtenida en la etapa (b);
 - d) añadir, con agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c) a la solución de diclofenaco en disolvente para obtener una solución homogénea transparente y clara; y
 - e) añadir una cantidad suficiente de disolvente para completar el volumen de la composición hasta el 100 %.