

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 919**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2008 PCT/EP2008/064533**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2009 WO09056522**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2008 E 08844931 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2214642**

54 Título: **Composición tópica**

30 Prioridad:

30.10.2007 EP 07119599

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

26.09.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS CONSUMER HEALTH S.A. (100.0%)
Route de l'Etraz 2
1197 Prangins, CH**

72 Inventor/es:

**CAILLET-BOIS, FABIENNE;
RAULT, ISABELLE y
STEIGER, MICHEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 633 919 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

Composición tópica

5 La invención se refiere a formulaciones tópicas que comprenden el fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) bien conocido y de uso extendido, diclofenaco en forma de emulsión-gel. En la actualidad, el producto de este tipo más exitoso comercialmente es Voltaren® Emulgel® que comprende 1,16 % de sal de dietilamina de diclofenaco (correspondiente a 1 % de diclofenaco sódico).

Fue un objeto de la presente invención proporcionar una emulsión-gel con propiedades ventajosas similares a las de Voltaren® Emulgel® pero con eficacia incluso mejorada en estados como por ejemplo dolor de espalda, artrosis o lesiones musculares o de articulaciones y que permita aplicaciones menos frecuentes del producto por día.

10 EP1 457 202 (Yung Shin Pharm Ind Co. Ltd.) divulga una formulación tópica que contiene diclofenaco para tratar la piel de pacientes con dolor asociado con lesiones/ampollas alrededor del área del labio causadas por el virus del herpes. El "emulgel" del Ejemplo 6 no contiene ni un lípido ni un tensioactivo.

15 El documento WO2004/030665 (Thalas Group Inc) se limita a la sal sódica del diclofenaco y enseña cómo obtener un gel transparente combinándolo con alcohol oleílico e isopropílico, proporcionando un efecto tópico, local o sistémico.

El documento US4.917.886 (Ashe y Affolter), véase también a continuación, divulga emulsiones-geles que comprenden AINE. Solamente la sal sódica del diclofenaco se divulga en los Ejemplos 1-4.

El documento WO00/51575 propone dispositivos transdérmicos que comprenden AINE en los cuales el AINE se disuelve en una matriz autoadhesiva. No es el objeto de esta matriz ofrecer eficacia terapéutica.

20 Rápidamente fue obvio que dicho objeto no podía conseguirse aumentando simplemente la concentración de la sal de dietilamonio de diclofenaco. Cuando se hace así, dos de las cuestiones principales observadas, entre otras, eran una disolución incompleta de las cantidades superiores utilizadas de principio activo y una penetración insuficiente a través de la piel de las cantidades superiores de principio activo utilizadas. Se encontró que es crucial que el diclofenaco se disuelva completamente (sin cristales identificables del diclofenaco presentes en la formulación) en lugar de estar suspendido parcialmente. Solo entonces se garantiza una permeación reproducible, constante y elevada de diclofenaco a través de la piel. Otra cuestión adicional, tal como resultó, era que dicha formulación tópica mejorada, como cualquier producto farmacéutico comercial, tenía que ser estable a lo largo del tiempo, es decir tener una vida útil suficiente larga.

30 Los inventores de la presente invención realizaron muchos experimentos para someter a prueba diversas concentraciones de diclofenaco, diversas sales de diclofenaco y diversos excipientes adicionales para solucionar estas y otras cuestiones. Como resultado provisional se obtuvieron las siguientes formulaciones (véase la Tabla 1):

Tabla 1: Permeación acumulativa in vitro de 20 mg/cm² de productos sobre la piel humana (en 1 µg/cm²)

Tiempo [h]	Voltaren® Emulgel®	Emulsión-gel con 2,32 % de DEA ¹ y 2 % de monolaurato de glicerina		Emulsión-gel con 2,32 % de DEA ¹ y 2 % de ácido oleico		Emulsión-gel con 2,32 % de DEA ¹ y 2 % de alcohol oleílico	
		media	aumento de n veces	media	aumento de n veces	media	aumento de n veces
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,30	0,53	1,77	0,35	1,16	0,36	1,22
4	0,83	1,26	1,51	0,75	0,90	1,18	1,42
8	1,73	3,80	2,19	3,49	2,02	3,82	2,21
24	6,65	13,51	2,03	20,47	3,08	18,33	2,76
32	8,81	18,40	2,09	28,19	3,20	24,11	2,74

¹ DEA= sal de dietilamonio de diclofenaco

35 Tres emulsiones-geles similares a Voltaren® Emulgel®, pero incluyendo cada una 2,32 % de sal de dietilamonio de diclofenaco y además 2 % de o bien monolaurato de glicerina, ácido oleico o alcohol oleílico, incluían el principio activo diclofenaco en estado completamente disuelto y, además, proporcionaban una permeación drásticamente aumentada del diclofenaco a través de la piel, ambos casos tal como se desea.

Sin embargo, cuando se examinaron más minuciosamente dichas tres formulaciones, resultó que la formulación que contenía 2 % de monolaurato de glicerina no era adecuada, ya que no mostraba estabilidad suficiente de la emulsión a lo largo del tiempo. En cuanto a la formulación que contenía el 2 % de ácido oleico, ésta no tenía una viscosidad lo suficientemente alta, incluso cuando se aplicaban las cantidades máximas posibles de agentes de gelificación (carbómeros). Además, cuando se evaluaba su aspecto microscópico, resultó que las gotas que formaban la emulsión eran demasiado grandes, lo que tiene el riesgo de una separación no deseada de las dos fases de la emulsión (no mezclado). Lo que se desea y necesita es tener gotas finas tras la inspección microscópica.

Otro obstáculo a superar antes de completar la invención era la tolerancia local de la piel. Se sabe que la tolerancia local de la piel a Voltaren® Emulgel® es muy buena, es decir la aparición de irritaciones en la piel tras la aplicación es muy poco frecuente y también es muy baja la toxicidad sistémica de dicho producto. Un objetivo para la emulsión-gel de la presente invención era conseguir un perfil de seguridad lo más parecido posible al de Voltaren® Emulgel®.

Tras mucha experimentación incluyendo muchos fallos, los inventores consiguieron obtener emulsiones-geles que cumplen todos los requisitos mencionados. Por tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica tópica, que está en forma de una emulsión-gel opaca y comprende 1,2-4 % (p/p) de sal de dietilamonio de diclofenaco;

- (A) teniendo dicha composición una alta permeación en la piel,
- (B) mostrando dicha composición solo una absorción sistémica muy baja,
- (C) no mostrando dicha composición esencialmente ninguna irritación sobre la piel humana tras la administración, y
- (D) siendo dicha composición química y físicamente estable cuando se conserva a 25 °C y a una humedad relativa del 60 % durante 12 meses.

Por lo tanto, las preparaciones farmacéuticas tópicas de la presente invención muestran diversas propiedades beneficiosas, tal como se explica adicionalmente a continuación.

(A) Tener una alta permeación en la piel significa por ejemplo una permeación acumulativa in vitro sobre la piel humana que es en 24 h al menos dos veces la del "producto de referencia A" definido tal como sigue: el "producto de referencia A" es la formulación farmacéutica divulgada en el Ejemplo 1 de la patente US-4.917.886 (Asche y Affolter).

Además, la alta permeación en la piel puede observarse a partir del hecho de que las preparaciones tópicas de la invención muestran una permeación acumulativa in vitro sobre la piel humana en 24 h que es al menos dos veces la del producto comercial Voltaren® Emulgel®, véase la Tabla 2:

Tabla 2: Permeación acumulativa in vitro de 20 mg/cm² de productos sobre la piel humana (en 1 µg/cm²)

Tiempo [h]	Voltaren® Emulgel®	Emulsión-gel con 2,32 % de DEA ¹ y 0,5 % de alcohol oleílico (= Ejemplo 1a)		Emulsión-gel con 2,32 % de DEA ¹ y 0,75 % de alcohol oleílico (= Ejemplo 1)		Emulsión-gel con 2,32 % de DEA ¹ y 1,0 % de alcohol oleílico (= Ejemplo 1b)	
		media	aumento de n veces	media	aumento de n veces	media	aumento de n veces
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,04	0,04	0,9	0,08	1,7	0,04	0,8
4	0,20	0,35	1,8	0,26	1,3	0,23	1,2
8	0,43	0,56	1,3	0,78	1,8	0,74	1,7
24	2,07	4,92	2,4	6,11	3,0	5,95	2,9

¹ DEA= sal de dietilamonio de diclofenaco

Esta prueba in vitro puede proporcionar valores relativos adecuados (en comparación con una formulación de referencia). Pero que no proporciona valores absolutos reproducibles puede observarse por ejemplo a partir de la siguiente repetición parcial de los experimentos anteriores (véase la Tabla 3), en los que los valores absolutos tanto de Voltaren® Emulgel® como de la formulación del ejemplo 1 resultaron ser superiores a los de la Tabla 2.

Tabla 3: Permeación acumulativa in vitro de 20 mg/cm² de productos sobre la piel humana (en 1 µg/cm²)

Tiempo [h]	Voltaren® Emulgel®	Emulsión-gel con 2,32 % de DEA ¹ y 0,75 % de alcohol oleílico (= Ejemplo 1)	
	media	media	aumento de n veces

(continuación)

Tiempo [h]	Voltaren® Emulgel®	Emulsión-gel con 2,32 % de DEA ¹ y 0,75 % de alcohol oleílico (= Ejemplo 1)	
0	0,00	0,00	0,0
2	0,06	0,27	4,5
4	0,37	1,20	3,2
8	1,72	5,63	3,3
24	9,27	23,70	2,6

En una serie de pruebas análogas también se obtuvo alta penetración en la piel, similar a la del alcohol oleílico, con 1-dodecanol, 1-tetradecanol y 1-octadecanol (véase la tabla 4).

5 Tabla 4: Permeación acumulativa in vitro de 20 mg/cm² de productos sobre la piel humana (en 1 µg/cm²)

Tiempo [h]	Emulsión-gel con 2,32 % de DEA ¹ y 0,75 % de alcohol oleílico (= Ejemplo 1)	Emulsión-gel con 2,32 % de DEA ¹ y 0,75 % de 1-octadecanol (= Ejemplo 4)		Emulsión-gel con 2,32 % de DEA ¹ y 0,75 % de 1-tetradecanol (= Ejemplo 5)		Emulsión-gel con 2,32 % de DEA ¹ y 0,75 % de 1-dodecanol (= Ejemplo 3)	
		media	relación frente al Ejemplo 1	media	relación frente al Ejemplo 1	media	relación frente al Ejemplo 1
0	0,00	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0
2	2,18	1,56	0,7	1,98	0,9	3,59	1,6
4	6,09	5,62	0,9	6,23	1,0	9,58	1,6
8	16,38	13,98	0,9	17,59	1,1	26,43	1,6
24	53,02	43,44	0,8	57,60	1,1	72,93	1,4

10 (B) Absorción sistémica muy baja: A pesar de tener una alta permeación en la piel, las preparaciones tópicas de la invención muestran solo una absorción sistémica muy baja, lo que significa un valor AUC (área bajo la curva desde t= 0 hasta T= 12 h) de menos de 30 ng x hora/ml, preferentemente menos de 25, más preferentemente menos de 20 y especialmente menos de 15 ng x hora/ml, derivado de una gráfica de farmacocinética de "concentración de diclofenaco (en sangre) frente al tiempo" tras una aplicación de 2 g del mismo a un área corporal de 400 cm². "Área "corporal" preferentemente significa la rodilla, pero los valores numéricos indicados son válidos también para otras áreas corporales, por ejemplo el tobillo o el codo.

15 (C) Esencialmente no se produce ninguna irritación sobre la piel humana tras la administración: Además, su tolerancia cutánea tras el uso deseado en seres humanos es muy buena. Esto se demostró por ejemplo en una prueba de exposición in vivo en conejos que recibieron una administración de 4 h al día del producto durante 28 días, en los que solo se observó irritación muy ligera (véase también el Ejemplo de prueba 3). Los resultados de dichas pruebas pueden resumirse de modo que las composiciones de la invención (C) no muestran esencialmente ninguna irritación sobre la piel humana tras la administración.

20 (D) Estabilidad química y física: Son química y físicamente estables, lo que significa que tienen una vida útil de al menos 12 meses, preferentemente al menos de 24 meses, cuando se conservan a 25 °C y a una humedad relativa del 60 %. De la misma manera, demostraron ser estables durante al menos 6 meses cuando se conservan a 40 °C y a una humedad relativa del 75 %.

25 Estabilidad química y física significa además que (i), la estructura de emulsión-gel de la composición se mantuvo sin romper la emulsión y que (ii) el color original de la composición no cambió visiblemente, por ejemplo por amarilleo, durante un periodo de al menos 12 meses cuando, se conservan a 25 °C y a una humedad relativa del 60 %.

30 (E) Disolución completa de la sal de dietilamonio de diclofenaco: Además, el principio activo, sal de dietilamonio de diclofenaco, se mantiene completamente disuelto (en la estructura de emulsión-gel de la composición), lo que significa que incluso tras el examen microscópico no pudieron observarse cristales de la sal de dietilamonio de diclofenaco en la misma.

35 (F) Mayor alivio del dolor: Además, las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente invención proporcionan mayor alivio del dolor que otras preparaciones de diclofenaco tópicas disponibles comercialmente que comprenden 1,16 % de sal de dietilamonio de diclofenaco o 1,0 % de diclofenaco sódico, respectivamente, tal como Voltaren® Emulgel®, o que el producto de referencia A tal como se definió anteriormente en el presente documento. Esto puede demostrarse, por ejemplo, en pruebas comparativas en pacientes que padecen, por ejemplo, artrosis.

- 5 Mientras que dichas preparaciones de diclofenaco tópicos disponibles comercialmente requieren al menos cuatro aplicaciones por día para controlar el dolor, la presente invención proporciona un procedimiento de control del dolor en un ser humano que padece artrosis, procedimiento que se caracteriza por que una composición farmacéutica tópica de acuerdo con la reivindicación 1 se administra a dicho ser humano solo una o dos veces al día, preferentemente dos veces al día.
- Preferentemente, la cantidad de sal de dietilamonio de diclofenaco en las composiciones de la invención es del 1,7-4 %, en particular del 2-4 %.
- 10 Un alcohol graso C10-C18 saturado o insaturado es, por ejemplo, alcohol oleílico, alcohol estearílico, alcohol miristílico o alcohol laurílico. Normalmente, está presente en una cantidad de desde 0,5 hasta 1,5 %, preferentemente de desde 0,5 hasta 1 % y en particular de desde 0,7 hasta 1 %, de la composición total. Se prefiere alcohol oleílico.
- Las preparaciones farmacéuticas tópicos de la presente invención comprenden los componentes (c), (d), (e), (f), (g), (h) y (i) tal como se especifica para las diversas realizaciones a continuación.
- 15 Una realización de la invención se caracteriza por una composición farmacéutica tópica, que está en forma de una emulsión-gel opaca, y que comprende
- (a) 1,2-4 % (p/p) de sal de dietilamonio de diclofenaco,
 - (b) 0,5-2 % (p/p) de un alcohol graso C10-C18 saturado o insaturado seleccionado del grupo que consiste en alcohol estearílico, alcohol miristílico, alcohol laurílico y alcohol oleílico;
 - (c) al menos 40 % (p/p) de agua,
 - 20 (d) 10-30 % (p/p) de al menos un alcohol C2-C4,
 - (e) 3-15 % (p/p) de al menos un disolvente glicol seleccionado del grupo que consiste en 1,2-propanodiol y polietilenglicol (200-20000),
 - (f) 0,5-5 % (p/p) de al menos un agente de gelificación seleccionado del grupo que consiste en carbómeros,
 - (g) 2-8 % (p/p) de al menos un lípido líquido que forma la fase oleosa de la emulsión-gel,
 - 25 (h) 1-3 % (p/p) de al menos un tensioactivo no iónico y
 - (i) un agente básico para ajustar el pH de la composición total hasta 6-9.
- Preferentemente, la sal de dietilamonio de diclofenaco (a) es el único principio farmacéuticamente activo que está presente en la composición.
- Todos los porcentajes son porcentajes en peso (p/p), si no se indica lo contrario.
- 30 Se prefieren aquellas composiciones que comprenden
- (a) 1,5-3,5 % de sal de dietilamonio de diclofenaco,
 - (b) 0,5-2 %, preferentemente 0,5-1,5 %, de alcohol oleílico,
 - (c) 45-75 % de agua,
 - (d) 10-30 % de etanol, isopropanol o mezclas de los mismos,
 - 35 (e) 3-12 % de 1,2-propanodiol,
 - (f) 0,7-3 % de al menos un agente de gelificación seleccionado del grupo que consiste en carbómeros,
 - (g) 3-7 % de al menos un lípido líquido que forma la fase oleosa de la emulsión-gel,
 - (h) 1-3 % de al menos un tensioactivo no iónico, y
 - (i) 0,5-2 % de dietilamina para ajustar el pH de la composición total hasta 6,5-8,5.
- 40 Preferentemente, la sal de dietilamonio de diclofenaco (a) está presente en una cantidad de desde 1,3 hasta 3,5 %, más preferentemente de desde 1,5 hasta 3,5 %, especialmente de desde 1,7 hasta 3 % y en particular de desde 2 hasta 2,5 %, de la composición total, o en una cantidad de desde 1,7 hasta 4 %, en particular de desde 2 hasta 4 %, de la composición total.
- 45 Preferentemente, el alcohol graso C10-C18 saturado o insaturado seleccionado del grupo que consiste en alcohol estearílico, alcohol miristílico, alcohol laurílico y alcohol oleílico, (b), está presente en una cantidad de desde, 0,5 hasta 1,5 % (preferentemente de desde 0,5 hasta 1 % y en particular de desde 0,7 hasta 1 %) de la composición total. Se prefiere el alcohol oleílico.
- Preferentemente el agua (c) está presente en una cantidad de desde 45 hasta 75 %, preferentemente de desde 50 hasta 75 %, especialmente de desde 55 hasta 75 % y en particular de desde 60 hasta 70 %, de la composición total.
- 50 Como alcoholes C2-C4 (d) se prefieren etanol, isopropanol o mezclas de los mismos y en particular isopropanol. Normalmente, (d) está presente en una cantidad de desde hasta 30 %, preferentemente de desde 10 hasta 25 %, especialmente de desde 12 hasta 23 % y en particular de desde 15 hasta 20 %, de la composición total.
- Preferentemente, el disolvente glicol (e) es 1,2-propanodiol. Como alternativa, también puede usarse (e) polietilenglicol (200-20.000), por ejemplo, polietilenglicol (200-1000). El disolvente glicol (e) está, presente

preferentemente en una cantidad de desde 3 hasta 12 %, más preferentemente de desde 3 hasta 10 %, especialmente de desde 3 hasta 8 %, más especialmente de desde 3 hasta 7 %, y en particular de desde 3,5 hasta 6 % de la composición total.

5 Los carbómeros (f), en el contexto de la presente invención, se definen como homo o copolímeros de ácido acrílico que están reticulados, por ejemplo con un alil éter de pentaeritritol (alil pentaeritritol) o un alil éter de sacarosa (alil sacarosa). Los copolímeros se forman, por ejemplo, con niveles menores de comonomeros de acrilato de alquilo de cadena larga. Se prefieren los homopolímeros.

10 Se prefieren especialmente los carbómeros 980, 940, 981, 941, 974, 934 y 910. En particular se prefieren los siguientes productos proporcionados por Noveon, Inc, Cleveland, Ohio, EE.UU. (antes BF Goodrich): Carbopol® 980 y Carbopol® 974, especialmente Carbopol® 980 y productos de carbómero análogos de otros proveedores. Preferentemente, (f) está presente en una cantidad de desde 0,7 hasta 3 %, más preferentemente de desde 0,8 hasta 2 %, especialmente de desde 0,9 hasta 1,8 % y en particular de desde 0,9 hasta 1,6 % de la composición total.

15 El lípido líquido (g) forma la fase oleosa de las emulsiones-geles de la invención. Puede ser de naturaleza vegetal o animal o parcial o completamente sintético. Se consideran los lípidos sin enlaces éster, por ejemplo hidrocarburos y los lípidos que tienen enlaces éster, por ejemplo glicéridos, es decir ésteres de ácido graso de glicerol, especialmente triglicéridos, o ésteres de ácidos grasos, por ejemplo con alcanoles C1-C36, especialmente alcanoles C8-C36. Los hidrocarburos son por ejemplo parafina o la jalea de petróleo. Los glicéridos son, por ejemplo, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, siendo posible que todos dichos aceites estén hidrogenados; triglicérido de ácido caprílico/cáprico o mono, di y triésteres de glicerol con ácido palmítico y/o esteárico. Ésteres de ácidos grasos con alcanoles C1-C36 son, por ejemplo, cera de abejas, cera carnauba, palmitato de cetilo, lanolina, miristato de isopropilo, estearato de isopropilo, éster decílico de ácido oleico, oleato de etilo o ésteres de ácido alcanoico C6-C12, especialmente ésteres de ácido caprílico/cáprico, con alcoholes grasos saturados, especialmente alcoholes grasos saturados C12-C18.

25 Preferentemente, el lípido líquido (g) comprende ésteres alquílicos C12-C18 de ácido alcanoico C6-C12. En particular se prefiere una mezcla de parafina líquida y ésteres alquílicos C12-C18 de ácido alcanoico C6-C12, especialmente ésteres de ácido caprílico/cáprico con alcoholes grasos saturados C12-C18 (caprato/caprilato de coco, por ejemplo Cetiol® LC). El o los lípidos líquidos (g) están presentes preferentemente en una cantidad total de desde 3 hasta 7 %, especialmente de desde 4 hasta 6 %, de la composición total. Si se usa una mezcla de parafina y caprato/caprilato de coco, la cantidad de parafina es preferentemente de 1,5-3 %, especialmente de 2-2,8 % y la cantidad de caprato/caprilato de coco es preferentemente de 1,5-3 %, especialmente de 2-2,8 % de la composición total.

35 (h) Un tensioactivo no iónico es, por ejemplo, un éster de un ácido graso, especialmente un ácido graso C8-C18, con compuestos monohidroxilo o, preferentemente, polihidroxilo, por ejemplo, etilenglicol, glicerol, anhidrosorbitol o pentaeritritol. Otro grupo importante de tensioactivos no iónicos está representado por los tensioactivos poli(oxietilados), lo que significa compuestos que tienen al menos un hidrógeno activo, por ejemplo, alcoholes grasos, especialmente un alcohol graso C8-C18, ácidos grasos, especialmente un ácido graso C8-C18, ésteres de ácido graso de sorbitán, alquil(C1-C18)fenoles o alquil(C8-C18)aminas y que todos están poli(oxietilados), preferentemente con desde 2 hasta 40 unidades de etilenglicol u óxido de etileno.

40 Ejemplos de los tensioactivos no iónicos mencionados anteriormente son ésteres parciales de ácido graso de glicerina, tales como monoestearato de glicerina; ésteres parciales de ácido graso de sorbitán o polioxietileno-sorbitán, tal como monolaurato de sorbitán o monooleato o monoestearato de polietilenglicol (5 a 20) sorbitán; ésteres de alcohol graso de polioxietileno (3 a 40), tal como ésteres laurílicos de polioxietileno (3 a 12) o ésteres cetostearílicos de polioxietileno (5 a 40); ésteres de ácido graso de polioxietileno, tal como estearato de polioxietileno (8 a 100); ésteres alquil(C4-C12)fenílicos de polioxietileno, por ejemplo ésteres (nonil u octil)fenílicos de polioxietileno; o alquil(G8-C18)aminas de polioxietileno, por ejemplo oleilamina de polioxietileno. Se prefieren ésteres de alcohol graso de polioxietileno (10 a 30), en particular éter cetostearílico de polioxietileno (20) (por ejemplo Cetomacrogol 1000). Normalmente, el tensioactivo no iónico (g) está presente en una cantidad de desde 1 hasta 3 %, preferentemente de desde 1,5 hasta 2,5 % de la composición total.

50 El agente básico (i) para ajustar el pH de la composición total hasta 6-9, especialmente 6,5-8, es preferentemente dietilamina. En el caso en el que se use dietilamina, ésta está presente por ejemplo en una cantidad de 0,5-2 %, especialmente de 0,7-1,6 %, de la composición total. En general, (i) puede estar presente por ejemplo en una cantidad de desde 0,1 hasta 10 % de la composición total.

55 Además, las composiciones de la invención pueden incluir opcionalmente excipientes rutinarios conocidos en la técnica, por ejemplo, fragancias/perfumes, antioxidantes, por ejemplo butilhidroxitolueno, conservantes antimicrobianos, por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio o parabenos (= ésteres alquílicos C1-C7 del ácido 4-hidroxibenzoico, por ejemplo 4-hidroxibenzoato de metilo) y agentes colorantes.

Las composiciones farmacéuticas tópicas según la invención se administran de manera conocida en sí. Por ejemplo,

se aplican por ejemplo una o dos veces al día a las partes afectadas de la piel.

5 La invención se refiere además a un procedimiento de tratamiento de enfermedades inflamatorias incluyendo el dolor que comprende administrar por vía tópica a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una de las composiciones farmacéuticas tópicas tal como se ha especificado anteriormente y a continuación en el presente documento.

La fabricación de las preparaciones farmacéuticas tópicas se lleva a cabo de manera conocida en sí, por ejemplo tal como se describe en los ejemplos siguientes.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención.

Ejemplo 1: Una emulsión-gel que comprende 2,32 % de sal de dietilamonio de diclofenaco

Componentes	Cantidad (kg/100 kg)
(a) Sal de dietilamonio de diclofenaco	2,32
(b) Alcohol oleílico	0,75
(c) Agua purificada	64,26
(d) Isopropanol	17,50
(e) 1,2-propanodiol (= propilenglicol)	5,00
(f) Carbómero 980	1,70
(g') Parafina, líquida	2,50
(g'') Caprato/caprilato de coco	2,50
(h) Éter cetosteárico de polioxietileno 20	2,00
(i) Dietilamina	1,35
Butilhidroxitolueno (BHT)	0,02
Perfumes	<u>0,10</u>
	100

10 Fabricación: (a) se disuelve en (d), (e) y parte de (c). Se añade dicha disolución a un mezcla del resto de (c) y (f) que se neutraliza añadiendo (i). Se calientan todos los componentes restantes, (g'), (g'') y (h), (b), BHT y perfumes y se añaden lentamente a la mezcla anterior. Tras mezclar se obtiene una emulsión-gel homogénea.

15 **Ejemplo 1a:** Los componentes del Ejemplo 1 se modifican ligeramente usando 0,5 % de alcohol oleílico y el 64,51 % de agua (en lugar de 0,75 % de alcohol oleílico y de 64,26 % de agua). De ese modo se obtiene una emulsión-gel que comprende 2,32 % de sal de dietilamonio de diclofenaco y 0,5 % de alcohol oleílico.

Ejemplo 1b: Los componentes del Ejemplo 1 se modifican ligeramente usando 1,0 % de alcohol oleílico y 64,01 % de agua (en lugar de 0,75 % de alcohol oleílico y 64,26 % de agua). De ese modo se obtiene una emulsión-gel que comprende 2,32 % de sal de dietilamonio de diclofenaco y 0,5 % de alcohol oleílico.

20 **Ejemplo 2:** Una emulsión-gel que comprende 3,48 % de sal de dietilamonio de diclofenaco

Componentes	Cantidad (kg/100 kg)
(a) Sal de dietilamonio de diclofenaco	3,48
(b) Alcohol oleílico	1,00
(c) Agua purificada	49,35
(d) Isopropanol	25,00
(e) 1,2-Propanodiol	10,00
(f) Carbómero 980 (g') Parafina, líquida	2,00
(g'') Caprato/caprilato de coco	2,50
(h) Éter cetosteárico de polioxietileno 20	2,50
(i) Dietilamina	1,55
Butilhidroxitolueno (BHT)	0,02
Perfumes	<u>0,10</u>
	100,0

Fabricación: Como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3: Una emulsión-gel que comprende 2,32 % de sal de dietilamonio de diclofenaco: La composición y la fabricación son las mismas que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usaron 0,75 kg/100 kg de alcohol laurílico (1-dodecanol) (b) en lugar de 0,75 kg/100 kg de alcohol oleílico.

5 **Ejemplo 4:** Una emulsión-gel que comprende 2,32 % de sal de dietilamonio de diclofenaco: La composición y la fabricación son las mismas que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usaron 0,75 kg/100 kg de alcohol estearílico (1-octadecanol) (b) en lugar de 0,75 kg/100 kg de alcohol oleílico.

10 **Ejemplo 5:** Una emulsión-gel que comprende 2,32 % de sal de dietilamonio de diclofenaco: La composición y la fabricación son las mismas que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usaron 0,75 kg/100 kg de alcohol miristílico (1-tetradecanol) (b) en lugar de 0,75 kg/100 kg de alcohol oleílico.

Ejemplo de prueba 1: Se sometió a prueba la estabilidad de la emulsión-gel del Ejemplo 1 mediante un ensayo de la sal de dietilamonio de diclofenaco. Para realizarla de ese modo, la formulación se conservó en varias condiciones (temperatura/humedad relativa) y para varios tiempos de conservación y al final se determinó la cantidad de sal de dimetilamonio de diclofenaco que todavía está presente. Los resultados fueron los siguientes:

Tiempo de conservación/condición	25 °C/h.r 60 %	30 °C/h.r 75 %	40 °C/h.r 75 %
Tubos de 20 g: inicio	100,1 %	n.a.	n.a.
Tubos de 20 g: 3 meses	100,2 %	100,4 %	100,6 %
Tubos de 20 g: 6 meses	99,7 %	99,4 %	100,6 %
Tubos de 20 g: 12 meses	99,5 %	99,8 %	no probado
Tubos de 100 g: inicio	100,6 %	n.a.	n.a.
Tubos de 100 g: 3 meses	100,8 %	100,5 %	100,9 %
Tubos de 100 g: 6 meses	100,6 %	100,4 %	100,4 %
Tubos de 100 g: 12 meses	99,7 %	99,8 %	no probado
(no probado = no aplicable)			

15 Se demostró que el principio activo es completamente estable incluso en condiciones de almacenamiento estrictas durante largos periodos de tiempo.

20 **Ejemplo de prueba 2** (examen microscópico): La emulsión-gel del Ejemplo 1 se examinó con un aumento 100 x y se inspeccionó para determinar la presencia de cualquier cristal de sal de dietilamonio de diclofenaco. No se observó absolutamente ningún cristal, ni siquiera pequeño, de sal de dietilamonio de diclofenaco. Solo se ven las gotas muy finas de la emulsión.

25 **Ejemplo de prueba 3 [prueba de tolerancia cutánea local in vivo (en conejos, n = 6)]:** Tras la aplicación diaria durante 4 horas durante 28 días consecutivos, la tolerancia cutánea de la emulsión-gel del Ejemplo 1 demostró ser muy buena.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica, que está en forma de una emulsión-gel opaca y que comprende
 - (a) 1,2-4 % (p/p) de sal de dietilamonio de diclofenaco,
 - (b) 0,5-2 % (p/p) de un alcohol graso C10-C18 saturado o insaturado seleccionado del grupo que consiste en alcohol estearílico, alcohol miristílico, alcohol laurílico y alcohol oleílico;
 - (c) al menos 40 % (p/p) de agua,
 - (d) 10-30 % (p/p) de al menos un alcohol C2-C4,
 - (e) 3-15 % (p/p) de al menos un disolvente glicol seleccionado del grupo que consiste en 1,2-propanodiol y polietilenglicol (200-20.000),
 - (f) 0,5-5 % (p/p) de al menos un agente de gelificación seleccionado del grupo que consiste en carbómeros,
 - (g) 2-8 % (p/p) de al menos un lípido líquido que forma la fase oleosa de la emulsión-gel,
 - (h) 1-3 % (p/p) de al menos un tensioactivo no iónico y
 - (i) un agente básico para ajustar el pH de la composición total hasta 6-9.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el alcohol graso C10-C18 saturado o insaturado (b) es alcohol oleílico.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende
 - (a) 1,5-3,5 % de sal de dietilamonio de diclofenaco,
 - (b) 0,5-2 % de alcohol oleílico,
 - (c) 45-75 % de agua,
 - (d) 10-30 % de etanol, isopropanol o mezclas de los mismos,
 - (e) 3-12 % de 1,2-propanodiol,
 - (f) 0,7-3 % de al menos un agente de gelificación seleccionado del grupo que consiste en carbómeros,
 - (g) 3-7 % de al menos un lípido líquido que forma la fase oleosa de la emulsión-gel,
 - (h) 1-3 % de al menos un tensioactivo no iónico, y
 - (i) 0,5-2 % de dietilamina para ajustar el pH de la composición total hasta 6,5-8,5.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el alcohol oleílico (b) está presente en una cantidad de 0,6 hasta 1,2 % de la composición total.
5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el componente (d) es isopropanol.
6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el lípido líquido (g) se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos, glicéridos, ésteres de ácidos grasos y cualquier mezcla de los mismos.
7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el tensioactivo no iónico (h) se selecciona del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos con compuestos monohidroxi o polihidroxílicos y tensioactivos poli(oxietilados) y cualquier mezcla de los mismos.
8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en el control del dolor en un ser humano que sufre artrosis, en la que dicha composición se administra a dicho ser humano solo una o dos veces al día.