

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 519**

51 Int. Cl.:

A61K 31/196 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2010** **E 10824907 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014** **EP 2491924**

54 Título: **Pasta a base de agua que contiene diclofenaco sódico**

30 Prioridad:

23.10.2009 JP 2009244518

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

28.04.2014

73 Titular/es:

TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (100.0%)
567, Sanbonmatsu
Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP

72 Inventor/es:

KAMAKURA, TAKASHI;
TANI, KAZUHA;
MABUCHI, YUICHIRO y
OKADA, KAZUHITO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 457 519 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

Pasta a base de agua que contiene diclofenaco sódico

5 Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un parche acuoso que contiene diclofenaco sódico como principio activo para absorción transdérmica. Más específicamente, la presente invención se refiere a un parche acuoso que contiene diclofenaco sódico para absorción transdérmica que muestra una excelente estabilidad a la disolución del diclofenaco sódico, una tasa de liberación inicial alta del fármaco y una liberación sostenida del fármaco.

Técnica anterior

Recientemente se han formulado muchos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos para absorción transdérmica y se usaron ampliamente para varias enfermedades inflamatorias tales como reumatismo crónico, osteoartritis, espondilosis deformante y lumbalgia. Especialmente, el diclofenaco sódico tiene una acción analgésica antiinflamatoria excelente y, por tanto, se usa ampliamente como agente oral o supositorio en situaciones clínicas. No obstante, también se sabe que el diclofenaco sódico produce varios efectos secundarios tales como enfermedad gastrointestinal.

Con el fin de aliviar estos efectos secundarios se ha investigado una preparación externa para absorción transdérmica de diclofenaco sódico.

Especialmente, un parche externo permite un tratamiento eficiente y continuo porque puede controlar una dosificación de fármaco y transferir directamente un fármaco al área afectada justo debajo del parche. No obstante, el diclofenaco sódico tiene una solubilidad muy baja en agua o en un ingrediente oleoso. Por tanto, es difícil preparar un parche en el que el diclofenaco sódico está completamente disuelto e incluso si dicho parche se puede preparar mediante la adición de una cantidad excesiva de un agente, tal como un solubilizante de diclofenaco sódico, es difícil conservar dicho parche con diclofenaco sódico que queda en el estado disuelto sin una precipitación de cristales en el parche durante un tiempo prolongado. Asimismo, cuando un ingrediente oleoso que puede disolver considerablemente el diclofenaco sódico está contenido en un parche acuoso a una concentración alta, la compatibilidad con otros ingredientes empeora, se produce fácilmente una separación de fases y un almacenamiento estable durante un tiempo prolongado se hace imposible. Además, dado que la capacidad de absorción transdérmica del diclofenaco sódico generalmente es baja, hasta ahora se han realizado varias investigaciones o esfuerzos para resolver estos problemas. No obstante, hasta ahora no se ha obtenido una formulación que pueda resolver los problemas anteriores.

Por ejemplo, el siguiente documento de patente 1 propone un parche con una mayor capacidad de absorción transdérmica del diclofenaco sódico preparado añadiendo crotamitón y un ácido graso débil al diclofenaco sódico para convertir el fármaco en un ácido libre. No obstante, la estabilidad del diclofenaco sódico se puede disminuir convirtiendo el diclofenaco sódico en el ácido libre y, además, la capacidad de absorción transdérmica del fármaco no es suficientemente alta.

El siguiente documento de patente 2 propone un parche que tiene una eficiencia de absorción transdérmica del diclofenaco sódico excelente y un pequeño cambio cronológico que consiste en dos capas, es decir una capa de agente que contiene diclofenaco sódico y una capa base que no contiene diclofenaco sódico. No obstante, dado que la preparación de este parche requiere un proceso para adherir la capa de agente y la capa base después de que se preparan por separado y se extienden, hay problemas en la gestión de procesos complicados, económicos, de eficiencia etc.

El siguiente Documento de Patente 3 propone un parche acuoso que contiene diclofenaco sódico, un potenciador de la absorción que consiste en 1-mentol y propilenglicol, y una base hidrofílica que comprende un polímero hidrosoluble como ingrediente principal. No obstante, la solubilidad del diclofenaco sódico en el parche es baja y existe el miedo de que se produzca cristalización del fármaco durante un almacenamiento prolongado y, además, la capacidad de absorción transdérmica del fármaco no es suficientemente alta.

El siguiente Documento de Patente 4 propone la adición de 1-mentol y pirrolidonas (al menos uno de pirrolidona o derivados de la misma) como potenciadores de la absorción transdérmica del diclofenaco sódico. No obstante, la solubilidad del diclofenaco sódico en el parche acuoso es baja y existe el miedo de que se produzca cristalización del fármaco durante un almacenamiento prolongado y, además, la capacidad de absorción transdérmica del fármaco no es suficientemente alta.

Documento de patente 1: JP 07 - 089853 A

Documento de patente 2: WO 2004/071499

Documento de patente 3: JP 05 - 032544 A

Documento de patente 4: JP 11 - 222443 A

Divulgación de la invención

Problemas que ha de resolver la invención

- 5 El objeto de la presente invención es proporcionar un parche acuoso que muestre una estabilidad de la disolución excelente y una capacidad de absorción transdérmica excelente del diclofenaco sódico. En otras palabras, el objeto de la presente invención es proporcionar un parche acuoso que no produzca una precipitación de cristales del fármaco en un emplasto, incluso después de un tiempo de almacenamiento prolongado y que muestre una tasa de liberación inicial excelente del fármaco y una liberación sostenida del fármaco.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios serios para resolver los problemas precedentes y, como resultado, sorprendentemente han encontrado que una solución mixta consistente en crotamitón, agua y diclofenaco sódico (que apenas se puede disolver en crotamitón o agua por separado) donde la proporción de la mezcla de crotamitón/diclofenaco sódico es 8,0 o inferior y la proporción de la mezcla de (agua + crotamitón)/diclofenaco sódico está en el intervalo de 3,0-20,0 permite, inesperadamente, potenciar la solubilidad del diclofenaco sódico y preparar una solución homogénea de diclofenaco sódico completamente disuelto (en lo sucesivo en el presente documento denominada solución farmacológica principal - diclofenaco sódico de la presente invención).

De acuerdo con lo anterior, el uso de esta solución mixta, un parche acuoso que no produce cristalización en un emplasto y que muestra una estabilidad de la disolución de diclofenaco sódico excelente, se puede obtener una elevada tasa de liberación inicial del fármaco y una liberación sostenida de fármaco.

Efecto de la invención

En otras palabras, la presente invención proporciona un parche acuoso que muestra una excelente estabilidad en disolución del diclofenaco sódico, una tasa de liberación inicial del fármaco elevada y una liberación sostenida del fármaco usando una solución mixta homogénea (solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención) obtenida mezclando crotamitón, diclofenaco sódico y agua con una proporción de la mezcla crotamitón/diclofenaco sódico de 8,0 o menor y la proporción de la mezcla de (agua + crotamitón)/diclofenaco sódico de 3,0 - 20,0.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que muestra cada relación entre una tasa de permeabilidad del diclofenaco sódico que penetró en la piel de una rata calva y el tiempo descrita en el Ejemplo Experimental 3.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En lo sucesivo en el presente documento se proporcionan descripciones más detalladas de las realizaciones preferidas del parche acuoso que contiene diclofenaco sódico de la presente invención.

La cantidad de diclofenaco sódico, que es un principio activo del parche acuoso de la presente invención, en el emplasto es 0,1 – 5% en peso, preferentemente 0,5 – 2,5% en peso. La cantidad inferior a 0,1% no es preferente, ya que dicha cantidad produce un efecto farmacológico insuficiente. Por otro lado, cuando la cantidad es superior al 5% en peso, dicha cantidad produce fácilmente una precipitación de cristales de diclofenaco sódico y una propiedad física peor de la formulación.

La cantidad de crotamitón en el emplasto es de 1,5-5% en peso, preferentemente 2 - 4% en peso. Cuando la cantidad es inferior al 1,5% en peso, la solución mixta homogénea de diclofenaco sódico/agua/crotamitón no se puede preparar, la solubilidad del diclofenaco sódico en el emplasto disminuye y la capacidad de absorción transdérmica inicial pasa a ser insuficiente. Por otro lado, cuando la cantidad es superior al 5% en peso, la compatibilidad con otros ingredientes empeora, el crotamitón se sale hacia la superficie del emplasto, se libera el diclofenaco sódico, la potencia adhesiva de la formulación disminuye y se hace difícil el mantenimiento durante un tiempo prolongado de las excelentes propiedades físicas de la formulación.

En la presente invención, el agua es un ingrediente esencial para preparar la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico y también un ingrediente necesario como solubilizante de los ingredientes del emplasto del parche acuoso, tal como un polímero hidrosoluble. La cantidad de agua para preparar la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención es 0,5 - 20%, preferentemente 1 - 10% por peso del emplasto. Cuando la cantidad está fuera de este intervalo, la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico homogénea no se puede preparar. Asimismo, la cantidad de agua para disolver los ingredientes del emplasto (que comprende las cantidades de agua ya contenidas en los ingredientes, tal como la cantidad de agua contenida en una solución acuosa de ácido poliacrílico al 20%) se determina a la luz de la composición del emplasto y el equilibrio con la cantidad de agua para preparar diclofenaco sódico y es 20 - 50% en peso, preferentemente 30 - 45% en peso por

peso del emplasto.

La cantidad de crotamitón en el emplasto es de 20-5% en peso, preferentemente 30 - 60% en peso. Cuando la cantidad es superior al 70% en peso, la viscosidad del emplasto disminuye y, como resultado, la capacidad de conservación de la forma del emplasto disminuye y el emplasto se hace pegajoso. Además, no se prefiere una cantidad tan alta porque produce una potencia adhesiva significativamente menor de la formulación y, como resultado, la formulación no se puede adherir con fuerza a un lugar de aplicación. Al mismo tiempo, cuando la cantidad es inferior al 20% en peso, la viscosidad del emplasto aumenta demasiado y la eficiencia en la preparación empeora. Además, no se prefiere una cantidad tan baja porque produce una potencia adhesiva demasiado fuerte de la formulación y, por tanto, cuando se libera la formulación desde una piel se produce irritación cutánea, tal como dolor.

La solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención, que es la característica de la presente invención, contiene cada ingrediente en la proporción de la composición de crotamitón/diclofenaco sódico de 8,0 o inferior y de (agua + crotamitón)/diclofenaco sódico en el intervalo de 3,0 - 20,0. Cuando la proporción de cada ingrediente está fuera de esta proporción de la composición no se puede preparar la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico homogénea.

Los ingredientes del emplasto que constituyen el parche acuoso pueden ser los que se usan en la preparación de un parche acuoso común y, por ejemplo, el emplaste puede contener un ingrediente tal como, entre otros, un polímero hidrosoluble, un humectante, un excipiente, un agente estabilizante, un agente de reticulación, un antioxidante, un agente de refrigeración o un agente calefaciente etc.

Como polímero hidrosoluble se pueden usar, por ejemplo, gelatina, gelatina hidrolizada, ácido poliacrílico, poliacrilato sódico, ácido poliacrílico parcialmente neutralizado, poliacrilato de almidón, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carmelosa sódica, polímero de carboxivinilo, copolímero de metoxietileno-anhídrido maleico, copolímero de N-vinilacetamida, goma xantana o goma arábica etc., por separado o en combinación. Especialmente se prefiere una combinación de ácido poliacrílico, ácido poliacrílico parcialmente neutralizado y carmelosa sódica.

Como humectante se puede usar, por ejemplo, glicerina concentrada, solución de D-sorbitol, 1,3-butilenglicol, dipropilenglicol o polietilenglicol etc., por separado o en combinación.

Como excipiente se puede usar, por ejemplo, caolín, óxido de titanio, ácido silícico anhidro, óxido de cinc o bentonita etc., por separado o en combinación.

Como agente estabilizante se puede usar, por ejemplo, edetato, ácido tartárico, ácido cítrico, bisulfito sódico o diisopropanolamina etc., por separado o en combinación.

Como agente de reticulación se puede usar, por ejemplo, un compuesto de metal polivalente tal como gel de hidróxido de aluminio seco, silicato de aluminio sintético, aminoacetato de dihidroxialuminio, hidrotalcita sintética, aluminometasilicato de magnesio o aluminosilicato de magnesio etc., por separado o en combinación.

Como antioxidante se puede usar, por ejemplo, acetato de tocoferol, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno o tocoferol etc., por separado o en combinación.

Como agente de refrigeración se puede usar, aceite de menta, dl-alcanfor o d-borneol etc., por separado o en combinación.

Como agente calefaciente se puede usar un material derivado de guindilla tal como guindilla en polvo, extracto de guindilla o tintura de guindilla etc., capsaicina o un análogo de la capsaicina tal como dihidroxicapsaicina o capsinoide etc., vanililamida de ácido nonílico o nicotinato de bencilo, por separado o en combinación.

Además, como ingrediente del emplasto que constituye el parche acuoso de la presente invención, se puede contener, en caso necesario, un conservante, un plastificante, un agente emulsionante o un tensioactivo etc.

Adicionalmente, el pH de la composición del emplaste de la presente invención está, preferentemente, en el intervalo de pH de 3,5 - 7,0, más preferentemente en el intervalo de pH 4,0 - 6,0, en vista de la irritación de la piel.

El procedimiento de preparación del parche acuoso que contiene diclofenaco sódico de la presente invención no se limita a un procedimiento específico y puede ser un procedimiento conocido, a excepción de que el fármaco principal, es decir el diclofenaco sódico, se prepara en la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico precedente de la presente invención y, después, la solución se añade a la otra composición del emplasto del parche acuoso. Por ejemplo, el parche acuoso que contiene diclofenaco sódico se puede formar extendiendo la composición de emplasto que tiene la constitución de ejemplo anterior sobre un soporte y, en caso necesario, recubrir la superficie de la composición de emplasto con una película de plástico.

Como película de plástico para recubrir la superficie de la composición de emplasto se puede usar una monocapa o una película compuesta de polietileno, polipropileno, poliéster o cloruro de polivinilo y, además, la superficie de la película se puede someter a un tratamiento de silicona, un tratamiento de descarga de corona, un tratamiento de raspado o un tratamiento de plasma etc.

5 Como soporte se puede usar un material poroso, una espuma, un tejido o una tela no tejida de polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliéster, nailon o poliuretano, etc. y, adicionalmente, un laminado de una película u hoja de plástico con un material poroso, una espuma, un tejido o una tela no tejida etc.

10 Ejemplo

La presente invención se ilustra más específicamente mediante los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales, pero la presente invención no se limita a los mismos. Asimismo, en los ejemplos, la indicación con "S", tal como "Ejemplo 1S" indica la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención usada en un experimento etc. y la indicación sin "S" indica el parche como la formulación final de la presente invención que contiene cada una de la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención.

Ejemplo experimental 1

20 <Prueba de solubilidad del fármaco>

La solubilidad del diclofenaco sódico en cada una de la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico obtenida mezclando diclofenaco sódico/crotamitón/agua purificada en una proporción predefinida se observó visualmente (Ejemplos 1(S)-11(S) y los Ejemplos comparativos 1(S)-12(S)). Los resultados se muestran en la Tabla 1-1 y la Tabla 1-2, respectivamente.

Tabla 1 - 1

Solubilidad de diclofenaco sódico en la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención (Ejemplos (Ej.,))											
Ingrediente	Ej. 1S	Ej. 2S	Ej. 3S	Ej. 4S	Ej. 5S	Ej. 6S	Ej. 7S	Ej. 8S	Ej. 9S	Ej. 10S	Ej. 11S
Diclofenaco sódico	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	2,0	3,0
Crotamitón	2,0	2,0	4,0	2,0	2,0	5,0	1,0	5,0	2,0	4,0	4,0
Agua purificada	1,0	6,0	2,0	2,0	18,0	1,0	15,0	2,0	1,0	6,0	6,0
(Agua + Crotamitón) / Diclofenaco sódico	3,0	8,0	6,0	4,0	20,0	6,0	16,0	7,0	6,0	5,0	3,3
Crotamitón) / Diclofenaco sódico	2,0	2,0	4,0	2,0	2,0	5,0	1,0	5,0	4,0	2,0	1,3
Solubilidad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○: Completamente disuelto											

Tabla 1 - 2

Solubilidad de diclofenaco sódico en la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención (Ejemplos comparativos (Com.))													
Ingrediente	Comp. 1S	Comp. 2S	Comp. 3S	Comp. 4S	Comp. 5S	Comp. 6S	Comp. 7S	Comp. 8S	Comp. 9S	Comp. 10S	Comp. 11S	Comp. 12S	
Diclofenaco sódico	1,0	1,0	1,0	1,0	10	1,0	2,0	3,0	10	1,0	10	1,0	
Crotamitón	2,0	-	10,0	2,0	5,0	40	2,0	20	-	0,5	-	2,0	
Agua purificada	-	3,0	2,0	38,0	20,0	40,0	10	3,0	-	-	-	-	
Propilenglicol	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	-	-	
N-metil-2-pirrolidona	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0	-	
Lauromacrogol (polioxietilénlauriléter)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0	-	-	
Adipato de diisopropilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	-	
Ácido oleico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0	
(Agua + Crotamitón) / Diclofenaco sódico	-	-	12	400	25,0	44,0	1,5	1,7	-	-	-	-	
Crotamitón) / Diclofenaco sódico	-	-	10	2,0	50	4,0	1,0	0,7	-	-	-	-	
Solubilidad	x	x	x	x	x	x	x	x	o	o	o	o	
o: Completamente disuelto X: Sin disolver													

Ejemplo 1.

A crotamitón (20,0 g) se añadieron diclofenaco sódico (10,0 g) y agua purificada (10,0 g) y después se agitó homogéneamente y se disolvió para preparar una solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención (correspondiente al Ejemplo 1S). Se añadió caolín (30 g) a una solución de D-sorbitol al 70% (150 g) y después se agitó y se dispersó para preparar una mezcla A. Adicionalmente se mezclaron glicerina concentrada (250 g), carmelosa sódica (40 g), ácido poliacrílico parcialmente neutralizado (50 g), hidroxipropilcelulosa (20,0 g) y aminoacetato de dihidroxialuminio (0,6 g) y después se agitaron y dispersaron para preparar una mezcla B. La mezcla A, solución acuosa de ácido poliacrílico al 20% (200,0 g), la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención, edetato disódico (0,8 g), agua purificada (191,6 g) y la mezcla B se añadieron secuencialmente y se amasaron para obtener un gel homogéneo. Adicionalmente, el alcohol polivinílico (8,0 g) y el ácido tartárico (5,0 g) se dispersaron de forma homogénea en dicho gel anhidro. Por último, se disolvieron 1-mentol (2,5 g), metilparabén (1,0 g) y propilparabén (0,5 g) en 1,3-butilenglicol (10,0 g), y después esta solución se dispersó de forma homogénea en el gel hidroso preparado con anterioridad para obtener un emplasto para un parche. Este emplasto se extendió sobre una tela no tejida de poliéster y la superficie del emplasto se recubrió con una película de polipropileno para formar un parche acuoso.

Ejemplo 2

A crotamitón (20,0 g) se añadieron diclofenaco sódico (10,0 g) y agua purificada (60,0 g) y después se agitó homogéneamente y se disolvió para preparar una solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención (correspondiente al Ejemplo 2S). Se añadió caolín (30 g) y óxido de titanio (5,0 g) a una solución de D-sorbitol al 70% (150 g) y después se agitó y se dispersó para preparar una mezcla A. Adicionalmente se mezclaron glicerina concentrada (250 g), carmelosa sódica (40,0 g), ácido poliacrílico parcialmente neutralizado (50,0 g), hidroxipropilcelulosa (20,0 g) y aminoacetato de dihidroxialuminio (0,6 g) y después se agitaron y dispersaron para preparar una mezcla B. La mezcla A, solución acuosa de ácido poliacrílico al 20% (200,0 g), la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención, edetato disódico (0,8 g), agua purificada (136,6 g) y la mezcla B se añadieron secuencialmente y se amasaron para obtener un gel homogéneo. Adicionalmente, el alcohol polivinílico (8,0 g) y el ácido tartárico (5,0 g) se dispersaron de forma homogénea en dicho gel anhidro. Por último, se disolvieron 1-mentol (2,5 g), metilparabén (1,0 g) y propilparabén (0,5 g) en 1,3-butilenglicol (10,0 g), y después esta solución se dispersó de forma homogénea en el gel hidroso preparado con anterioridad para obtener un emplasto para un parche. Este emplasto se extendió sobre una tela no tejida de poliéster y la superficie del emplasto se recubrió con una película de polipropileno para formar un parche acuoso.

Ejemplo 3

A crotamitón (40,0 g) se añadieron diclofenaco sódico (10,0 g) y agua purificada (20,0 g) y después se agitó homogéneamente y se disolvió para preparar una solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención (correspondiente al Ejemplo 3S). Se añadió caolín (30,0 g) a una solución de D-sorbitol al 70% (150,0 g) y después se agitó y se dispersó para preparar una mezcla A. Adicionalmente se mezclaron glicerina concentrada (250,0 g), carmelosa sódica (40,0 g), ácido poliacrílico parcialmente neutralizado (50,0 g), hidroxipropilcelulosa (30,0 g) y aminoacetato de dihidroxialuminio (0,6 g) y después se agitaron y dispersaron para preparar una mezcla B. La mezcla A, solución acuosa de ácido poliacrílico al 20% (200,0 g), la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención, edetato disódico (0,8 g), agua purificada (151,6 g) y la mezcla B se añadieron secuencialmente y se amasaron para obtener un gel homogéneo. Adicionalmente, el alcohol polivinílico (8,0 g) y el ácido tartárico (5,0 g) se dispersaron de forma homogénea en dicho gel anhidro. Por último, se disolvieron 1-mentol (2,5 g) y metilparabén (1,5 g) en 1,3-butilenglicol (10,0 g), y después esta solución se dispersó de forma homogénea en el gel hidroso preparado con anterioridad para obtener un emplasto para un parche. Este emplasto se extendió sobre una tela no tejida de poliéster y la superficie del emplasto se recubrió con una película de poliéster para formar un parche acuoso.

Ejemplo 4

A crotamitón (20,0 g) se añadieron diclofenaco sódico (10,0 g) y agua purificada (20,0 g) y después se agitó homogéneamente y se disolvió para preparar una solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención (correspondiente al Ejemplo 4S). Se añadió caolín (30,0 g) a una solución de D-sorbitol al 70% (150,0 g) y después se agitó y se dispersó para preparar una mezcla A. Adicionalmente se mezclaron glicerina concentrada (250,0 g), carmelosa sódica (40,0 g), ácido poliacrílico parcialmente neutralizado (50,0 g), hidroxipropilcelulosa (20,0 g) y aminoacetato de dihidroxialuminio (0,4 g) y después se agitaron y dispersaron para preparar una mezcla B. La mezcla A, solución acuosa de ácido poliacrílico al 20% (200,0 g), la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico de la presente invención, edetato disódico (0,4 g), agua purificada (182,2 g) y la mezcla B se añadieron secuencialmente y se amasaron para obtener un gel homogéneo. Adicionalmente, el alcohol polivinílico (8,0 g) y el ácido tartárico (5,0 g) se dispersaron de forma homogénea en dicho gel anhidro. Por último, se disolvieron 1-mentol (2,5 g), metilparabén (1,0 g) y propilparabén (0,5 g) en 1,3-butilenglicol (10,0 g), y después esta solución se dispersó de forma homogénea en el gel hidroso preparado con anterioridad para obtener un emplasto para un parche. Este emplasto se extendió sobre una tela no tejida de poliéster y la superficie del emplasto se recubrió con una película

de polipropileno para formar un parche acuoso.

Ejemplo comparativo 1

- 5 De acuerdo con el mismo procedimiento para la preparación que el de la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico del Ejemplo 1 (Ejemplo 1S), a excepción de que no se añadió el agua purificada (10,0 g), se preparó una solución farmacológica principal—diclofenaco sódico en la que no se había disuelto el diclofenaco sódico y estaba disperso (correspondiente al Ejemplo Comparativo 1S). El procedimiento posterior para la preparación fue el mismo que el del Ejemplo 1 y, por tanto, se obtuvo un emplasto para un parche. Este emplasto se
10 extendió sobre una tela no tejida de poliéster y la superficie del emplasto se recubrió con una película de poliéster para formar un parche acuoso.

Ejemplo comparativo 2

- 15 De acuerdo con el mismo procedimiento para la preparación que el de la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico del Ejemplo 1 (Ejemplo 1S), a excepción de que se añadió agua purificada (20,0 g) en lugar de crotamitón (20,0 g), se preparó una solución farmacológica principal—diclofenaco sódico en la que no se había disuelto el diclofenaco sódico y estaba disperso (correspondiente al Ejemplo Comparativo 2S). El procedimiento
20 posterior para la preparación fue el mismo que el del Ejemplo 1 y, por tanto, se obtuvo un emplasto para un parche. Este emplasto se extendió sobre una tela no tejida de poliéster y la superficie del emplasto se recubrió con una película de polipropileno para formar un parche acuoso.

Ejemplo comparativo 9

- 25 A propilenglicol (30,0 g) se añadió diclofenaco sódico (10,0 g) y después se agitó homogéneamente y se disolvió para preparar una solución farmacológica principal-diclofenaco sódico (correspondiente al Ejemplo Comparativo 9S). Se mezclaron glicerina concentrada (180,0 g), carmelosa sódica (40,0 g), ácido poliacrílico parcialmente neutralizado (20,0 g), poliacrilato sódico (20,0 g), aluminometasilicato de magnesio (1,5 g) y gel de hidróxido de aluminio seco
30 (0,2 g) y después se agitaron y dispersaron para preparar una mezcla A. La mezcla A, solución al 70% de D-sorbitol (250,0 g), la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico, edetato disódico (0,5 g) y agua purificada (390,8 g) se añadieron secuencialmente y se amasaron para obtener un gel homogéneo. Adicionalmente, el alcohol polivinílico (40,0 g) y el ácido tartárico (3,0 g) se dispersaron de forma homogénea en dicho gel anhidro. Por último, se disolvieron 1-mentol (2,5 g), metilparabén (1,0 g) y propilparabén (0,5 g) en 1,3-butilenglicol (10,0 g), y después
35 esta solución se dispersó de forma homogénea en el gel hidroso preparado con anterioridad para obtener un emplasto para un parche. Este emplasto se extendió sobre una tela no tejida de poliéster y la superficie del emplasto se recubrió con una película de poliéster para formar un parche acuoso.

Ejemplo comparativo 10

- 40 A lauromacrogol (20,0 g) se añadió diclofenaco sódico (10,0 g), adipato de diisopropilo (10,0 g) y crotamitón (5,0 g) y después se agitaron homogéneamente y se disolvieron para preparar una solución farmacológica principal-diclofenaco sódico (correspondiente al Ejemplo Comparativo 10S). Se mezclaron glicerina concentrada (250,0 g), carmelosa sódica (40,0 g), poliacrilato sódico (60,0 g), hidroxipropilcelulosa (5,0 g) y aminoacetato de
45 dihidroxialuminio (1,2 g) y después se agitaron y dispersaron para preparar una mezcla A. Secuencialmente se añadieron 1-mentol (2,5 g), metilparabén (1,0 g), propilparabén (0,5 g), solución acuosa al 20% de ácido poliacrílico (80,0 g), diisopropanolamina (10,0 g), solución al 70% de D-sorbitol (180,0 g), la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico, edetato disódico (0,8 g) y agua purificada (308,0 g) y se amasaron para obtener un gel homogéneo. Adicionalmente, el alcohol polivinílico (13,0 g) y el ácido tartárico (3,0 g) se dispersaron de forma
50 homogénea en dicho gel anhidro para obtener un emplasto para un parche. Este emplasto se extendió sobre una tela no tejida de poliéster y la superficie del emplasto se recubrió con una película de poliéster para formar un parche acuoso.

Ejemplo comparativo 11

- 55 A N-metil-2-pirrolidona (20,0 g) se añadió diclofenaco sódico (10,0 g) y después se agitó homogéneamente y se disolvió para preparar una solución farmacológica principal-diclofenaco sódico (correspondiente al Ejemplo Comparativo 11S). Se mezclaron glicerina concentrada (180,0 g), carmelosa sódica (40,0 g), ácido poliacrílico parcialmente neutralizado (20,0 g), poliacrilato sódico (20,0 g), aluminometasilicato de magnesio (1,5 g) y gel de hidróxido de aluminio seco (0,2 g) y después se agitaron y dispersaron para preparar una mezcla A. La mezcla A, solución al 70% de D-sorbitol (250,0 g), la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico, edetato disódico (0,5 g) y agua purificada (400,8 g) se añadieron secuencialmente y se amasaron para obtener un gel homogéneo. Adicionalmente, el alcohol polivinílico (40,0 g) y el ácido tartárico (3,0 g) se dispersaron de forma homogénea en dicho gel anhidro. Por último, se disolvieron 1-mentol (2,5 g) y metilparabén (1,5 g) en 1,3-butilenglicol (10,0 g), y
60 después esta solución se dispersó de forma homogénea en el gel hidroso preparado con anterioridad para obtener un emplasto para un parche. Este emplasto se extendió sobre una tela no tejida de poliéster y la superficie del

emplasto se recubrió con una película de poliéster para formar un parche acuoso.

Ejemplo comparativo 12

- 5 A diclofenaco sódico (10,0 g) se añadió ácido oleico (20,0 g) y crotamitón (20,0 g) y después se agitaron homogéneamente y se disolvieron para preparar una solución farmacológica principal-diclofenaco sódico (correspondiente al Ejemplo Comparativo 12S). Se añadió caolín (30,0 g) a una solución de D-sorbitol al 70% (150,0 g) y después se agitó y se dispersó para preparar una mezcla A. Adicionalmente se mezclaron glicerina concentrada (250,0 g), carmelosa sódica (40,0 g), ácido poliacrílico parcialmente neutralizado (50,0 g), hidroxipropilcelulosa (20,0 g) y aminoacetato de dihidroxialuminio (0,4 g) y después se agitaron y dispersaron para preparar una mezcla B. La mezcla A, solución acuosa de ácido poliacrílico al 20% (200,0 g), la solución farmacológica principal-diclofenaco sódico, edetato disódico (0,4 g), agua purificada (182,2 g) y la mezcla B se añadieron secuencialmente y se amasaron para obtener un gel homogéneo. Adicionalmente, el alcohol polivinílico (8,0 g) y el ácido tartárico (5,0 g) se dispersaron de forma homogénea en dicho gel anhidro. Por último, se disolvieron 1-mentol (2,5 g), metilparabén (1,0 g) y propilparabén (0,5 g) en 1,3-butilenglicol (10,0 g), y después esta solución se dispersó de forma homogénea en el gel hidroso preparado con anterioridad para obtener un emplasto para un parche. Este emplasto se extendió sobre una tela no tejida de poliéster y la superficie del emplasto se recubrió con una película de polipropileno para formar un parche acuoso.
- 20 Listas de prescripciones de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos se muestran en la Tabla 2 y la Tabla 3, respectivamente.

Tabla 2

Lista de prescripciones (Ejemplos)				
Ingrediente (% en peso)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Diclofenaco sódico	1,0	1,0	1,0	1,0
Crotamitón	2,0	2,0	4,0	2,0
Agua purificada (para solución farmacológica principal-diclofenaco sódico)	1,0	6,0	2,0	2,0
1-Mentol	0,25	0,25	0,25	0,25
1,3-butilenglicol	1,0	1,0	1,0	1,0
Caolín	3,0	3,0	3,0	3,0
Óxido de titanio	-	0,5	-	-
Alcohol polivinílico	0,8	0,8	0,8	0,8
Hidroxipropilcelulosa	2,0	2,0	3,0	2,0
Solución de D-sorbitol	150	15,0	15,0	15,0
Glicerina concentrada	25,0	25,0	25,0	25,0
Carmelosa sódica	4,0	4,0	4,0	4,0
Ácido poliacrílico parcialmente neutralizado	5,0	5,0	5,0	5,0
Solución acuosa al 20% de ácido poliacrílico	20,0	20,0	20,0	20,0
Ácido tartárico	0,5	0,5	0,5	0,5
Metilparabén	0,1	0,1	0,15	0,1
Aminoacetato de dihidroxialuminio	0,06	0,06	0,06	0,04
Propilparabén	0,05	0,05	-	0,05
Edetato disódico	0,08	0,08	0,08	0,04
Agua purificada (para disolver los ingredientes del emplasto)	19,16	13,66	15,16	18,22
Soporte	Tela no tejida de poliéster 110 g/m ²	Tela no tejida de poliéster 110 g/m ²	Tela no tejida de poliéster 110 g/m ²	Tela no tejida de poliéster 110 g/m ²
Revestimiento	Película de polipropileno	Película de polipropileno	Película de poliéster	Película de polipropileno

Tabla 3 Lista de prescripciones (Ejemplos Comparativos)

Ingrediente (% en peso)	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 9	Comp. 10	Comp. 11	Comp. 12
Diclofenaco sódico	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Crotamitón	2,0	-	-	0,5	-	2,0
Agua purificada	-	3,0	-	-	-	-
Propilenglicol	-	-	3,0	-	-	-
N-metil2-pirrolidona	-	-	-	-	20	-
Lauromacrogol (polioxietilenaureliéter)	-	-	-	20	-	-
Adipato de diisopropilo	-	-	-	10	-	-
Ácido oleico	-	-	-	-	-	20
1-Mentol	025	025	025	025	025	0,25
1,3-butilenglicol	1,0	10	1,0	-	10	1,0
Caolín	3,0	30	-	-	-	3,0
Alcohol polivinílico	0,8	0,8	40	1,3	40	08
Hidroxipropilcelulosa	20	2,0	-	0,5	-	20
Gel de hidróxido de aluminio seco	-	-	0,02	-	0,02	-
Poliacrilato sódico	-	-	2,0	60	20	-
Diisopropilamina	-	-	-	1,0	-	-
Solución acuosa al 20% de ácido poliacrílico	20,0	20,0	-	8,0	-	20,0
Solución de D-sorbitol	150	150	250	180	25,0	15,0
Glicerina concentrada	25,0	25,0	18,0	25,0	18,0	25,0
Carmelosa sódica	40	4,0	4,0	4,0	40	4,0
Ácido poliacrílico parcialmente neutralizado	5,0	5,0	2,0	-	20	5,0
Ácido tartárico	0,5	0,5	0,3	0,3	0,3	0,5
Metilparabén	0,1	0,1	0,1	0,1	0,15	0,1
Aluminoetasilicato de magnesio	-	-	0,15	-	0,15	-
Aminoacetato de dihidroxi-aluminio	0,06	0,06	-	0,12	-	0,04
Propilparabén	0,05	0,05	0,05	0,05	-	0,05
Edetato disódico	0,08	0,08	0,05	0,08	0,05	0,04
Agua purificada (para disolver los ingredientes del emplasto)	20,16	19,16	39,08	30,8	40,08	18,22
Soporte	Tela no tejida de poliéster 110 g/m ²	Tela no tejida de poliéster 100 g/m ²	Tela no tejida de poliéster 125 g/m ²	Tela no tejida de poliéster 115 g/m ²	Tela no tejida de poliéster 125 g/m ²	Tela no tejida de poliéster 110 g/m ²
Revestimiento	Película de poliéster	Película de polipropileno	Película de poliéster	Película de poliéster	Película de poliéster	Película de polipropileno

Ejemplo experimental 2

<Observación sobre su la precipitación de cristales de diclofenaco sódico se encuentra o no en el emplasto>

5 Usando cada parche de los Ejemplos 1-4, los Ejemplos Comparativos 1 - 2, 9 - 11 y 12, se realizó una observación mediante un microscopio polarizante sobre si se hallaba precipitación de cristales de diclofenaco sódico o no en un emplasto después de que cada parche se hubiera dejado a 20°C durante 24 horas y a 40°C durante 2 meses. Los resultados se muestran en la tabla 4.

10 Tabla 4. Observación sobre si se hallaba precipitación de cristales de diclofenaco sódico (Sí) o no (NO)

Tiempo de almacenamiento	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
20° C – 24 h	No	No	No	No
40° C – 2 M	No	No	No	No

Tiempo de almacenamiento	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 9	Comp. 10	Comp. 11	Comp. 12
20° C – 24 h	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
40° C – 2 M	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No

Ejemplo experimental 3

15 <Ensayo de la permeabilidad del fármaco en piel de rata>

La permeabilidad cutánea del diclofenaco sódico en lo que respecta a cada parche de los Ejemplos 1-4, los Ejemplos comparativos 1-2, 9-11 y 12 se evaluó usando la piel de una rata calva. Se peló la piel del dorso de una rata calva, el lado dérmico de la piel se ajustó como el lado receptor en una celda de difusión de Franz (1,77 cm², 10 ml) y se hizo circular agua caliente a 37°C en la circunferencia de la celda. Una formulación se pegó al lado del estrato córneo de la piel, el receptor se llenó con solución de tampón fosfato (PBS) a pH 7,4 y se realizó la obtención de muestras de la solución receptora de forma cronológica. Usando la solución receptora que se tomó como muestra para cada tiempo, la cantidad de diclofenaco sódico que atravesó la piel se determinó mediante el procedimiento de cromatografía de líquidos de alto rendimiento. La velocidad de la permeabilidad cutánea por unidad de tiempo y unidad de área se calculó a partir de los datos obtenidos. Los resultados sobre los Ejemplos 1-4, los Ejemplos Comparativos 1-2, 9-11 y 12 tras 2 horas y 24 horas se muestran en la Tabla 5.

Adicionalmente, con respecto a cada parche del Ejemplo 3 y los Ejemplos Comparativos 9-11, la relación entre la velocidad de la permeabilidad cutánea del diclofenaco sódico que penetró en la piel de la rata calva y el tiempo se muestra en la Figura 2.

30 Tabla 5. Velocidad de la permeabilidad cutánea (µg/cm² /h, promedio, n= 5)

Tiempo de almacenamiento	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
2 horas	0,22	0,20	0,15	0,16
24 horas	0,78	0,94	0,70	0,97

Tiempo de almacenamiento	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 9	Comp. 10	Comp. 11	Comp. 12
2 horas	0,12	0,06	0,02	0,027	0,03	0,05
24 horas	0,65	0,20	0,29	0,88	0,33	0,50

Ejemplo experimental 4

<Estabilidad del fármaco en formulación>

40 Cada parche acuoso que contiene diclofenaco sódico obtenido de los Ejemplos 1 – 4. Los Ejemplos Comparativos 1 – 2, 9 – 11 y 12 se introdujeron en un recipiente hermético bloqueado a la luz y se incubó a 40°C durante 1 mes y 2 meses. El parche se extrajo del recipiente en cada fecha de medición y se sometió a una extracción con metanol con calentamiento a reflujo. Después de enfriar suficientemente, el extracto se midió mediante el procedimiento de cromatografía de líquidos y se determinó la concentración de diclofenaco sódico en la formulación. Los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Cantidad restante del fármaco (% , promedio, n= 3)

Tiempo de almacenamiento	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
40° C – 1 M	-	96,9	-	98,5
40° C – 2 M	94,2	94,4	97,1	-

Tiempo de almacenamiento	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 9	Comp. 10	Comp. 11	Comp. 12
40° C – 1 M	-	-	-	92,4	-	96,9
40° C – 2 M	92,8	102,7	101,6	87,9	102,3	92,8

- 5 Los resultados experimentales anteriores muestran que los parches de los Ejemplos 1 – 4 eran excelentes en lo que respecta a la estabilidad de la formulación y a la permeabilidad cutánea del fármaco. Por otro lado, en el ensayo de almacenamiento tras la preparación, se observó que cada parche de los Ejemplos comparativos 1 - 2 y 9 - 11 tenía como resultado una preparación de cristales en la formulación. Especialmente, si el resultado del Ejemplo 6 experimental también se tiene en cuenta, el parche del Ejemplo Comparativo 10 tuvo como resultado no solo una precipitación de cristales sino también una disminución de la estabilidad del propio fármaco diclofenaco sódico.
- 10 Adicionalmente, también se descubrió que cada parche de los Ejemplos Comparativos 1 - 2, 9, 11 y 12 era inferior en cuanto a la permeabilidad cutánea del fármaco en comparación con cada parche de los Ejemplos.

Aplicabilidad industrial

- 15 De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un parche acuoso que sea excelente en cuanto a la estabilidad de la disolución y la capacidad de absorción transdérmica del diclofenaco sódico.

REIVINDICACIONES

1. Un parche acuoso que contiene diclofenaco sódico, donde el parche contiene una solución mixta homogénea de diclofenaco sódico en un emplasto, onde la solución se obtiene mezclando crotamitón, diclofenaco sódico y agua con una proporción de la mezcla crotamitón/diclofenaco sódico de 8,0 o menor y la proporción de la mezcla de (agua + crotamitón)/diclofenaco sódico de 3,0 - 20,0.
2. Un parche acuoso que contiene diclofenaco sódico, donde están contenidos un 5% o menos de diclofenaco sódico y 5% o menos de crotamitón por peso del emplasto, donde el parche contiene una solución mixta homogénea de diclofenaco sódico en un emplasto, donde la solución se obtiene mezclando crotamitón, diclofenaco sódico y agua con una proporción de la mezcla crotamitón/diclofenaco sódico de 8,0 o menor y la proporción de la mezcla de (agua + crotamitón)/diclofenaco sódico de 3,0 - 20,0.
3. El parche acuoso que contiene diclofenaco sódico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la cantidad de crotamitón por peso del emplasto es de 1,5 - 5%.
4. Un procedimiento para preparar un parche acuoso que contiene diclofenaco sódico, **caracterizado por que** el procedimiento comprende mezclar crotamitón, diclofenaco sódico y agua en la proporción de la mezcla de crotamitón / diclofenaco sódico de 8,0 o menor y la proporción de la mezcla de (agua + crotamitón)/diclofenaco sódico de 3,0 - 20,0, para obtener una solución mixta homogénea de diclofenaco sódico, seguido de la adición de otros ingredientes de un emplasto a esta solución mediante un procedimiento convencional y después extender la composición de emplasto obtenida (emplasto) sobre un soporte.
5. Un procedimiento para preparar un parche acuoso que contiene diclofenaco sódico, **caracterizado por que** el procedimiento comprende mezclar crotamitón, diclofenaco sódico y agua en la proporción de la mezcla de crotamitón / diclofenaco sódico de 8,0 o menor y la proporción de la mezcla de (agua + crotamitón)/diclofenaco sódico de 3,0 - 20,0, para obtener una solución mixta homogénea de diclofenaco sódico, seguido de la adición de otros ingredientes de un emplasto a esta solución mediante un procedimiento convencional para obtener una composición de emplasto que contiene 5% o menos de diclofenaco sódico y 5% o menos de crotamitón por peso del emplasto y después extender la composición sobre un soporte.

Fig. 1

