(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 485 491**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2008** **E 08709274 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014** **EP 2259781**

(54) Título: **Proceso para la preparación de una composición farmacéutica con actividad antiinflamatoria y analgésica para la administración mediante un parche para uso externo, y composición así obtenida**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.08.2014

(73) Titular/es:

ALTERGON S.A. (100.0%)
Via Dogana Vecchia 2
CH-6901 Lugano, CH

(72) Inventor/es:

TROIANO, ANGELO y
ZOPPETTI, GIORGIO

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 485 491 T3

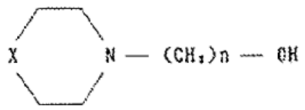
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso para la preparación de una composición farmacéutica con actividad antiinflamatoria y analgésica para la administración mediante un parche para uso externo, y composición así obtenida

La presente invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica con actividad antiinflamatoria y analgésica para la administración mediante un parche para uso externo.

El documento EP0621263 en el nombre conjunto de Teikoku y el presente solicitante Altergon, describe una formulación adecuada para la administración en forma de un parche antiinflamatorio y analgésico para uso transdérmico externo, basado en una sal de diclofenaco, es decir, ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]benceno-acético con una base orgánica cíclica, que tiene la fórmula general



en donde X es grupo de fórmula $-(CH_2)m-$ donde m es el número entero 0 o 1, y n es 2, y que también comprende un ajustador de pH y componentes farmacéuticamente aceptables tal como espesantes, humectantes, conservantes y un agente de entrecruzamiento.

La sal de diclofenaco con la base hidroxietilpirrolidina se identifica de aquí en adelante por la abreviatura DHEP, mientras que la sal con hidroxietilpiperidina se identifica por la abreviatura DHEPP.

La patente de Teikoku/Altergon demuestra experimentalmente que el parche en cuestión muestra alta actividad tanto en términos de penetración transdérmica aumentada del principio activo como inhibición mejorada de edema.

El documento EP0621263 también describe un proceso preparativo para dicha formulación, caracterizado por añadir, siempre en una solución acuosa, la cantidad entera de sal DHEP a la mezcla de componentes como se deduce de los ejemplos descriptivos de dicha patente.

A este respecto, DHEP se caracteriza por una alta solubilidad en agua, hasta aproximadamente el 40%, que es 20 veces mayor que la de la sal sódica de diclofenaco.

Respecto al resto de los componentes farmacéuticamente aceptables, el documento EP0621263 implica el uso, entre otros, de un compuesto seleccionado de glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, 1,2-butanodiol y una solución de D-sorbitol como humectantes en la preparación final.

El único ejemplo en el documento EP0621263 que se refiere al uso de propilenglicol como humectante es el ejemplo 3, en el que se añaden 10 partes % en p/p de propilenglicol a la mezcla después de la cantidad entera de DHEP, es decir, el 0,65% p/p disuelta en agua ya se añadió a la mezcla, en línea con los criterios generales anteriormente mencionados.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para preparar la formulación en el documento EP0621263 que se demuestra particularmente ventajoso desde el punto de vista de producción industrial, donde están implicadas altas cantidades de componentes de mezcla para lo cual se requiere una estabilidad de la solución a lo largo del tiempo. A este respecto, aunque una solución de bajo volumen se puede procesar rápidamente, en la fase de producción industrial el tratamiento de volúmenes mayores requiere tiempos de solubilización largos, y por tanto tiempo de espera, antes de la producción final.

Un objeto adicional de la presente invención es evitar, por ejemplo, fenómenos de precipitación de componentes, particularmente del principio activo, que produciría su solubilización incompleta, y la dishomogeneidad consiguiente del producto final, para, por tanto, asegurar una suficiente estabilidad en el tiempo de la solución que se va a procesar, independientemente de las cantidades implicadas.

Según la presente invención, se ha encontrado ahora sorprendentemente que estos objetos se alcanzan ventajosamente mediante un proceso para preparar una composición farmacéutica con actividad antiinflamatoria y analgésica para la administración mediante un parche para uso externo, sus componentes incluyen como principio activo una sal de diclofenaco, ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]benceno-acético, con una base orgánica cíclica elegida de hidroxietilpirrolidina o hidroxietilpiperidina caracterizado en que dicho principio activo se añade a una mezcla de uno o más de dichos componentes, en forma de una solución en dos solventes, concretamente en agua y propilenglicol, en una proporción de aproximadamente 1:1 partes en peso.

Las características y ventajas del proceso de la presente invención se ilustrarán en mayor detalle en la siguiente descripción.

Los siguientes ejemplos de la presente invención se dan a modo de ilustración no limitante.

El ejemplo comparativo 1 se da para fines de comparación como un ejemplo del estado de la técnica, según el proceso descrito en el ejemplo 1 del documento EP0621263 anteriormente mencionado.

El ejemplo comparativo 2 se da para fines de comparación como un ejemplo adicional del estado de la técnica, según el proceso descrito en el ejemplo 3 del documento EP0621263 anteriormente mencionado.

El ejemplo 1 se refiere en cambio al proceso de la presente invención.

Ejemplo comparativo 1

Se añaden 14 kg de gelatina y 14 kg de polivinilpirrolidona a 210 kg de agua purificada y se disuelven calentando a 60ºC.

Se añaden 140 kg de solución de D-sorbitol, 35 kg de caolín, 3,5 kg de dióxido de titanio, 0,7 kg de metilparabeno, 0,35 kg de propilparabeno y 2,1 kg de ácido tartárico a la solución resultante, y la mezcla se mezcla suficientemente.

Se añade una dispersión compuesta de 28 kg de poliacrilato de sodio, 21 kg de CMC de sodio y 5,6 kg de hidróxido de aluminio, dispersados en 140 kg de 1,3-butilenglicol. La dispersión se añade en varias porciones, mezclando después de cada adición.

Por último, se añade una solución de 9,1 kg de DHEP, disuelta en los restantes 76,65 kg de agua purificada, y la mezcla se mezcla hasta que se vuelve homogénea.

La mezcla obtenida de esta manera se extiende sobre una tela no tejida a 1000 g/m^2.

Se coloca una película de plástico sobre la tela recubierta y la combinación se corta en trozos del tamaño requerido para obtener un parche como se describe en el documento EP0621263. La preparación final tiene un pH de 7,9.

Ejemplo comparativo 2

Se añaden 14 kg de gelatina y 21 kg de alcohol polivinílico a 210 kg de agua purificada y se disuelven calentando a 60ºC.

Se añaden 210 kg de solución de D-sorbitol, 35 kg de caolín, y 0,7 kg de propilparabeno a la solución resultante, y la mezcla se mezcla suficientemente.

A continuación se añade una solución de 4,55 kg de DHEP, disuelta en los restantes 80,85 kg de agua purificada y se lleva a cabo mezclado adicional.

Por último, se añade una dispersión compuesta de 28 kg de poliacrilato de sodio, 17,5 kg de CMC de sodio y 8,4 kg de acetato de aluminio, dispersados en 70 kg de propilenglicol y la mezcla se mezcla hasta que se vuelve homogénea.

La mezcla obtenida de esta manera se extiende sobre una tela no tejida a 1000 g/m^2.

Se coloca una película de plástico sobre la tela recubierta y la combinación se corta en trozos del tamaño requerido para obtener un parche como se describe en el documento EP0621263. La preparación final tiene un pH de 8,5.

Ejemplo 1

Se preparan soluciones o dispersiones como se describe en los siguientes pasos:

Paso A: Se añaden 14 kg de gelatina y 14 kg de polivinilpirrolidona a aproximadamente 112 kg de agua purificada, se disuelven calentando a 50-65ºC.

Paso B: Se dispersan 21 kg de caolín en 120 kg de solución de D-sorbitol.

Paso C: Se dispersan 3,5 kg de dióxido de titanio en 10 kg de agua purificada.

Paso D: Se disuelven 0,86 kg de EDTA en 5 kg de agua purificada, calentando para fomentar la disolución si es necesario.

Paso E: Se disuelven 0,7 kg de metilparabeno y 0,35 kg de propilparabeno en 10,5 kg de propilenglicol.

Paso F: Se disuelven 3,5 kg de ácido tartárico en 5 kg de agua.

Paso G: Se dispersan 21 kg de CMC de sodio, 28 kg de poliacrilato de sodio y 2,1 kg de glicinato de aluminio en 70 kg de butilenglicol.

Paso H: Se añaden 10,5 kg de propilenglicol a 10,5 kg de agua y se disuelven 9,1 kg de DHEP en la mezcla así obtenida, calentando a 30-50ºC.

Las soluciones/dispersiones obtenidas en los pasos anteriormente mencionados se echan en el mezclador en el orden descrito en la siguiente secuencia:

- producto del paso A
- 160 kg de la disolución de D-sorbitol,
- producto del paso B,
- 40 kg de agua purificada,
- producto del paso C,
- producto del paso D, enjuagando el envase con 15 kg de agua purificada,
- producto del paso E después de añadir 1,4 kg de polisorbato 80
- 0,14 kg de fragancia,
- producto del paso F
- el mezclador se inicia, se añade dicho producto del paso G y se mezcla durante 2 minutos,
- añadir dicho producto del paso H, enjuagando el envase con aproximadamente 10,25 kg de agua purificada a continuación mezclar durante 5 minutos 30 segundos adicionales en total hasta que la mezcla sea homogénea.

La mezcla obtenida de esta manera se extiende sobre una tela no tejida a 1000 g/m^2. Se aplica una película de plástico protector sobre la tela recubierta y la combinación se corta en trozos del tamaño requerido para obtener el parche de la invención.

Al comparar los tres ejemplos dados anteriormente, se puede ver que en el estado de la técnica toda la DHEP empleada se añade a la mezcla de la composición requerida en forma de una solución en agua solo, mientras que en el caso del proceso de la invención, toda la DHEP empleada se añade a la mezcla de la composición requerida en forma de una solución en agua y propilenglicol en una proporción de aproximadamente 1:1 partes en peso, como se describe en el ejemplo 1, paso H.

El ejemplo comparativo 2 muestra que en la técnica anterior no se usa propilenglicol como un cosolvente con agua para DHEP, sino más bien para obtener una dispersión compuesta de poliacrilato de sodio, CMC de sodio y acetato de aluminio, con la función de humectante en la composición final.

Se encontró mediante experimentación que el proceso de la presente invención permite evitar los fenómenos de precipitación, que producirían de otra manera la solubilización incompleta de la mezcla, asegurando de esta manera una suficiente estabilidad en el tiempo de la solución que se va a procesar, independientemente de las cantidades implicadas.

Puesto que el proceso es por tanto adecuado para el manejo de grandes cantidades de mezcla basado en los requisitos de la preparación a escala industrial de la composición en cuestión, los objetivos de la presente invención, por tanto, se alcanzan.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar una composición farmacéutica con actividad antiinflamatoria y analgésica para la administración mediante un parche para uso externo, incluyendo sus componentes como principio activo una sal de diclofenaco, ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]benceno-acético, con una base orgánica cíclica elegida de hidroxietilpirrolidina o hidroxietilpiperidina, **caracterizado en que** dicho principio activo se añade a una mezcla de uno o más de dichos componentes, en forma de una solución en dos solventes, concretamente en agua y propilenglicol, en una proporción de 1:1 partes en peso.

2. Proceso según la reivindicación 1, **caracterizado en que** se preparan soluciones o dispersiones por separado de dichos componentes como se describe en los siguientes pasos:

Paso A: se añaden gelatina y polivinilpirrolidona a agua purificada, se disuelven calentando a 50-65ºC.
Paso B: se dispersa caolín en una solución de D-sorbitol.
Paso C: se dispersa dióxido de titanio en agua purificada.
Paso D: se disuelve EDTA en agua purificada.
Paso E: se disuelven metilparabeno y propilparabeno en propilenglicol.
Paso F: se disuelve ácido tartárico en agua.
Paso G: se dispersan CMC de sodio, poliacrilato de sodio y glicinato de aluminio en butilenglicol.
Paso H: se añade propilenglicol a agua en una proporción de 1:1 partes en peso y la cantidad entera de sal de diclofenaco con una base orgánica cíclica elegida de hidroxietilpirrolidina o hidroxietilpiperidina se disuelve en la mezcla obtenida de esta manera, calentando a 30-50ºC.

3. Proceso según la reivindicación 2, **caracterizado en que** se mezclan las soluciones o dispersiones obtenidas en dichos pasos de A a H, mezclándolas en el siguiente orden:

- producto del paso A
- D-sorbitol en solución
- producto del paso B
- agua purificada
- producto del paso C
- producto del paso D
- producto del paso E después de añadir polisorbato 80
- dicho producto del paso F
- añadir dicho producto del paso G y mezclar
- añadir dicho producto del paso H y mezclar hasta que la mezcla sea homogénea, dando lugar de esta manera a dicha composición.

4. Proceso según la reivindicación 3 **caracterizado en que** se mezclan las soluciones o dispersiones obtenidas en dichos pasos de A a H, mezclándolas en el siguiente orden:

- producto del paso A
- D-sorbitol en solución
- producto del paso B
- agua purificada
- producto del paso C
- producto del paso D y un enjuague con agua purificada
- producto del paso E después de añadir polisorbato 80
- fragancia
- dicho producto del paso F
- añadir dicho producto del paso G y mezclar
- añadir dicho producto del paso H, después enjuagar con agua purificada y mezclar hasta que la mezcla sea homogénea, dando lugar de esta manera a dicha composición.