

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 889**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2006 PCT/EP2006/005799**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2006 WO06133954**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2006 E 06743167 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 1890680**

54 Título: **Formulaciones de diclofenaco y métodos de uso**

30 Prioridad:

17.06.2005 US 692024 P
17.06.2005 US 691757 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2017

73 Titular/es:

APR APPLIED PHARMA RESEARCH S.A.
(100.0%)
VIA CORTI 5
6828 BALERNA, CH

72 Inventor/es:

REINER, GIORGIO;
REINER, ALBERTO y
MEYER, ANDREAS

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 641 889 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

Formulaciones de diclofenaco y métodos de uso

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a métodos y formulaciones para tratar la migraña y otros episodios de dolor agudo, usando diclofenaco y formulaciones de diclofenaco que proporcionan un alivio rápido y sostenido del dolor agudo. La invención se refiere además a métodos y formulaciones para tratar los síntomas que comúnmente acompañan a la migraña y el dolor agudo, tales como la cefalea recurrente, la fotofobia, la fonofobia, náuseas y vómitos.

Antecedentes de la invención

El diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo ("AINE"), conocido químicamente como ácido [(2,6-dicloro-anilino)-2-fenil]-2-acético. El fármaco se desarrolló en la década de 1960 por científicos en Ciba-Geigy y se comercializa en todo el mundo por Novartis bajo diversas marcas comerciales, incluyendo Cataflam® y Voltaren® en Estados Unidos. Recientemente se desarrolló una formulación granulada húmeda de diclofenaco potásico para proporcionar una mayor tasa de absorción y se ensayaron sus propiedades farmacocinéticas frente a los comprimidos de diclofenaco potásico disponibles en el mercado (Reiner et al., Increased absorption rate of diclofenac from fast acting formulations containing its potassium salt. *Arzneim.Forsch./ Drug Res.* 2001; 51: 885-890.) De acuerdo con los autores, la formulación granular mostró una mayor $C_{m\acute{a}x}$ que los comprimidos de diclofenaco potásico, una menor $t_{m\acute{a}x}$ (es decir, tiempo hasta la $C_{m\acute{a}x}$) y una AUC similar en comparación con la forma en comprimido.

Debido a sus excelentes propiedades analgésicas, el diclofenaco se usa ampliamente para tratar diversos tipos de dolor, incluyendo episodios de dolor crónico y agudo. El fármaco se administra para el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos y articulares, tales como artritis reumática, osteoartritis y espondilitis anquilosante; trastornos periarticulares, tales como bursitis y tendinitis; trastornos de los tejidos blandos, tales como esguinces y torceduras y otras afecciones dolorosas, tales como cólicos renales, gota aguda, dismenorrea, y después de algunos procedimientos quirúrgicos (Martindale (2000) Diclofenac. En: Reynolds, The Extra Pharmacopoeia. London: The Pharmaceutical Press; pág. 31-33.) También se ha estudiado el diclofenaco para el tratamiento del dolor de cabeza causado por ataques de migraña, usando diversas dosis y formas de dosificación, incluyendo inyecciones intramusculares de 75 mg (Del Bene et al., Intramuscular treatment of migraine attacks using diclofenac sodium: a cross-over trial. *J. Int. Med. Res.* 1987; 15:44-8), supositorios de 100 mg (Del Bene et al., Migraine attack treatment with diclofenac sodium. *Cephalalgia* 1985; 5: 144-5) y comprimidos recubiertos entéricos de 50 mg. (Massiou et al., Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1991; 1: 59-63.)

Los ataques de migraña manifiestan un conjunto de síntomas diversos que deben resolverse para que el tratamiento se considere verdaderamente efectivo contra la migraña (en lugar simplemente de tratar los síntomas). En particular, el tratamiento debe ser eficaz contra el dolor, la fotofobia, la fonofobia y la cefalea provocada por la migraña y debe ser eficaz dentro de las primeras dos horas del tratamiento, con el fin de que se considere un verdadero tratamiento para la migraña. En ninguno de los estudios presentados hasta la fecha se sugiere que un producto con 50 mg de diclofenaco pueda tratar la totalidad de estos síntomas a las dos horas del tratamiento.

En 1993, los investigadores estudiaron comprimidos de diclofenaco de 100 mg y 50 mg, en comparación con el placebo, y determinaron que ambas fuerzas eran eficaces contra el dolor provocado por la migraña dentro de las dos horas de tratamiento, pero solamente la fuerza de 100 mg fue eficaz contra la fonofobia y la fotofobia dentro de las dos horas (Dahlöf et al., Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993; 13: 117-123). En 1999, un grupo de investigadores separado evaluó comprimidos de 50 mg y 100 mg de diclofenaco potásico recubiertos con azúcar para tratar la migraña y de nuevo se confirmó la capacidad de ambas dosis de aliviar el dolor provocado por la migraña a las dos horas del tratamiento. (The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group, Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999; 19: 232-40). Los investigadores concluyeron que ninguna dosis era eficaz contra la fotofobia dos horas después del tratamiento, que ambas dosis eran eficaces contra la fotofobia ocho horas después del tratamiento, que solamente la dosis de 100 mg era eficaz contra la fonofobia dos horas después del tratamiento y que la dosis de 50 mg era eficaz contra la fotofobia ocho horas después del tratamiento.

Los investigadores de 1999 también estudiaron la eficacia de comprimidos de liberación inmediata con 100 mg y 50 mg de diclofenaco-K en la prevención de la reaparición de la cefalea a las 48 horas de tratamiento. Los investigadores concluyeron que los pacientes tratados con los comprimidos de 50 mg y 100 mg de diclofenaco-K presentaban de hecho una mayor incidencia de reaparición de cefaleas que los pacientes tratados con placebo (es decir, que el diclofenaco-K había tenido un desempeño peor que el del placebo), aunque no se indicó la significación estadística de estos hallazgos.

Este último hallazgo es consistente con otra bibliografía reciente, que recomienda el uso de un "AINE de acción prolongada" para reducir la frecuencia de las cefaleas recurrentes. Por ejemplo, Plachetka recomienda en la Patente de Estados Unidos n.º 6.586.458 el aumento de la terapia con triptano con un "AINE de acción prolongada" para proporcionar "una reducción sustancial de la frecuencia [de] la recurrencia de cefaleas". El diclofenaco potásico no se considera un AINE de acción prolongada, ya que presenta una $C_{m\acute{a}x}$ media en sólo aproximadamente una hora, y una semivida terminal de sólo aproximadamente 1,9 horas, cuando se administra en comprimidos recubiertos con azúcar disponibles en el mercado.

El diclofenaco generalmente se toma por vía oral, bajo la forma de comprimidos normales o comprimidos recubiertos con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, o por vía rectal, por inyección o por vía tópica. Recientemente, sin embargo, en el documento WO 97/44023, Reiner et al. propusieron la administración de diclofenaco en varias formas de dosificación menos convencionales - incluyendo un sobre de polvo para administración oral, después de la disolución en agua - para obtener un inicio más rápido del alivio analgésico. Uno de los obstáculos primarios en la fabricación de sobres de polvo es la distribución del fármaco en el polvo y la uniformidad del contenido en el producto terminado. Estos obstáculos se ven amplificados en la producción de sobres de diclofenaco, debido al mal sabor posterior del diclofenaco y la necesidad de incorporar ingredientes adicionales para compensar este mal sabor.

Para asegurar una distribución apropiadamente homogénea del producto farmacológico en el polvo en bruto, Reiner et al. describen un procedimiento de granulación húmeda para la fabricación de sobres de polvo. En la primera etapa del procedimiento, se prepara un granulado húmedo a partir de diclofenaco potásico, bicarbonato potásico, sacarina, aspartamo y manitol, usando etanol al 95 % como agente humectante. El granulado se mezcla después con más de un gramo de azúcar (sacarosa) y diversos agentes saporíferos para mejorar el sabor de la composición.

El método descrito por Reiner et al. produce una forma de dosificación farmacéutica excelente, pero tiene varias desventajas, incluyendo el tamaño del sobre (2 g), que hace que éste sea difícil de disolver, y la presencia de azúcar en la formulación, lo que debería evitarse en la población diabética. Además, el procedimiento requiere el control preciso del proceso granulométrico para asegurar la distribución uniforme del fármaco en el granulado y cantidades consistentes del fármaco en el producto terminado. Lo que se necesita es un método alternativo para producir sobres de polvo de diclofenaco sin azúcar y otras formas de dosificación de diclofenaco de acción rápida.

Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones.

Los inventores han descubierto inesperadamente que las formulaciones de diclofenaco con biodisponibilidad rápida son eficaces en el tratamiento de migraña y otros episodios de dolor agudo y que, a pesar del inicio rápido de su acción, proporcionan un alivio sostenido del dolor agudo durante hasta veinticuatro horas. Al contrario que la técnica anterior, donde se sugiere que debería usarse un AINE de acción prolongada para prevenir la recurrencia de la cefalea y que una formulación de diclofenaco con biodisponibilidad rápida no sería eficaz contra la recurrencia de la cefalea, los inventores han descubierto que una formulación de diclofenaco con biodisponibilidad rápida, según se mide por el $t_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{a}x}$, previene la recurrencia de las cefaleas durante al menos veinticuatro horas después del tratamiento en una población significativa de sujetos afectados por migraña. Además, la consistencia de la biodisponibilidad parece mejorar a medida que la biodisponibilidad de las moléculas se hace más rápida, lo que contribuye adicionalmente a la eficacia clínica observada para estas formulaciones.

Los inventores también han descubierto sorprendentemente que estas formulaciones con biodisponibilidad rápida alivian los síntomas asociados comúnmente con la migraña y otros dolores agudos, incluyendo la fotofobia y la fonofobia, mejor que los comprimidos de liberación inmediata convencionales. Sorprendentemente, se han observado estos resultados aún cuando el diclofenaco en estas formulaciones se ha eliminado más rápidamente del torrente sanguíneo que el de los comprimidos de diclofenaco de liberación inmediata convencionales y a pesar de que la cantidad total de diclofenaco absorbido en el torrente sanguíneo (medida como el área bajo la curva (es decir, la $AUC_{0-\infty}$)) sea comparable para las dos formulaciones. Por lo tanto, las formulaciones satisfacen todos los puntos terminales clínicos primarios para evaluar los tratamientos para la migraña, y para tratar por completo la migraña.

La descripción describe un método para tratar la migraña que comprende: (a) proporcionar una formulación líquida que comprende 50 mg de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha formulación: (i) se proporciona como una formulación en polvo de dosis unitaria y se disuelve o se suspende en agua inmediatamente antes de la administración, o como una formulación líquida de dosis unitaria que se ingiere con o sin una mezcla adicional; (ii) consigue un $t_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 20 minutos; y (iii) opcionalmente, pero preferiblemente, alcanza una $C_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 1500 a aproximadamente 2500 ng/ml; y (b) administrar dicha formulación por vía oral a un paciente que padece migraña, en el que la migraña se define como una enfermedad que se manifiesta en una población de pacientes a través de ataques periódicos de dolor de cabeza, náuseas, fotofobia y fonofobia. En la invención, la formulación líquida se usa para tratar la migraña que va acompañada por fotofobia y/o fonofobia. En otra realización particular, el método se usa para tratar pacientes

con migraña que padecen cefaleas recurrentes y que están diagnosticados como pacientes que necesitan el alivio de la cefalea recurrente en las veinticuatro horas del tratamiento inicial.

La descripción describe además un método alternativo para preparar sobres de diclofenaco en polvo que está basado predominantemente en la gran proporción de manitol en la formulación, que incluye preferiblemente un control preciso del tamaño de partícula de los diluyentes en el producto terminado. Sorprendentemente, la gran proporción de manitol imparte una biodisponibilidad rápida a la formulación, mientras que el control del tamaño de partícula asegura la distribución uniforme del diclofenaco en el material usado para rellenar los sobres y cantidades consistentes del fármaco en cada sobre, sin el uso de azúcar o de grandes cantidades de diluyente, como se indica en la técnica anterior. El método y los polvos producidos por el método se caracterizan, entre otras variables, por (1) la relación del diluyente con respecto al diclofenaco en el polvo, (2) una combinación del tamaño de partícula del diluyente en la composición final y (3) la secuencia de mezcla del diclofenaco y los tamaños de partícula variables del diluyente.

La descripción describe además métodos para fabricar formulaciones líquidas altamente concentradas de diclofenaco, que pueden obtenerse como gotas de una botella y que pueden administrarse después de mezclar el diclofenaco con un vehículo apropiado, tal como agua. La descripción desvela además un método para preparar una solución líquida de diclofenaco, en el que el diclofenaco está presente en el líquido en una concentración de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/ml, que comprende (a) disolver el diclofenaco en alcohol etílico para formar una solución, (b) mezclar dicha solución con glicerol para formar una segunda solución y (c) mezclar dicha segunda solución con agua.

Se expondrán ventajas adicionales de la invención en parte en la descripción que se proporciona más adelante y en parte serán obvias a partir de la descripción o pueden comprenderse a partir de la práctica de la invención. Las ventajas de la invención serán realizadas y se conseguirán por medio de los elementos y las combinaciones particularmente destacadas en las reivindicaciones adjuntas. Debe interpretarse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada se proporcionan solamente a modo de ejemplo y explicación y no restringen la invención, según se reivindica.

30 Descripción detallada del dibujo

El dibujo adjunto, que se incorpora y constituye una parte de esta memoria descriptiva, ilustra varias realizaciones de la invención y, junto con la descripción, sirve para explicar los principios de la invención.

La figura 1 es un diagrama de flujo que se ilustra un método no granulado y una secuencia de mezcla empleada para preparar sobres de polvo de 900 mg de la presente invención, que contienen 50 mg de diclofenaco potásico.

Descripción detallada de la invención

La presente invención puede comprenderse más fácilmente con referencia a la siguiente descripción detallada de realizaciones preferidas de la invención y en los Ejemplos incluidos en la misma.

Métodos para tratar la migraña y el dolor agudo

Como se ha analizado anteriormente, la descripción describe formulaciones novedosas de diclofenaco, especialmente diclofenaco potásico, que han demostrado ser notablemente eficaces contra las cefaleas provocadas por la migraña y otras formas de dolor agudo. Las formulaciones pueden contener diversas cantidades de diclofenaco en diversas formas de dosificación oral, que varían de entre aproximadamente 12,5 mg a aproximadamente 100 mg de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por lo tanto, por ejemplo, la formulación puede contener aproximadamente 12,5, 25, 37, 5, 50, 75 o 100 mg de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un comprimido, una cápsula, un polvo para una solución oral, una solución o suspensión oral, un comprimido de disolución oral, una película mucoadhesiva, o cualquier otra forma de dosificación que puede ingerirse por vía oral. Las formulaciones de la presente invención están presentes en una forma líquida cuando se ingieren y contienen aproximadamente 50 mg de diclofenaco potásico. Las formulaciones se usan para tratar la cefalea causada por migraña.

La descripción desvela un método para tratar la migraña que comprende: (a) proporcionar una formulación líquida que comprende 50 mg de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha formulación: (i) se proporciona como una formulación en polvo de dosis unitaria y se disuelve o se suspende en agua inmediatamente antes de la administración, o como una formulación líquida de dosis unitaria que se ingiere con o sin una mezcla adicional; (ii) consigue un $t_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 20 minutos; (iii) opcionalmente, pero preferiblemente, alcanza una $C_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 1500 a aproximadamente 2500 ng/ml; y (b) administrar dicha formulación por vía oral a un paciente que padece migraña, en el que la migraña se define como una enfermedad que se manifiesta en una población de pacientes a través de ataques periódicos de dolor de cabeza, náuseas, fotofobia y fonofobia.

En la invención, la formulación líquida se usa para tratar algunos de los pacientes con migrañas más difíciles de tratar, es decir, aquellos cuyo dolor de cabeza probablemente reaparezca dentro de las veinticuatro horas del tratamiento inicial, o aquellos que también padezcan fotofobia o fonofobia. Por lo tanto, la descripción desvela un método para tratar la migraña en un paciente humano que padece migraña, que comprende: (a) proporcionar una formulación líquida que comprende aproximadamente 50 mg de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha formulación: (i) se proporciona como una formulación en polvo y se disuelve o se suspende en agua inmediatamente antes de su administración, o como una formulación líquida que se ingiere con o sin mezclado adicional; (ii) consigue un $t_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 20 minutos; (iii) opcionalmente, pero preferiblemente, consigue una $C_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 1500 a aproximadamente 2500 ng/ml; y (b) diagnosticar un paciente que padece migraña como alguien que necesita el alivio sostenido de la migraña durante al menos 24 horas (tal como un paciente que es susceptible a dolores de cabeza remitentes o recurrentes); y (c) administrar por vía oral dicha formulación a dicho paciente.

Los pacientes que son particularmente apropiados para el tratamiento por los métodos de esta invención son aquellos pacientes que han recibido un tratamiento previo para el dolor provocado por la migraña usando una medicación para el dolor agudo, pero que han continuado sufriendo síntomas, tales como fonofobia, fotofobia, náuseas y vómitos, especialmente aquellos individuos que necesitan una medicación adicional para estos síntomas. Por lo tanto, por ejemplo, en una realización, el paciente ha sido diagnosticado previamente como alguien que necesita el alivio de la fotofobia, la fonofobia, las náuseas o los vómitos, en combinación con el tratamiento para el dolor por migraña. En otra realización, el método se realiza sin administrar otros medicamentos para aliviar la fotofobia, la fonofobia, las náuseas o los vómitos. En aún otra realización, el método se realiza sin administrar otros medicamentos para aliviar el dolor provocado por la migraña.

La descripción desvela un método para tratar la migraña asociada con fonofobia o fotofobia en un paciente humano, que comprende: (a) proporcionar una formulación líquida que comprende 50 mg de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha formulación: (i) se proporciona como una formulación en polvo y se disuelve o se suspende en agua inmediatamente antes de la administración, o como una formulación líquida que se ingiere con o sin una mezcla adicional; (ii) consigue un $t_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 20 minutos; (iii) opcionalmente, pero preferiblemente, alcanza una $C_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 1500 a aproximadamente 2500 ng/ml; y (b) administrar dicha formulación por vía oral a un paciente que padece migraña asociada a fotofobia o fonofobia.

Como se ha analizado anteriormente, esta descripción desvela métodos para tratar el dolor agudo usando diclofenaco y formulaciones de diclofenaco que proporcionan el alivio inmediato y sostenido de cualquier tipo de dolor agudo. Además del dolor de cabeza por migraña, el dolor puede derivar de una diversidad de fuentes, incluyendo trastornos musculoesqueléticos y articulares, tales como artritis reumática, osteoartritis y espondilitis anquilosante; trastornos periarticulares, tales como bursitis y tendinitis, trastornos de los tejidos blandos, tales como esguinces y torceduras, y otras afecciones dolorosas, tales como cólicos renales, gota aguda, dismenorrea y después de algunos procedimientos quirúrgicos. En una realización preferida, el dolor agudo es dolor postoperatorio, tal como el dolor dental posterior a una operación.

Las formulaciones son particularmente adecuadas para aliviar el dolor agudo sostenido, definido en el presente documento como un dolor agudo que de otro modo persistiría durante aproximadamente 4, 6 u 8 horas sin el tratamiento contemplado por la presente invención. En una realización preferida, el paciente tratado por el método ha sido diagnosticado previamente como alguien que necesita el alivio del dolor agudo sostenido. Un paciente que necesita el alivio del dolor agudo sostenido es un paciente que ha sido diagnosticado previamente como alguien que necesita mediación de rescate después de aproximadamente 4, 6 u 8 horas de tratamiento para dicho dolor agudo, o un paciente en el que se espera que el dolor agudo persista durante 4, 6, 8 o más horas en ausencia de tratamiento.

La descripción divulga un método para tratar el dolor agudo en un paciente humano que requiere el alivio del dolor durante al menos ocho horas, que comprende: (a) proporcionar una formulación oral que comprende aproximadamente 50 mg de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha formulación: (i) consigue una $C_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 1400, 1450 o 1500, a aproximadamente 2500 ng/ml; y (ii) consigue un $t_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 35, 30 o 25 minutos; y (b) administrar por vía oral dicha formulación a un paciente que padece dolor agudo, preferiblemente no más de 3 veces en total en un periodo de 24 horas.

El alivio sostenido proporcionado por las composiciones de la presente invención implica numerosas ventajas en el tratamiento del dolor agudo y conduce a menores requisitos de medicación contra el dolor en muchos pacientes. Por lo tanto, el método puede realizarse sin administrar otros medicamentos para el alivio inmediato del dolor o de rescate dentro de las primeras 4, 6 u 8 horas posteriores a la administración de la formulación de diclofenaco. La formulación puede administrarse no más de 3 veces en total en un periodo de 24 horas. La formulación puede administrarse según sea necesario para el dolor cada 2, 4, 6 u 8 horas (o cada 4-6, 4-8 o 6-8 horas), según sea necesario para el dolor, preferiblemente no más de tres veces por día. La formulación se administra una vez cada ocho horas.

65

Como se ha analizado anteriormente, las formulaciones de la presente invención se administran como un líquido para ingestión oral y pueden proporcionarse en cualquier forma adecuada para dicha administración. En una realización particularmente preferida, la formulación se proporciona en una dosis unitaria en forma de un sobre de polvo, que se mezcla con agua antes de la administración. En otras realizaciones, la formulación ya está disuelta en un líquido, como en la formulación en gotas de la presente invención y los viales de dosis unitaria analizados en otra parte en el presente documento.

Alivio estadísticamente significativo

- 10 En algunas realizaciones de la presente invención, la medicación se administra a una pluralidad de pacientes que padecen migraña y se observa un alivio estadísticamente significativo en base a uno o más criterios de valoración clínicos primarios o secundarios, en comparación con placebo o comprimidos de liberación inmediata de 50 mg de diclofenaco potásico (es decir, Cataflam), incluyendo:
- 15 • alivio del dolor a las dos horas (es decir, una disminución en la intensidad del dolor desde moderado/severo hasta leve/nulo)
- sin dolor a las dos horas
 - alivio del dolor sostenido durante 6, 8 o 24 horas
 - alivio de la fonofobia a las dos horas
- 20 • alivio de la fotofobia a las dos horas
- alivio de las náuseas y los vómitos a las dos horas

Como se ha indicado previamente, la capacidad de obtener un alivio estadísticamente significativo mediante las formulaciones para el uso de la presente invención se ve influida en gran medida por los coeficientes de variación en $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$ observados en esta invención, que parecen disminuir a medida que el diclofenaco en estas formulaciones presenta una mayor biodisponibilidad.

Por supuesto, cada paciente tratado por las formulaciones para uso de la presente invención no necesitará un alivio para cada criterio de valoración clínico terminal, o presentará alivio para cada criterio de valoración clínico terminal.

30 Además, la pluralidad de pacientes que pueden ser tratados por cualquier médico individual o cualquier grupo de práctica médica no puede alcanzar el nivel de "significación estadística", tal como se interpreta típicamente la expresión en la industria farmacéutica (es decir, $p < 0,05$). En el contexto de esta invención, la expresión "estadísticamente significativo" no se basa únicamente en la pluralidad de pacientes tratados por las formulaciones definidas para su uso, sino que tiene en cuenta estudios clínicos bien diseñados frente a placebo, que se han

35 realizado previamente para confirmar el alivio con significación estadística, además de los resultados clínicos obtenidos con la práctica de la presente invención en pacientes individuales, médicos o grupos de práctica médica.

Farmacocinética

40 La composición se caracteriza por su farmacocinética, tal como $C_{m\acute{a}x}$ (es decir, la concentración media de sustancia química activa en el torrente sanguíneo después de la ingestión oral, preferiblemente en estado en ayunas) y su $t_{m\acute{a}x}$ (es decir, el tiempo medio para alcanzar dicha $C_{m\acute{a}x}$, en un estado en ayunas). La $C_{m\acute{a}x}$ promedio para una composición con 50 mg de diclofenaco varía de entre aproximadamente 1300, 1400, 1500, 1600 o 1700, a aproximadamente 2600, 2500, 2300, 2100, 2000 o 1900 ng/ml. Puede obtenerse un intervalo adecuados a partir de

45 cualquiera de estos límites superiores e inferiores, pero la formulación preferiblemente alcanza una $C_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 1300, 1400 o 1500, a aproximadamente 2500 ng/ml; o de entre aproximadamente 1500, 1600 o 1700, a aproximadamente 2100 ng/ml, para una formulación de 50 mg de diclofenaco. Por supuesto, se comprenderá que cualquiera de estos valores de $C_{m\acute{a}x}$ podrá normalizarse en base a la dosis administrada. Por lo tanto, por ejemplo, podría normalizarse una $C_{m\acute{a}x}$ de 1500 ng/ml, observada para una dosis de 50 mg, en 30 ng/ml-g,

50 y podría aplicarse a otras cantidades dosificadas. Las formulaciones pueden producir solamente una concentración pico cuando se representan las concentraciones en sangre frente al tiempo.

La mediana del $t_{m\acute{a}x}$ (es decir, el tiempo para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$) de las formulaciones es preferiblemente de entre aproximadamente 5 o 10, a aproximadamente 40, 35, 30, 25 o 20 minutos. De nuevo, puede obtenerse un intervalo

55 adecuado a partir de cualquiera de estos límites inferiores y superiores, pero el $t_{m\acute{a}x}$ de la formulación es mucho más preferiblemente de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 35 minutos, entre aproximadamente 10 a aproximadamente 30 minutos, entre aproximadamente 10 a aproximadamente 25 minutos, o entre aproximadamente 10 a aproximadamente 20 minutos. El coeficiente de variabilidad inter-sujetos para dicha $C_{m\acute{a}x}$ es preferiblemente menor de aproximadamente el 70, 65, 60, 55, 50, 40 o el 35 %, y el coeficiente de variabilidad inter-sujetos para dicho $t_{m\acute{a}x}$ es preferiblemente menor de aproximadamente el 70, 60, 50, 40 o el 35 %.

60

Por supuesto, se comprenderá que la biodisponibilidad podrá diferir en distintos sitios de estudio. Cuando una única formulación proporciona resultados que varían significativamente entre distintos sitios clínicos e investigadores, los resultados pueden normalizarse proporcionalmente en función de la biodisponibilidad de los comprimidos de

Cataflam, en base a los resultados notificados en los ejemplos correspondientes. Por lo tanto, por ejemplo, si la $C_{m\acute{a}x}$ que observa un laboratorio para Cataflam es solamente de 750 ng/ml, todos los resultados de $C_{m\acute{a}x}$ informados por el laboratorio podrían ajustarse en un factor de $(1037,124)/(750)$.

5 Métodos de formulación

Como se ha indicado previamente, la descripción también desvela métodos para preparar una composición particulada fluida de diclofenaco, que puede definirse por varias características, incluyendo la presencia de un diluyente en polvo fino, la combinación de diluyente fino y grueso, la cantidad total de diluyente, la distribución del tamaño de partículas de diclofenaco, o el uso de un diluyente no higroscópico. Estas distintas características se exponen en más detalle más adelante.

Diclofenaco

15 El diclofenaco usado en la presente invención puede definirse por diversos parámetros. La materia prima puede ser un polvo que no muestra una pérdida de más del 0,5 % en peso al secarse. No menos del 90 % de las partículas de diclofenaco pueden tener menos de 500 micrómetros de diámetro, no menos del 40 % y no más del 70 % de las partículas pueden tener menos de 200 micrómetros de diámetro, no menos del 35% y no más del 65% de las partículas pueden tener menos de 150 micrómetros de diámetro y no menos del 30 % de las partículas pueden tener

20 menos de 100 micrómetros de diámetro (Análisis realizados usando tamices de acuerdo con la sección Ensayo con tamices 2.9.12, Eur. Ph. -- Tamiz de chorro de aire Alpine). El tamaño de partícula promedio para el polvo de diclofenaco es preferiblemente de aproximadamente 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230 o 240 micrómetros, y puede variar entre dos cualesquiera de las variables anteriores (es decir, de aproximadamente 150 a aproximadamente 230 micrómetros, o de aproximadamente 170 a aproximadamente 220 micrómetros).

25 El diclofenaco puede estar presente en forma de ácido o sal, aunque debido a su baja solubilidad en agua, el diclofenaco se usa normalmente en forma de sal. Las sales de diclofenaco usadas habitualmente son las de sodio, potasio u otros metales alcalinos o alcalinotérreos, junto con sales de naturaleza orgánica, tales como las sales de aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina y ornitina, u otras bases orgánicas farmacéuticamente aceptables

30 que tienen la capacidad de convertir la sal resultante soluble en agua. En esta invención se usa diclofenaco potásico, debido a su inicio rápido de acción.

En la invención, se usan 50 mg de diclofenaco potásico en la forma de dosificación final.

35 Agentes tamponantes

Los agentes tamponantes se usan para proporcionar una velocidad rápida de inicio para el producto farmacéutico final. El agente tamponante puede controlar el pH de la formulación al disolverse en agua y, preferiblemente, produce un pH mayor de aproximadamente 6,8, 7,0, 7,2 o 7,4, y menor de aproximadamente 7,8, 7,7 o 7,6, cuando se lo mezcla con 50 ml, 100 o 200 ml de agua a 25 grados Celsius.

Los agentes tamponantes son carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, y estos agentes se emplean en una relación en peso con respecto al diclofenaco de más de aproximadamente 1:5, 2:5, 2:1, 3:1 o 5:1.

45 Producto final en sobre de polvo

Los sobres de polvo para su uso en esta invención pueden producirse con diversos métodos, incluyendo procesos de granulación seca, granulación húmeda y mezcla seca. Por ejemplo, se describe un producto adecuado producido por granulación húmeda por Reiner et al., en el documento WO 97/44023.

50 En un ensayo clínico, se demostró que una formulación representativa de 50 mg de diclofenaco, obtenida por el método desvelado en los ejemplos 3 y 4, presentaba las siguientes propiedades farmacocinéticas:

Valor medio de $C_{m\acute{a}x}$	1620 ng/ml (VC = 53,8 %)
Valor medio de $t_{m\acute{a}x}$	13,98 min (VC = 32,2 %)
Valor medio de AUC_{0-t}	1010 (VC = 42,4 %)

55 Por el contrario, se ha demostrado que una formación de 50 mg preparada por el proceso de granulación húmeda desvelado en el documento WO 97/44023, presenta las siguientes propiedades farmacocinéticas:

Valor medio de $C_{m\acute{a}x}$	2213 ng/ml (VC = 33,57%)
Valor medio de $t_{m\acute{a}x}$	13,68 min (VC = 16,3%)
Valor medio de AUC_{0-t}	1332,99 (VC = 26,86%)

El sobre de polvo puede producirse mediante un proceso de mezcla en seco y se caracteriza por la presencia de partículas de diclofenaco que tienen una de las distribuciones de tamaño de partícula que se han descrito anteriormente. El producto puede caracterizarse por la cantidad total de polvo usado para rellenar un sobre, que preferiblemente es mayor de 500, 600, 700 u 800 mg, y/o menor de 1800, 1600, 1400, 1200 o 1000 mg, basado en un sobre de 50 mg de diclofenaco. Una cantidad preferida de polvo es 900 mg y la cantidad preferiblemente no varía fuera del intervalo de 855-945 mg/sobre por envase.

El producto puede caracterizarse por la solubilidad en agua, la cantidad de agua requerida para solubilizar el producto y el tiempo requerido para solubilizar el producto en una cantidad de agua determinada. Una dosis unitaria del sobre puede ser soluble más del 75 % u 85 %, o puede ser completamente soluble en 50 ml de agua a 25 grados Celsius. La dosis unitaria puede solubilizarse más del 75 % u 85 %, o se solubiliza por completo en 50 ml de agua con agitación a 25 grados Celsius en menos de 5 minutos. Esta solubilidad mejorada parece restringir la absorción hasta una parte más corta del tracto gastrointestinal, lo que más probablemente contribuye a la mayor velocidad de absorción y la menor variabilidad en la absorción, en comparación con los comprimidos de diclofenaco potásico de liberación inmediata.

El contenido de agua del producto final es preferiblemente menor de aproximadamente el 1,5 %. El producto final también está preferiblemente libre de azúcar (sacarosa), preferiblemente incluye como edulcorantes aspartamo y/o sacarina y preferiblemente incluye como agentes saporíferos anís y/o menta.

Podría usarse prácticamente cualquier recipiente que mantenga las condiciones herméticas para envasar los sobres de polvo, aunque preferiblemente, el recipiente consiste en un sobre que se sella herméticamente en las cuatro direcciones para mantener el producto en condiciones herméticas durante el almacenamiento. El sobre preferiblemente está fabricado preferiblemente de una lámina combinada de tres capas de papel/aluminio/polietileno, en la que el peso del papel es de entre aproximadamente 0,475 a aproximadamente 0,525 g/100 cm², el peso del aluminio es de entre aproximadamente 0,203 y aproximadamente 0,229 g/100 cm² y el peso del polietileno es de entre aproximadamente 0,295 a aproximadamente 0,365 g/100 cm².

Diluyentes para sobres de polvo

Preferiblemente se añaden diluyentes o "excipientes de relleno" para aumentar el volumen de las unidades de dosificación resultantes y para mejorar las características de mezcla. Se prefieren particularmente diluyentes libremente solubles, ya que mejoran la solubilidad del producto final. Preferiblemente, el diluyente tiene una solubilidad en agua a 25 grados Celsius de más de aproximadamente 10, 15 o 20 g/100 ml de agua. Un diluyente particularmente preferido es manitol, que es sustancialmente no higroscópico y tiene una solubilidad en agua de 22 g/100 ml. Otros diluyentes adecuados incluyen lactosa, glucosa, sacarosa, xilitol y especialmente lactilol monohidrato, debido a sus propiedades no higroscópicas beneficiosas.

También se ha demostrado que el tamaño del diluyente y el orden de adición del diluyente durante el proceso de mezcla, son importantes. En un proceso de mezcla seca preferida, el diclofenaco se mezcla con un diluyente en polvo fino antes de realizar cualquier procesamiento adicional para distribuir el diclofenaco y conservar sus propiedades de fluidez. En un método de granulación húmeda preferido, el diclofenaco se granula con el diluyente en polvo grueso antes de realizar cualquier procesamiento adicional.

A continuación se informan los tamaños de partícula para dos diluyentes en polvo finos ejemplares:

Polvo 1 (preferido)	Polvo 2
<i>Distribución de tamaño (medida por láser)</i>	
> 250 µm: no más del 5 %	> 500 µm: no más del 10 %
> 100 µm: no más del 25 %	> 315 µm: o más del 25 %
> 20 µm: no menos del 55 %	> 40 µm: no menos del 60 %
<i>Distribución de tamaño (medida con tamices)</i>	
>150 µm no más del 2 %	>250 µm no más del 10 %
<i>Tamaño de partícula promedio (medido por láser)</i>	
50 micrómetros	160 micrómetros

El diluyente fino en polvo también puede caracterizarse por su diámetro de partícula promedio, que puede variar de menos de aproximadamente 200, 180, 160, 140, 120, 100 u 80 micrómetros, a más de aproximadamente 1, 5, 10, 20, 30 o 40 micrómetros, con intervalos definidos entre dos cualesquiera de los valores anteriores. Más preferiblemente, el diluyente fino en polvo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 50 □ 40, 30, 20 o 10 micrómetros.

Según aún otra alternativa, el diluyente fino puede caracterizarse por su tamaño de partícula respecto del diclofenaco en polvo. El diluyente fino puede caracterizarse por un tamaño de partícula promedio menor del 100 %, 80 %, 60 % o 40 % del tamaño de partícula promedio del diclofenaco en polvo y más de aproximadamente el 5 %,

10 % o 20 % del tamaño de partícula promedio del diclofenaco en polvo, de nuevo con los intervalos definidos entre dos cualesquiera de los valores anteriores.

En un sobre con 50 mg de diclofenaco, la relación en peso entre el diluyente fino con respecto al diclofenaco en la composición en polvo final es preferiblemente mayor de aproximadamente 1:5, 1:2, 1:1 o 1,2:1, y/o menor de aproximadamente 10:1, 6:1, 4:1, 3:1 o 2:1, con intervalos definidos entre dos cualesquiera de los valores anteriores. Un intervalo preferido de relaciones en peso es de entre aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1. Un sobre con 50 mg de diclofenaco puede comprender de entre aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg de las partículas de diluyente fino, de aproximadamente 60 a aproximadamente 85 mg de partículas de diluyente fino, o de aproximadamente 70 a aproximadamente 75 mg de partículas de diluyente fino.

Una vez que se prepara la mezcla inicial de diclofenaco y diluyente fino en polvo en el proceso de mezcla seca preferido, se usa preferiblemente un diluyente más grueso para mezclar los componentes restantes, preferiblemente usando un proceso de adición por etapas, en el que se añaden cantidades sucesivas del diluyente más grueso entre cada ingrediente recién añadido. En la presente, se expone en los ejemplos una secuencia preferida de mezcla para el proceso de mezcla seca y granulación húmeda. Al igual que con el diluyente fino, el diluyente más grueso también es preferiblemente no higroscópico. En una realización preferida, el diluyente más grueso es la misma entidad química que el diluyente fino en polvo, que es preferiblemente manitol. El diluyente grueso se caracteriza por un tamaño de partícula promedio que es mayor que el tamaño de partícula promedio del diluyente fino y preferiblemente tiene un tamaño de partícula promedio mayor de aproximadamente el 120 %, 150 % o 200 % del tamaño de partícula promedio del diluyente fino y menor de aproximadamente el 1000 %, 800 % o 600 % del tamaño de partícula promedio del diluyente fino, con intervalos definidos entre dos cualesquiera de los valores anteriores.

El diluyente grueso se define por su tamaño de partícula con respecto al tamaño de partícula del diclofenaco en polvo. El diluyente grueso puede tener preferiblemente un tamaño de partícula promedio entre aproximadamente el 60, 80 o 100 %, a aproximadamente el 1000, 800, 600, 400 o 200 % del tamaño de partícula promedio del diclofenaco en polvo, con intervalos definidos entre dos cualesquiera de los valores anteriores.

En aún otra alternativa, el diluyente grueso puede caracterizarse por tener un diámetro de partícula promedio de más de aproximadamente 75, 85 o 100 micrómetros y menos de aproximadamente 300, 250, 200 o 150 micrómetros. El diluyente grueso en polvo tiene la siguiente distribución de tamaño:

- >315 μm : no más del 10 %
- >75 μm : no menos del 90 %

La cantidad de diluyente grueso no es crítica, aunque típicamente se añade en una cantidad que aumenta el peso total del sobre hasta aproximadamente 900 mg en una formulación con 50 mg de diclofenaco. La forma de dosificación total comprende preferiblemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 1500 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 500 a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 600 a aproximadamente 750 mg de diluyente grueso en un sobre de 50 mg de diclofenaco. La relación en peso del diluyente grueso con respecto a diclofenaco en un sobre de 50 mg de diclofenaco puede ser mayor de aproximadamente 2:1, 4:1, 6:1, 8:1 o 10:1 y menor de aproximadamente 40:1, 30:1, 20:1 o 15:1. Un intervalo preferido de relaciones en peso del diluyente grueso en polvo con respecto al diclofenaco en un sobre con 50 mg de diclofenaco es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 20:1.

El producto también puede definirse por la cantidad total de diluyente no higroscópico (fino y grueso) con respecto a la cantidad de diclofenaco y para un sobre con 50 mg de diclofenaco, la relación en peso puede ser mayor de aproximadamente 1,5:1, 2:1, 4:1, 6:1, 8:1, 10:1 o 12:1 y menor de aproximadamente 80:1, 60:1, 40:1, 30:1, 25:1 o 20:1. El peso total del diluyente no higroscópico puede ser mayor de aproximadamente el 40 %, 50 %, 60 % o 70 % y menor de aproximadamente el 95 %, 90 % u 85 % del peso de la composición total en el sobre.

50 Dosis y relaciones diluyente/diclofenaco alternativas

Como se ha analizado anteriormente, las anteriores relaciones en peso y cantidades relativas de diclofenaco, con respecto al diluyente fino, el diluyente grueso y el diluyente total, se dan para un sobre de 50 mg de diclofenaco, preferiblemente en una formulación de 900 mg. Se comprenderá que el volumen total del sobre puede dividirse o aumentarse por varios factores, tales como 1,5, 2 o 4, mientras se mantienen las relaciones en peso anteriores, para disminuir o aumentar la cantidad total de diclofenaco en la formulación. Por lo tanto, por ejemplo, un sobre de 900 mg que contiene 50 mg de diclofenaco potásico, 648 mg de diluyente grueso y 73 mg de diluyente fino, puede dividirse en dos para proporcionar un sobre de 450 mg que contenga 25 mg de diclofenaco potásico, 324 mg de diluyente grueso y 36,5 mg de diluyente fino, o puede dividirse en cuatro para proporcionar un sobre de 225 mg que contenga 12,5 mg de diclofenaco, 162 mg de diluyente grueso y 18,25 mg de diluyente fino.

También es posible simplemente dividir por la mitad los 50 mg de diclofenaco en los sobres descritos anteriormente y proporcionar sobres de 25 mg de diclofenaco mientras se mantiene la cantidad diluyente fino y grueso sustancialmente constante, por ejemplo, básicamente duplicando las relaciones entre el diluyente fino y el diluyente grueso, con respecto al diclofenaco informado anteriormente. Por lo tanto, por ejemplo, se pueden preparar 25 mg de diclofenaco en un sobre de 900 mg usando sustancialmente la misma cantidad de diluyente fino y grueso mencionada anteriormente, simplemente dividiendo en dos el diclofenaco total en la formulación. De nuevo una vez más, el volumen total de tal sobre podría dividirse o aumentarse en diversos factores, tales como 1,5, 2 o 4, mientras se mantiene la relación en peso revisada, para reducir o aumentar la cantidad total de diclofenaco en la formulación.

10 Lubricantes para sobres de polvo

Si bien el uso de lubricantes no es estrictamente necesario, pueden añadirse al polvo para evitar que el polvo se adhiera a la máquina dosificadora en la fase final del relleno de los sobres. Los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite de ricino hidrogenado, talco o mezclas de los mismos, pero un lubricante preferido es dibehenato de glicerol. El lubricante está presente preferiblemente en una cantidad de entre 15 aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 2 % en peso y preferiblemente aproximadamente 0,2 % p/p, en base al peso de la composición en polvo.

En el método para fabricar el producto, el lubricante se mezcla preferiblemente con la mezcla de 20 diclofenaco/diluyente fino como una mezcla previa preparada por separado que también comprende diluyente, aunque con un tamaño de partícula más grueso.

Procesamiento del sobre de polvo

25 Los sobres de polvo pueden prepararse mediante un proceso de mezcla seca, en el que el diclofenaco en polvo y los demás ingredientes pueden añadirse secuencialmente a lotes sucesivos de diluyente. El diclofenaco se mezcla en primer lugar con el diluyente fino, seguido de la adición sucesiva del particulado grueso y los principios activos adicionales.

30 La composición de diclofenaco puede ser una composición particulada fluida de diclofenaco preparada mediante un proceso que comprende: (a) mezclar diclofenaco en polvo con un diluyente fino en polvo para formar una primera mezcla; y (b) mezclar dicha primera mezcla con un diluyente en polvo grueso para formar una segunda mezcla. La segunda mezcla se obtiene preferiblemente añadiendo la primera mezcla a un volumen predefinido del diluyente grueso, que se ha cargado preferiblemente previamente en una máquina mezcladora. El método para preparar la 35 composición puede comprender adicionalmente:

- a) mezclar dicha segunda mezcla con un bicarbonato de metal alcalino para formar una tercera mezcla seca;
- b) mezclar dicha tercera mezcla con un diluyente grueso para formar una cuarta mezcla;
- c) mezclar el diluyente grueso con un lubricante para formar una quinta mezcla; y
- 40 d) mezclar dichas cuarta y quinta mezclas.

Aunque el método preferido para fabricar las composiciones de la presente invención es la mezcla seca, también pueden emplearse otros métodos que no dependan de la mezcla de polvos secos, incluyendo la granulación húmeda. Para la granulación húmeda, el aglutinante seco puede añadirse a la mezcla en polvo, o en forma de una 45 solución en el solvente. El solvente es normalmente etanol, agua o una mezcla de ambos. La granulación real se realiza en una mezcladora con tipo alta o baja cizalladura. La granulación de baja cizalladura requiere un equipo menos costoso y produce un granulo más poroso. La granulación de alta cizalladura es más rápida y permite controlar mejor el tamaño de partícula.

50 La granulación húmeda en lecho fluido es una variación del proceso en el que se realiza la granulación y el secado en el mismo recipiente (un granulador de lecho fluido). La mezcla en polvo se vuelve fluida por secado al aire en el interior de una cámara. La solución aglutinante se rocía sobre el polvo fluido para formar los aglomerados. Se continúa la fluidización al aire hasta que se secan los aglomerados. El proceso requiere un equipamiento costoso, pero es más sencillo y produce un granulo muy poroso de baja densidad, que puede dar como resultado una 55 disolución más rápida del fármaco. A menudo la disolución lenta del fármaco es un problema asociado a la granulación húmeda, ya que el principio activo se bloquea dentro del granulo, y la desintegración inicial del comprimido libera los gránulos, en lugar de las partículas de fármaco primarias.

En la granulación seca, se consigue el aumento del tamaño de partícula agregando las partículas en polvo a presión 60 elevada (es decir, por compactación), luego moliendo el material comprimido hasta obtener el tamaño deseado. Las partículas finas generadas por la molienda se reciclan de nuevo a través del compactador. La etapa de compresión se realiza típicamente en un compactador de rodillos, donde se comprime el polvo entre dos rodillos.

La descripción desvela un método para fabricar una formulación de polvo granulado húmedo de diclofenaco que 65 comprende: (a) granular en húmedo una mezcla de diclofenaco (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo),

una primera porción de manitol grueso y un bicarbonato adecuado para formar un granulado húmedo; y b) mezclar dicho granulado húmedo con una segunda porción de manitol grueso y manitol fino. La descripción desvela un método para fabricar una formulación de polvo granulado húmedo de diclofenaco que comprende: (a) granular en húmedo una mezcla de diclofenaco (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), una primera porción de manitol y opcionalmente un bicarbonato para formar un granulado húmedo; y (b) mezclar dicho granulado húmedo con una segunda porción de manitol, en el que la relación en peso de manitol y diclofenaco en dicha formulación final es mayor de aproximadamente 1,5:1.

Los métodos y productos para su uso que se han analizado anteriormente pueden definirse por uno o más de los siguientes parámetros adicionales:

- la granulación húmeda se realiza en etanol;
- el método comprende además mezclar dicho granulado húmedo con dibehenato de glicerilo.
- El granulado húmedo comprende de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 partes en peso de diclofenaco (preferiblemente de 10 a 13 partes en peso), de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 partes en peso de manitol grueso (preferiblemente de 15 a 18 partes en peso); y de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 partes en peso de bicarbonato (preferiblemente de 4 a 6 partes en peso).
- El granulado húmedo que incluye de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 partes en peso de diclofenaco (preferiblemente de 10 a 13 partes en peso) se mezcla con: de aproximadamente 100 a aproximadamente 160 partes en peso de manitol grueso (preferiblemente de 120 a 140 partes en peso); de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 partes en peso de manitol fino (preferiblemente de 14 a 18 partes en peso); y de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,7 partes en peso de dibehenato de glicerilo (preferiblemente de 0,4 a 0,5 partes en peso), preferiblemente en orden secuencial mientras se agita.
- La formulación comprende: manitol fino y diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una relación en peso de entre aproximadamente 1:2 a aproximadamente 5:1, manitol grueso y diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una relación en peso de entre aproximadamente 2:1 a aproximadamente 40:1, en la que: dicho diluyente fino tiene un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 180 micrómetros, dicho diluyente grueso tiene un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 85 a aproximadamente 250 micrómetros y dicho diluyente grueso tiene un tamaño de partícula promedio mayor del tamaño de partícula promedio de dicho diluyente fino.
- Dicho manitol comprende manitol fino y manitol grueso en una relación en peso de entre aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:20; dicho manitol fino tiene la siguiente distribución del tamaño de partícula: 250 μm : no más del 5 %; 100 μm : no más del 25 %; 20 μm : no menos del 55 %; y dicho diluyente grueso tiene la siguiente distribución del tamaño de partícula: 315 μm : no más del 10 %; y >75 μm : no menos del 90 %.
- Una relación en peso de manitol con respecto al diclofenaco de más de aproximadamente 1.5:1, 2:1, 4:1, 6:1, 8:1, 10:1, o 12:1 y menos de aproximadamente 80:1, 60:1, 40:1, 30:1, 25:1 o 20:1.
- Porcentaje de manitol total mayor de aproximadamente el 40 %, 50 %, 60 % o 70 % y menor de aproximadamente el 95 %, 90 % o 85 %, del peso de la composición total en el sobre.

40 Formulaciones líquidas

La invención proporciona composiciones para su uso que se proporcionan como líquidos que ya contienen el diclofenaco disuelto en los mismos. Puede usarse prácticamente cualquier tipo de "vial" para contener una forma de dosificación líquida. Para los propósitos de esta solicitud, un "vial" se refiere a un pequeño envase de vidrio sellado con un tapón y un sello adecuados, o cualquier otro envase adecuado, tal como recipientes de vidrio y plástico rompibles e irrompibles, minifascos con tapa a rosca, y cualquier otro tipo de recipiente con un tamaño capaz de contener una pequeña cantidad de diclofenaco líquido. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se formula el diclofenaco en soluciones líquidas que contienen aproximadamente 50 mg de diclofenaco potásico en cada ml de líquido, la formulación puede envasarse en una botella de goteo que contenga cualquier cantidad adecuada de líquido, típicamente entre aproximadamente 15 a aproximadamente 100 ml de solución. La concentración de diclofenaco en estas formulaciones será típicamente de aproximadamente 50 mg/ml, pero puede variar de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/ml, incluyendo 10, 25, 50, 75 y 100 mg/ml. Como alternativa, el vial puede ser un vial de uso único, que puede contener una cantidad de líquido adecuada, tal como aproximadamente 15 ml para una dosis de diclofenaco potásico de 50 mg.

Al igual que con las otras formulaciones de esta invención, pueden usarse agentes tamponantes para producir las formulaciones en gotas, donde se desea un inicio rápido para el producto farmacéutico final. El agente tamponante puede impartir mucho más preferiblemente un pH que varía de aproximadamente 7 a aproximadamente 10,5, de aproximadamente 8 a aproximadamente 10, de aproximadamente 8,5 a aproximadamente 9,5 y mucho más preferiblemente aproximadamente 9.

Las formulaciones en gotas se preparan preferiblemente en un proceso de tres etapas que comprende (a) disolver diclofenaco en alcohol etílico para formar una solución, (b) mezclar dicha solución con glicerol para formar una segunda solución, y (c) mezclar dicha segunda solución con agua para formar una tercera solución. Puede

prepararse una cuarta solución disolviendo cualquier tampón deseado en agua, que después puede mezclarse con la tercera solución para proporcionar una solución final. La solución final comprende preferiblemente de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso de agua, de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 35 % en peso de alcohol etílico y de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 25 % en peso de glicerol.

La solución líquida puede caracterizarse por su farmacocinética, tal como $C_{m\acute{a}x}$ (es decir, la concentración media de sustancia química activa en el torrente sanguíneo después de la ingestión oral) y su $t_{m\acute{a}x}$ (es decir, el tiempo medio para alcanzar dicha $C_{m\acute{a}x}$). Una formulación representativa de 50 mg de diclofenaco en gotas, obtenida por el método desvelado en los ejemplos 6 y 7 en el presente documento, muestra las siguientes propiedades farmacocinéticas:

Valor medio de $C_{m\acute{a}x}$	1679 ng/ml (VC = 39,85%)
Valor medio de $t_{m\acute{a}x}$	15,0 min (VC = 56%)
Valor medio de AUC_{0-t}	1383 (VC = 30,59%)

Formulaciones en cápsulas y comprimidos

Las formulaciones orales sólidas ejemplares contempladas por la presente invención se exponen en el Ejemplo 12. A continuación se exponen los intervalos de $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$ preferidos para las formas de dosificación en comprimidos y cápsulas de la invención:

	$C_{m\acute{a}x}$ media (ng/ml)	$t_{m\acute{a}x}$ medio (min)
Comprimido o cápsula de 50 mg de diclofenaco	1300-2300; 1400-2200; 1500-2100; 1750-2000; 1600-1900	5-35; 10-30; 12-25; 15-20
Comprimido o cápsula de 25 mg de diclofenaco	700-1150; 750-950; 800-900; 850-1050; 900-1000	5-35; 10-30; 15-30; 15-25
Comprimido o cápsula de 12,5 mg de diclofenaco	350-650; 400-600; 450-550	5-35; 10-30; 15-25

Los tiempos de desintegración para las formas de dosificación en comprimidos y cápsulas de cuando se ensayan de acuerdo con USP 28 <701>, son preferiblemente menores de aproximadamente 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos o incluso 4 minutos y mayores de aproximadamente 1, 2 o 3 minutos, mucho más preferiblemente, entre aproximadamente 3 a aproximadamente 5 minutos. La forma de dosificación es un comprimido y el comprimido puede tener un tiempo de desintegración que aumenta a medida que se reduce la dureza del comprimido. El comprimido puede tener un tiempo de desintegración que aumenta a medida que aumenta la absorción de humedad en el comprimido.

Los tiempos de desintegración para las formas de dosificación en comprimidos y cápsulas, cuando se ensayan de acuerdo con USP 28 <711>, en base al tiempo necesario para disolver el 90 o 95 % en peso de la sustancia farmacológica, son preferiblemente menores de aproximadamente 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos o incluso 3 minutos y mayores de aproximadamente 1 o 2 minutos. El perfil de disolución de las formas de dosificación puede ser como se indica a continuación: no menos del 85, 90 o 95 % después de 15 minutos en fluido intestinal simulado (es decir, agua) a pH = 6,8.

35 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo se preparan y evalúan los compuestos reivindicados en el presente documento pretenden ser solamente ejemplares de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han hecho esfuerzos para medir la precisión de las magnitudes (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deberían tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, la temperatura es en °C o es a temperatura ambiente y la presión es igual o semejante a la presión atmosférica.

45 EJEMPLO 1 - ESTUDIO COMPARATIVO DE SOBRES DE DICLOFENACO-K, COMPRIMIDOS DE DICLOFENACO-K Y PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Se realizó un estudio cruzado aleatorizado, de doble ciego, de doble señuelo, multicéntrico, de dosis individual y controlado con placebo y de forma activa, con una evaluación de ocho horas, en pacientes adultos con migraña. 328 pacientes se asignaron al azar entre los tratamientos y se hizo una comparación entre los tratamientos con una formulación en sobres de 50 mg de diclofenaco potásico, el comprimido recubierto con azúcar con 50 mg de diclofenaco potásico comercializada como Cataflam® y placebo. Los resultados se informan en la Tabla 1.

Tabla 1. Dolor en escala verbal

Parámetro	Sobre de diclofenaco-K	Comprimido de diclofenaco-K	Placebo
Sin dolor a las 2 horas	% de pacientes	% de pacientes	% de pacientes
- Pob. ITT	24,7 %	18,5 %	11,7 %
- Pob. PP	23,6 %	17,8 %	12,9 %
- Dolor inicial moderado-grave	24,2 %	17,0 %	12,5 %
Respuesta de cefalea a las 2 horas	46,0 %	41,6 %	24,1 %
Respuesta sostenida	36,8 %	30,9 %	18,4 %
Sin dolor sostenido	22,3 %	15,1 %	9,4 %

EJEMPLO 2 - ESTUDIO COMPARATIVO DE SOBRE DE DICLOFENACO-K, COMPRIMIDOS DE DICLOFENACO-K Y PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE DOLOR DENTAL AGUDO (para referencia)

5 Se realizó un estudio de doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, en el que se comparó la eficacia de la analgesia de dosis individuales de 50 mg de sobres y comprimidos de diclofenaco potásico con placebo en 184
10 pacientes con dolor moderado/grave, después de la extracción de terceros molares dañados. La variable de eficacia primaria fue la reducción de dolor promedio desde el inicio durante las primeras 2 horas después de la ingesta del medicamento del estudio, evaluada usando una escala analógica visual (VAS). Durante las primeras 2 horas
15 después de la dosis, los sobres y los comprimidos demostraron significativamente menos dolor ($P < 0,05$) frente a placebo y los sobres fueron más eficaces que los comprimidos ($P < 0,05$). El inicio del efecto analgésico (VAS) se mantuvo durante 8 horas para los sobres y los comprimidos ($P < 0,05$). Menos pacientes necesitaron medicación adicional frente a placebo y los resultados del alivio y la intensidad del dolor evaluados con una escala verbal confirmaron los hallazgos de la intensidad de dolor VAS. No se identificaron problemas de seguridad. Los resultados se informan en la Tabla 2.

Tabla 2. Reducción del dolor VAS promedio desde el inicio durante las primeras 2 horas (población ITT)

Efecto y constaste del tratamiento	Reducción del dolor VAS promedio en mm			Valor de p^a
	N	Media LS (SE)	IC al 95 %	
Sobre de diclofenaco	73	36,3 (2,4)	31,7-41,0	<,0001
Comprimido de diclofenaco	71	29,1 (2,4)	24,4-33,9	<,0001
Placebo	39	11,7 (3,1)	5,5 - 17,8	,0002
Sobre de diclofenaco - Placebo	-	24,7 (3,8)	17,3 - 32,1	<,0001 (1)
Sobre de diclofenaco - Comprimido de diclofenaco	-	7,2 (3,1)	1,0 - 13,4	<,0001 (2)
Comprimido de diclofenaco - Placebo	-	17,5 (3,8)	10,0-24,9	<,0001 (1)

LS = mínimos cuadrados,

SE - error estándar de la media,

IC - intervalo de confianza. Todas las estadísticas para los efectos del tratamiento y los contrastes del tratamiento se basan en el análisis del modelo de covarianza: Reducción del dolor promedio = tratamiento + país + intensidad del dolor inicial VAS.

^aLos valores de p tienen son bilaterales para los efectos del tratamiento (diferencia con respecto al 0), (1) valor de p unilateral para verum # placebo, (2) valor de p unilateral para sobre de diclofenaco potásico < comprimido de diclofenaco potásico - 10 (ensayo de no inferioridad)

20 **EJEMPLO 3 - FORMULACIÓN DE SOBRE DE POLVO DE 900 MG REPRESENTATIVA**

La Tabla 3 describe la composición de una formulación representativa en sobre de polvo de 900 mg que contiene 50 g de diclofenaco potásico, que es adecuada para poner en práctica la presente invención.

25 Tabla 3

Nombre del componente	Unidad (mg)	Función	Estándar de referencia
Diclofenaco potásico ¹	50,0	Sustancia activa	Ph. Eur.
Dibehenato de glicerol	2,0	Lubricante	Ph. Eur.
Sacarina sódica	5,0	Agente edulcorante, potenciador del sabor	Ph. Eur.
Aroma de anís	15,0	Agente saporífero	Especificaciones internas
Hidrogenocarbonato potásico	22,0	Agente tamponante	Ph. Eur.
Aroma de menta	35,0	Agente saporífero	Especificaciones internas

Nombre del componente	Unidad (mg)	Función	Estándar de referencia
Aspartamo	50,0	Agente edulcorante, potenciador del sabor	Ph. Eur.
Manitol ²	721,0	Diluyente	Ph. Eur. + especificación adicional
Peso total	900,0		

¹ Distribución del tamaño de partícula:

- No menos del 90 % $\leq 500 \mu\text{m}$
- No menos del 40 % y no más del 70 % $\leq 200 \mu\text{m}$
- No menos del 35 % y no más del 65 % $\leq 150 \mu\text{m}$
- No menos del 30 % $\leq 100 \mu\text{m}$

² Como Manitol de "calidad gruesa" (648,0 mg) y Manitol de "calidad fina" (73,0 mg).

EJEMPLO 4 - PROCESO DE FABRICACIÓN PARA SOBRES DE POLVO DE 900 MG QUE CONTIENEN 50 MG DE DICLOFENACO POTÁSICO

5 A continuación, se expone un proceso representativo para fabricar sobres de polvo de 900 mg que contienen 50 mg de diclofenaco potásico, usando el equipo expuesto en la Tabla 1. La fabricación se realiza a temperatura controlada y humedad relativa de acuerdo con el siguiente proceso.

Etapa

- 1 Tamizar, usando una tamizadora con vibración (típicamente $850 \mu\text{m}$), 47,45 kg de Manitol de "calidad fina" y 33,15 kg de diclofenaco potásico. Cargar en una mezcladora de alta cizalladura y mezclar durante aprox. 6 minutos. Repetir esta etapa una vez. (*pre-mezcla 1*)
- 2 Tamizar, usando una tamizadora con vibración (típicamente $850 \mu\text{m}$) y cargar en una mezcladora de convección (en el siguiente orden), 120,0 kg de manitol de "calidad gruesa", la pre-mezcla 1, 100,0 kg de manitol de "calidad gruesa", 28,6 kg de hidrogenocarbonato potásico, 100,0 kg de manitol de "calidad gruesa", 65,0 kg de aspartamo, 100,0 kg de manitol de "calidad gruesa", 6,5 kg de sacarina sódica y 100,0 kg de manitol de "calidad gruesa." Mezclar durante aprox. 5 minutos (*pre-mezcla 2*).
- 3 (mezcla final) Tamizar, usando una tamizadora oscilante (típicamente $850 \mu\text{m}$) y cargar en la mezcladora de convección, en el siguiente orden, 72,4 kg de manitol de "calidad gruesa", 52,6 kg de la *pre-mezcla de emoliente* que consiste en 2,6 kg de dibehenato de glicerilo y 50,0 kg de manitol de "calidad gruesa", 45,5 kg de aroma de menta, 100,0 kg de manitol de "calidad gruesa", 19,5 kg de aroma de anís y 100,0 kg de manitol de "calidad gruesa." Mezclar durante aprox. 7 minutos en orden para obtener la mezcla homogénea final para llenar los sobres.
- 4 (relleno) Rellenar la mezcla final en sobres al peso diana.

10

Tabla 4. Equipo de fabricación

Operación unitaria	Tipo de equipo
Tamizado	Molino de cribado, barra de oscilación
Premezcla (pre-mezcla 1)	Mezcladora de alta cizalladura
Mezcla (pre-mezcla 2 y mezcla final)	Mezcladora de convección, batidoras planetarias
Llenado de sobres	Relleno en polvo, estación de llenado volumétrica

EJEMPLO 5 - PROCESO DE FABRICACIÓN DE SOBRES DE POLVO GRANULADO HÚMEDO

15 La fabricación de sobres de 50 mg de diclofenaco potásico que tienen la formulación descrita en el Ejemplo 3, a través de granulación húmeda, se expone en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Fórmula en lotes

Nombre de los componentes	Cantidad (kg)
Diclofenaco potásico	11,25 ¹
Dibehenato de glicerol	0,450
Sacarina sódica	1,125
Aroma de anís	3,375
Hidrogenocarbonato potásico	4,95
Aroma de menta	7,875
Aspartamo	11,25
Manitol "calidad fina"	16,425
Manitol "calidad gruesa"	145,845
Alcohol etílico	3,88 *

Nombre de los componentes	Cantidad (kg)
Total	202,5

*Eliminado durante el proceso de secado del granulado húmedo.

Tabla 6. Proceso de fabricación

Etapa

- 1 Cargar en el granulador húmedo 16,2 kg de manitol de "calidad gruesa", 11,25 kg de diclofenaco potásico, 4,95 kg de bicarbonato potásico, 1,125 kg de sacarina sódica y 11,125 kg de aspartamo; mezclar durante aprox. 5 minutos; añadir 3,88 kg de alcohol etílico y mezclar durante 5 minutos; cargar el granulado húmedo en un horno a 50 °C hasta que la humedad del granulado esté por debajo del 1 %.
- 2 Tamizar usando una tamizadora de oscilación (típicamente 850 µm) los siguientes excipientes: manitol de "calidad gruesa", manitol de "calidad fina", dibehenato de glicerilo, aroma de menta y aroma de anís; cargar el granulado obtenido en la etapa 1 en una mezcladora de convección y añadir, en el siguiente orden, 129,475 kg de manitol de "calidad gruesa", 16,425 kg de manitol de "calidad fina", 0,45 kg de dibehenato de glicerilo, 7,875 kg de aroma de menta y 3,375 kg de aroma de anís; mezclar durante aprox. 30 minutos.
- 3 Rellenar la mezcla final en sobres al peso diana.

5 EJEMPLO 6 - FORMULACIÓN EN GOTAS REPRESENTATIVA (50 MG DE DICLOFENACO POTÁSICO/ML DE SOLUCIÓN)

La Tabla 7 describe una formulación representativa para una formulación en gotas de diclofenaco en la que un mililitro de solución contiene 50 mg de diclofenaco potásico. La formulación se administra añadiendo las gotas en agua e ingiriendo por vía oral la mezcla.

10

Tabla 7. Composición de solución en gotas

Nombres de los ingredientes	Unidad (g)	Función	Estándar de referencia
Principios activos			
Diclofenaco potásico	5,0 ^a	Agente antiinflamatorio	Eur. Ph.
Excipientes de solución			
Alcohol etílico	30,0	Agente solubilizante y conservante	Eur. Ph.
Glicerol	20,0	Agente solubilizante	Eur. Ph.
Hidrogenocarbonato potásico	2,5	Agente tamponante	Eur. Ph.
Sacarina sódica	1,5	Agente edulcorante	Eur. Ph.
Caramelo E 150a	0,25	Agente colorante	Estándar int. ^b
Agua purificada	42,9	Agente diluyente	Eur. Ph.
Peso total^p	102,15		

^a Esta cantidad se refiere al material de sustancia activa con un ensayo al 100,0 %.

^b Peso de 100,0 ml de solución (densidad relativa = 1,0215 g/ml).

La formulación está contenida preferiblemente en un recipiente de vidrio de color pardo, equipado con un gotero y un tampón a rosca, que contiene 20 o 100 ml de una solución de diclofenaco potásico. El recipiente de vidrio (tipo III) es adecuado para preparaciones líquidas que son para uso parenteral. El gotero está fabricado de un material de polietileno de baja densidad (PE-LD), de acuerdo con la normativa alimentaria y farmacéutica. El tapón a rosca está fabricado de polipropileno, apto como cierre a prueba de niños.

15

20 EJEMPLO 7 - PROCESO DE FABRICACIÓN PARA FORMULACIÓN EN GOTAS

Las materias primas necesarias para la producción de un *lote estándar piloto* de 250 litros de solución (volumen requerido para llenar 12.500 o 2.500 botellas con una capacidad de 20 ml o 100 ml, respectivamente) se enumeran en la Tabla 8.

25

Tabla 8. Fórmula de fabricación para un lote estándar piloto de 250 litros de solución

Nombres de los ingredientes	Unidad (kg)
Principios activos	
Diclofenaco potásico ^a	12,500
Excipientes de solución	
Alcohol etílico al 96 %	75,000
Glicerol	50,000
Hidrogenocarbonato potásico	6,250
Sacarina sódica	3,750
Caramelo E 150a	0,625

Nombres de los ingredientes	Unidad (kg)
Agua purificada	107,250
Peso total^b	255,375
^a Las especificaciones analíticas del diclofenaco potásico son las mismas que las usadas para los sobres	
^b Peso de 250 litros de solución (densidad relativa 1,0215 g/ml).	

En primer lugar, se pesan 12,5 kg de diclofenaco potásico, 6,25 kg de hidrogenocarbonato potásico, 75 kg de alcohol etílico al 96 %, 50 kg de glicerol, 3,75 kg de sacarina sódica, 0,625 kg de Caramelo E 150a y dos cantidades diferentes (76 kg y 31,25 kg) de agua purificada.

5

Después se prepara una primera mezcla añadiendo el alcohol etílico al 96 % en un recipiente de mezcla y después, en agitación, añadiendo el principio activo, diclofenaco potásico. Después de agitar durante 10-15 minutos, se añade el glicerol y la mezcla se agita durante 10-15 minutos más. Mientras se agita, se añaden 76 kg de agua purificada a la mezcla y se agita hasta que se obtiene una solución completamente transparente.

10

Se prepara una segunda mezcla agregando 31,25 kg de agua purificada en un recipiente de mezcla separado y con agitación, añadiendo los excipientes remanentes (hidrogenocarbonato potásico, sacarina sódica y Caramelo E 150a). La mezcla se agita durante 15-30 minutos.

15 Mientras se agita, se añade la primera mezcla a la segunda mezcla y la mezcla resultante se agita hasta que se obtiene una solución de color pardo completamente transparente. Mientras se mezcla, se añade agua a la solución hasta que se obtiene un peso de 255,375 kg (250 litros de solución). La solución se filtra hasta que queda libre de partículas.

20 **EJEMPLO 8 - FORMULACIÓN EN GOTAS ADICIONAL (25 MG DICLOFENACO POTÁSICO/ML)**

Las Tablas 9 y 10 describen formulaciones representativas de gotas que contienen 25 mg de diclofenaco potásico por ml de solución.

25

Tabla 9

Nombres de los ingredientes	Unidad (g)	Función	Estándar de referencia
Principios activos			
Diclofenaco potásico	2,50	Agente antiinflamatorio	Eur. Ph.
Excipientes de solución			
Alcohol etílico al 96 %	30,00	Agente solubilizante y conservante	Eur. Ph.
Glicerol	20,00	Agente solubilizante	Eur. Ph.
Hidrogenocarbonato potásico	1,25	Agente tamponante	Eur. Ph.
Sacarina sódica	1,50	Agente edulcorante	Eur. Ph.
Acesulfamo	3,00	Agente edulcorante	Eur. Ph.
Caramelo E 150a	0,25	Agente colorante	Estándar int.
Aroma de menta	1,40	Agente saporífero	Estándar int.
Aroma de anís	0,60	Agente saporífero	Estándar int.
Agua purificada	Qb para 100 ml	Agente diluyente	Eur. Ph.
Volumen total	100,00		

Tabla 10

Nombres de los ingredientes	Unidad (g)	Función	Estándar de referencia
Principios activos			
Diclofenaco potásico	2,50	Agente antiinflamatorio	Eur. Ph.
Excipientes de solución			
Alcohol etílico al 96 %	30,00	Agente solubilizante y conservante	Eur. Ph.
Glicerol	20,00	Agente solubilizante	Eur. Ph.
Hidrogenocarbonato potásico	1,25	Agente tamponante	Eur. Ph.
Sacarina sódica	1,50	Agente edulcorante	Eur. Ph.
Acesulfamo	3,00	Agente edulcorante	Eur. Ph.
Caramelo E 150a	0,25	Agente colorante	Estándar int.
Sabor a cola	2,00	Agente saporífero	Estándar int.
Agua purificada	qb para 100 ml	Agente diluyente	Eur. Ph.
Volumen total	100,00		

EJEMPLO 9 - FORMULACIÓN EN SOBRES DE POLVO DE 900 MG QUE CONTIENE 25 MG DE DICLOFENACO SÓDICO (para referencia)

Los ingredientes del producto diclofenaco sódico 25 mg en polvo para solución oral (sobres, peso de 900,0 mg) se enumeran en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11

Nombres de los ingredientes	Unidad (mg)	Función	Estándar referencia	de
Principios activos				
Diclofenaco sódico	25 ^a mg	Agente antiinflamatorio	Eur. Ph.	
Excipientes				
Hidrogenocarbonato potásico	11,0 mg	Agente tamponante	Eur. Ph.	
Manitol ^b	698,0 mg	Agente diluyente	Eur. Ph.	
Manitol ^c	74,00 g	Agente diluyente	Eur. Ph.	
Acesulfamo potásico	40,0 mg	Agente edulcorante	Eur. Ph.	
Dibehenato de glicerol (compritol 888 ATO)	2,0 mg	Agente lubricante	Eur. Ph.	
Aroma de menta	15,0 mg	Agente saporífero	Fabricante	
Aroma de anís	35,0 mg	Agente saporífero	Fabricante	
Peso total	900,0 mg			

^a Esta cantidad se refiere al material de sustancia activa con ensayo al 100,0 %. El diclofenaco sódico tiene la siguiente distribución del tamaño de partícula: no menos del 95 % de las partículas tienen menos de 500 micrómetros de diámetro, no más del 90 % tienen menos de 250 micrómetros de diámetro, no más del 60 % tienen menos de 180 micrómetros de diámetro y no más del 30 % tienen menos de 125 micrómetros.

^b Pearlitol SD 200, según la Eur. Ph.

^c Manitol 35, según la Eur. Ph..

EJEMPLO 10 - MÉTODO PARA PREPARAR SOBRES DE POLVO DE 900 MG QUE CONTIENEN 25 MG DE DICLOFENACO SÓDICO (para referencia)

A continuación, se expone un proceso representativo para fabricar sobres de polvo de 900 mg que contienen 25 mg de diclofenaco sódico, usando el equipo expuesto en la Tabla 1. La fabricación se realiza a temperatura controlada y humedad relativa de acuerdo con el siguiente proceso.

Preparación de la pre-mezcla

Tamizar todos los ingredientes necesarios para la producción del polvo, después pesar 1,375 kg de diclofenaco sódico, 0,605 kg de hidrogenocarbonato potásico, 38,390 kg de manitol (pearlitol SD 200), 4,070 kg de manitol 35, 2,200 kg de acesulfamo K, 0,825 kg de aroma de menta, 1,930 kg de aroma de anís y 0,11 kg de dibehenato de glicerilo. Cargar en la mezcladora: diclofenaco sódico, hidrogenocarbonato potásico, manitol 35, acesulfamo K, aroma de menta y aroma de anís. Mezclar durante 25 minutos.

Preparación de la mezcla

Transferir la premezcla a la mezcladora; añadir manitol SD 200 y dibehenato de glicerilo y mezclar durante 30 minutos.

EJEMPLO 11 -- COMPARACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS SOBRES DE DICLOFENACO K

Formulaciones de ensayo: Diclofenaco potásico 50 mg en polvo para solución oral (Ejemplo 4) Formulación de referencia: Diclofenaco potásico, 50 mg en comprimidos recubiertos con película, Cataflam de Novartis Pharma

Tabla 12. Formulación de ensayo en ayunas

Estadística	AUC(0-inf) (ng*h/ml)	AUC(0-t) (ng*h/ml)	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	Kel (l/h)	T _{1/2} (h)
N	32	33	33	33	32	32
Media geométrica	1201,001	1185,573	1505,296	0,264	0,54616	1,269
Media	1232,925	1216,609	1586,502	0,277	0,56938	1,322
DE	283,9458	277,7587	513,3048	0,1035	0,167653	0,3803
% de VC	23,03	22,83	32,35	37,32	29,45	28,76
Mediana	1177,67	1164,38	1528,20	0,25	0,5389	1,29
Mínimo	686,48	668,10	800,58	0,17	0,3442	0,74
Máximo	1912,34	1896,02	2800,55	0,67	0,9352	2,01

35

Tabla 13. Cataflam en ayunas

Estadística	AUC(0-inf) (ng*h/ml)	AUC(0-t) (ng*h/ml)	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	Kel (l/h)	T _{1/2} (h)
N	32	33	33	33	32	32
Media geométrica	1064,370	1045,187	1037,124	0,618	0,56098	1,236
Media	1097,185	1077,596	1146,649	0,788	0,58669	1,290
DE	275,9971	272,7532	450,9879	0,7524	0,182630	0,3808
% de VC	25,16	25,31	39,33	95,53	31,13	29,51
Mediana	1078,28	1059,80	1125,91	0,50	0,5843	1,19
Mínimo	537,38	524,43	197,17	0,25	0,3378	0,63
Máximo	1975,32	1959,12	1972,74	4,00	1,1013	2,05

EJEMPLO 12 -- 50 MG. COMPARACIÓN DE COMPRIMIDO DE DICLOFENACO-K (para referencia)

5 Formulaciones de ensayo:

T1: Diclofenaco potásico, 50 mg en comprimidos recubiertos con película, granulación en alcohol

T2: Diclofenaco potásico, 50 mg en comprimidos recubiertos con película, granulación seca

10 Formulación de referencia: Diclofenaco potásico, 50 mg en comprimidos recubiertos con película, Voltarene[®] Rapid de Novartis Pharma

Diseño del estudio: Dosis única, 3 vías, aleatorizado cruzado en 6 voluntarios sanos

15 Muestras de sangre extraídas: 0 (pre-dosis), 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 min, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 h. Ensayo: LC-MS-MS//LOQ 5 ng/ml

Tabla 14. Formulación de comprimidos de comparación

	T1, sal K, 50 mg, comprimidos	T2, sal K, 50 mg, comprimidos	Referencia, sal K, 50 mg, Voltaren [®] Rapid comprimidos
Descripción	Diclofenaco potásico, 50 mg en comprimidos recubiertos con película (por granulación en alcohol)	Diclofenaco potásico, 50 mg en comprimidos recubiertos con película (por compresión directa)	Diclofenaco potásico, 50 mg en comprimidos recubiertos con película
Principio activo	Diclofenaco potásico 50 mg	Diclofenaco potásico 50 mg	Diclofenaco potásico 50 mg
Excipientes	Bicarbonato potásico 22 mg Manitol 50 mg Almidón de maíz 25 mg Hidroxipropilmetilcelulosa 0,2 mg Laurilsulfato sódico 0,1 mg Polivinilpirrolidona 1 mg Glicolato de almidón sódico 2,5 mg Estearato de magnesio 4,5 mg Silicio aerosil FK 160 1 mg Revestimiento Opadry transparente (HPMC 2910 y polietilenglicol 400) 4 mg	Bicarbonato potásico 22 mg Manitol 400 119,9 mg Laurilsulfato sódico 0,1 mg Polivinilpirrolidona 6 mg Estearato de magnesio 2 mg Película de revestimiento Opadry transparente (HPMC 2910, polietilenglicol 400) 4 mg	Fosfato cálcico Sacarosa Almidón de maíz Talco Carboximetilcelulosa sódica Silicio anhidro coloidal Polivinilpirrolidona celulosa microcristalina Estearato de magnesio Polietilenglicol Dióxido de titanio (E171) Óxido de hierro rojo (E172)
Peso total	160,3 mg	204 mg	

Tabla 15. Farmacocinética de comprimidos de comparación

		Resultados de PK		
		Ensayo 1 (K, comprimidos 50 mg)	Ensayo 2 (K, comprimidos 50 mg)	Referencia (K, comprimidos 50 mg)
C _{máx}	Media	1873,30	1744,8	1307,0
	DE	553,80	572,3	558,4
	% de VC	29,5	32,8	42,7
	Mín	1228,9	1057,4	581,8
	Máx	2516,5	2468,9	1935,5

		Resultados de PK		
		Ensayo 1 (K, comprimidos 50 mg)	Ensayo 2 (K, comprimidos 50 mg)	Referencia (K, comprimidos 50 mg)
AUC	Media	1219	1237	1168
	DE	246	276	282
	% de VC	20,2	22,3	24,1
	Mín	874	848	913
	Máx	1615	1668	1642
t _{máx}	Media	0,31 h (18,6 min)	0,28 h (16,8 min)	0,68 h (40,8 min)
	DE	0,04	0,07	0,65
	% de VC	12,9	25,0	95,6
	Mín	0,25 h (15 min)	0,17 h (10,2 min)	0,25 h (15 min)
	Máx	0,33 h (19,8 min)	0,33 h (19,8 min)	2,00 h (120 min)

Se incluyen las siguientes realizaciones:

- 5 1) Un método para tratar la migraña asociada a fonofobia o fotofobia en un paciente humano, que comprende: a) proporcionar una formulación líquida que comprende 50 mg de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha formulación: i) se proporciona como una formulación en polvo y se disuelve o se suspende en agua inmediatamente antes de la administración, o como una formulación líquida que se ingiere con o sin una mezcla adicional; ii) opcionalmente consigue una C_{máx} de entre aproximadamente 1500 a
- 10 aproximadamente 2500 ng/ml; y iii) consigue un t_{máx} de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 25 minutos; y b) administrar por vía oral dicha formulación a un paciente que padece migraña asociada a fotofobia o fonofobia.
- 15 2) El método del párrafo 1, que comprende además diagnosticar dicho paciente que padece migraña como alguien que necesita el alivio sostenido de la migraña durante al menos 24 horas.
- 3) El método del párrafo 1, en el que dicha formulación líquida comprende aproximadamente 50 mg de diclofenaco potásico.
- 20 4) El método del párrafo 1, en el que dicha formulación consigue un t_{máx} de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 20 minutos.
- 25 5) Un método para tratar la migraña recurrente en un paciente humano que padece migraña que comprende: a) proporcionar una formulación líquida que comprende aproximadamente 50 mg de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha formulación: i) se proporciona como una formulación en polvo y se disuelve o se suspende en agua inmediatamente antes de la administración, o como una formulación líquida que se ingiere con o sin una mezcla adicional; ii) opcionalmente consigue una C_{máx} de entre aproximadamente 1500 a aproximadamente 2500 ng/ml; y iii) consigue un t_{máx} de entre aproximadamente 10 a
- 30 aproximadamente 25 minutos; y b) diagnosticar un paciente que padece migraña como alguien que necesita el alivio sostenido de la migraña durante al menos 24 horas; y c) administrar por vía oral dicha formulación a dicho paciente.
- 6) El método del párrafo 5, en el que dicho paciente padece dolor de cabeza y fotofobia o fonofobia, o ambas.
- 35 7) El método del párrafo 5, en el que dicha formulación líquida comprende aproximadamente 50 mg de diclofenaco potásico.
- 8) El método del párrafo 5, en el que dicha C_{máx} tiene una variabilidad inter-sujetos de menos de aproximadamente el 70 %.
- 40 9) El método del párrafo 5, en el que dicho t_{máx} tiene una variabilidad inter-sujetos de menos de aproximadamente el 70 %.
- 45 10) El método del párrafo 5, en el que dicha formulación consigue un t_{máx} de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 20 minutos.

- 11) Un método para tratar la migraña en un paciente humano que comprende: a) proporcionar una formulación líquida que comprende aproximadamente 50 mg de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha formulación: i) se proporciona como una formulación en polvo y se disuelve o se suspende en agua inmediatamente antes de la administración, o como una formulación líquida que se ingiere con o sin una mezcla adicional; ii) opcionalmente consigue una $C_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 1500 a aproximadamente 2500 ng/ml; y iii) consigue un $t_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 20 minutos; y b) administrar por vía oral dicha formulación a un paciente que padece migraña, en el que dicha migraña se define como una enfermedad que se manifiesta en una población de pacientes a través de ataques periódicos de dolor de cabeza, náuseas, fotofobia y fonofobia.
- 12) El método del párrafo 11, en el que dicho paciente padece dolor de cabeza y fotofobia o fonofobia, o ambas.
- 13) El método del párrafo 11, que comprende además diagnosticar dicho paciente que padece migraña como alguien que necesita el alivio sostenido de la migraña durante al menos 24 horas.
- 14) El método del párrafo 11, en el que dicha $C_{m\acute{a}x}$ tiene una variabilidad inter-sujetos de menos de aproximadamente el 70 %.
- 15) El método del párrafo 11, en el que dicho $t_{m\acute{a}x}$ tiene una variabilidad inter-sujetos de menos de aproximadamente el 70 %.
- 16) El método del párrafo 11, en el que dicha formulación líquida comprende aproximadamente 50 mg de diclofenaco sódico. 17) El método del párrafo 11, en el que dicha formulación consigue un $t_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 20 minutos.
- 17) Un método para tratar el dolor agudo en un paciente humano que requiere el alivio del dolor durante al menos ocho horas, que comprende: a) proporcionar una formulación oral que comprende aproximadamente 50 mg de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha formulación: i) consigue opcionalmente una $C_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 1400 a aproximadamente 2500 ng/ml; y ii) consigue un $t_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 35 minutos; y b) administrar por vía oral dicha formulación a un paciente que padece dolor agudo, no más de 3 veces en total en un período de 24 horas.
- 18) El método del párrafo 18, en el que dicha formulación consigue un $t_{m\acute{a}x}$ de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 30 minutos.
- 19) El método del párrafo 18, en el que dicho dolor agudo es dolor dental postoperatorio.
- 20) El método del párrafo 18, en el que dicha formulación líquida comprende aproximadamente 50 mg de diclofenaco potásico.
- 21) Una formulación farmacéutica que comprende manitol y diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma particulada y con una relación en peso de más de aproximadamente 1,5:1.
- 22) La formulación del párrafo 22, en un conjunto de dosis unitaria, en la que dicho conjunto comprende 900 mg de dicha formulación y dicha formulación comprende 50 o 25 o 12,5 mg de diclofenaco potásico.
- 23) La formulación del párrafo 22, en la que a) dicha formulación comprende manitol fino y diclofenaco potásico en una relación en peso de entre aproximadamente 1:2 a aproximadamente 5:1, y b) dicho manitol fino tiene un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 180 micrómetros.
- 24) La formulación del párrafo 22, en la que a) dicha formulación comprende manitol fino y diclofenaco potásico en una relación en peso de entre aproximadamente 1:2 a aproximadamente 5:1, y b) dicho manitol fino tiene un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 20 a aproximadamente 80 micrómetros.
- 25) La formulación del párrafo 22 que comprende: a) aproximadamente 50, 25 o 12,5 mg de diclofenaco potásico por 900 mg de dicha formulación; b) de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg de manitol fino por 900 mg de dicha formulación; y c) de aproximadamente 600 a aproximadamente 700 mg de manitol grueso por 900 mg de dicha formulación.
- 26) La formulación del párrafo 22, en la que dicha formulación comprende de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 90 % en peso de dicho manitol.
- 27) La formulación del párrafo 22, en la que dicha formulación está libre de azúcar.
- 28) La formulación del párrafo 22, en la que dicha formulación comprende dibehenato de glicerilo.

- 29) La formulación del párrafo 22, en la que dicha formulación comprende además un bicarbonato de metal alcalino en una relación en peso con respecto a dicho diclofenaco de más de aproximadamente 1:5.
- 5 30) La formulación del párrafo 22, en la que dicha formulación comprende además un bicarbonato de metal alcalino en una relación en peso con respecto a dicho diclofenaco de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1.
- 31) -32) La formulación del párrafo 22, en la que dicha formulación comprende menos del 1,5 % de agua.
- 10 32) La formulación del párrafo 22, en la que dicho diclofenaco está presente en un granulado.
- 33) La formulación del párrafo 22, en la que dicha formulación tiene un pH promedio de 7,5 al disolverse en 50 ml de agua.
- 15 34) La formulación del párrafo 22, en la que al menos el 75 % de dicha formulación se disuelve completamente en 50 ml de agua a 25 grados Celsius en agitación continua durante cinco minutos.
- 35) Un método para fabricar una formulación en polvo granulado húmedo de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende: a) granular en húmedo en etanol una mezcla de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una primera porción de manitol grueso y un bicarbonato para formar un granulado húmedo; y b) mezclar dicho granulado húmedo con una segunda porción de manitol grueso y manitol fino.
- 20 36) El método del párrafo 36, que comprende además mezclar dicho granulado húmedo con dibehenato de glicerilo.
- 25 37) El método del párrafo 36, en el que dicho granulado húmedo comprende: a) de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 partes en peso de diclofenaco potásico; b) de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 partes en peso de manitol grueso; y c) de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 partes en peso de bicarbonato potásico.
- 30 38) El método del párrafo 36, en el que de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 partes en peso de granulado húmedo se mezclan con: a) de aproximadamente 100 a aproximadamente 160 partes en peso de manitol grueso; b) de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 partes en peso de manitol fino; y c) de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,7 partes en peso de dibehenato de glicerilo.
- 35 39) El método del párrafo 36, en el que dicha formulación comprende: a) manitol fino y diclofenaco potásico a una relación en peso de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 5:1, b) manitol grueso y diclofenaco potásico a una relación en peso de entre aproximadamente 2:1 a aproximadamente 40:1, en el que: i) dicho diluyente fino tiene un tamaño de partícula medio de entre aproximadamente 10 a aproximadamente
- 40 40) 180 micrómetros, ii) dicho diluyente grueso tiene un tamaño de partícula medio de entre aproximadamente 85 a aproximadamente 250 micrómetros y iii) dicho diluyente grueso tiene un tamaño de partícula medio mayor que el tamaño de partícula medio de dicho diluyente fino.
- 45 41) El método del párrafo 36, en el que: a) dicho manitol comprende manitol fino y manitol grueso en una relación en peso de entre aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:20; b) dicho manitol fino tiene la siguiente distribución del tamaño de partícula: i) 250 [mu]m: no más del 5 % ii) 100 [mu]m: no más del 25 % iii) 20 [mu]m: no menos del 55 % c) dicho diluyente grueso tiene la siguiente distribución del tamaño de partícula: i) 315 [mu]m: no más del 10 % ii) > 75 [mu]m: no menos del 90 %.
- 50 42) Un método para fabricar una formulación de polvo granulado húmedo de diclofenaco que comprende: (a) granular en húmedo una mezcla de diclofenaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una primera porción de manitol y opcionalmente un bicarbonato para formar un granulado húmedo; y (b) mezclar dicho granulado húmedo con una segunda porción de manitol, en el que la relación en peso de manitol y diclofenaco en dicha formulación final es mayor de aproximadamente 1,5:1.
- 55 43) Un método para fabricar una composición particulada fluida de diclofenaco que comprende: (a) mezclar diclofenaco no granulado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un particulado de manitol fino para formar una primera mezcla; y (b) mezclar dicha primera mezcla con un particulado de manitol grueso para formar una segunda mezcla, en el que: a) dicho manitol fino y dicho diclofenaco están presentes en dicha composición en una relación en peso de entre aproximadamente 1:2 a aproximadamente 5:1 y b) dicho manitol grueso y dicho diclofenaco están presentes en dicha composición en una relación en peso de entre aproximadamente 2:1 a aproximadamente 40:1.
- 60 65

- 44) El método del párrafo 43, en el que la segunda mezcla se obtiene añadiendo la primera mezcla a un volumen predefinido del diluyente grueso, que ha sido cargado previamente en una máquina mezcladora.
- 5 45) El método del párrafo 43 que comprende además: a) mezclar dicha segunda mezcla con un bicarbonato de metal alcalino para formar una tercera mezcla seca; b) mezclar dicha tercera mezcla con un diluyente grueso para formar una cuarta mezcla; c) mezclar dicho diluyente grueso con un lubricante para formar una quinta mezcla; y d) mezclar dichas cuarta y quinta mezclas.
- 10 46) Un método para fabricar una solución de diclofenaco que comprende una concentración de diclofenaco de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/ml, que comprende: a) disolver diclofenaco en alcohol etílico para formar una solución, b) mezclar dicha solución con glicerol para formar una segunda solución y c) mezclar dicha segunda solución con agua para formar una tercera solución.
- 15 47) El método del párrafo 46 que comprende además: a) preparar una cuarta solución disolviendo bicarbonato de potasio en agua y b) mezclar dichas tercera y cuarta soluciones para proporcionar una solución final.
- 20 48) El método del párrafo 46, en el que dicha solución de diclofenaco comprende de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 45 % en peso de agua, de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 35 % en peso de alcohol etílico y de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 25 % en peso de glicerol.
- 49) El método del párrafo 46, en el que dicha solución comprende 12,5, 25 o 50 mg de diclofenaco por ml de solución.
- 25 50) El método del párrafo 46, en el que dicha solución tiene un pH de entre aproximadamente 8,5 a aproximadamente 9,5.

REIVINDICACIONES

1. Formulación líquida para administración oral que comprende 50 mg de diclofenaco potásico y un agente tamponante seleccionado entre carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, en la que la relación en peso del agente tamponante con respecto a diclofenaco está en un intervalo de 1:5 a 5:1, para su uso como un medicamento para seres humanos para tratar la migraña asociada a la fotofobia y la fonofobia.
2. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicha migraña recurrente se define como migraña que reaparece en el plazo de 24 horas después del tratamiento inicial con dicho medicamento.
3. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicha formulación: se obtiene disolviendo o suspendiendo en agua una formulación en polvo inmediatamente antes de su administración, o es una formulación líquida que se ingiere con o sin mezclado adicional.

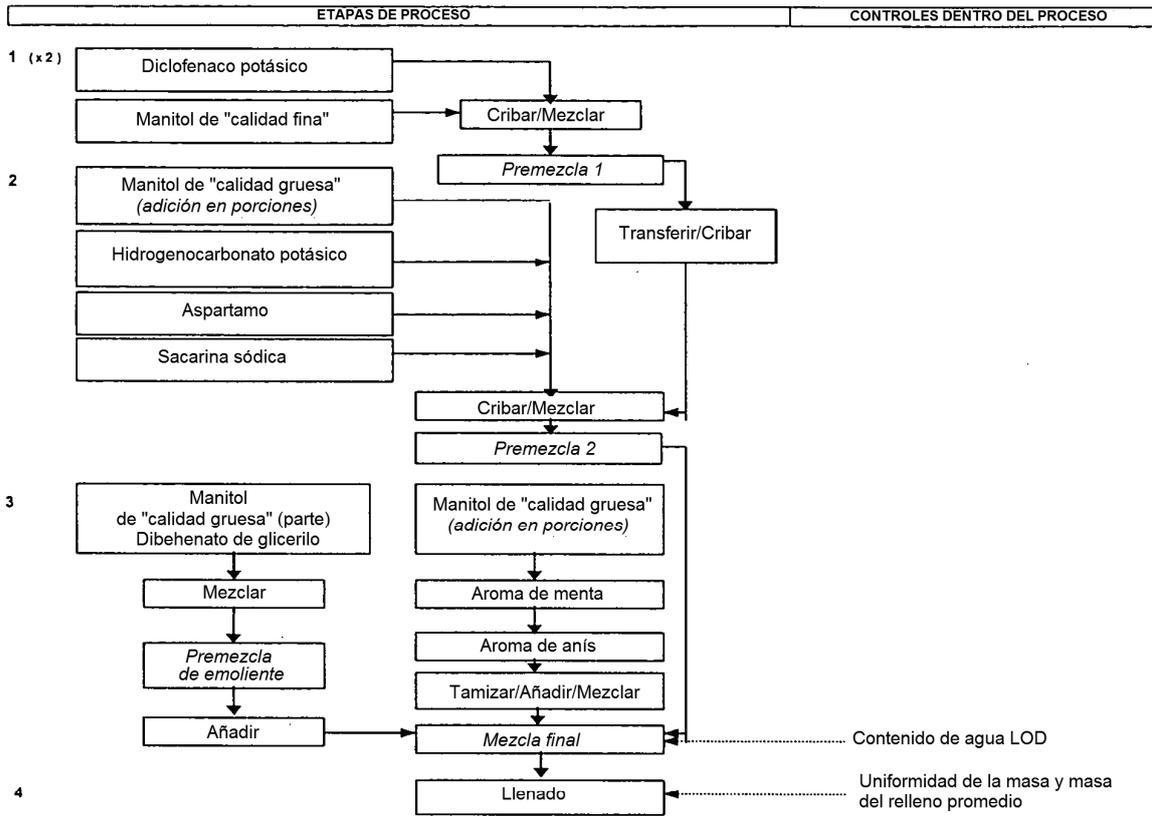


FIG 1

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 6586458 B [0007] • WO 9744023 A, Reiner [0008] [0042] [0044]

10

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- REINER et al. Increased absorption rate of diclofenac from fast acting formulations containing its potassium salt. *Arzneim.Forsch./ Drug Res.*, 2001, vol. 51, 885-890 [0002]
- 15 • Diclofenac. MARTINDALE. Reynolds, The Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press, 2000, 31-33 [0003]
- DEL BENE et al. Intramuscular treatment of migraine attacks using diclofenac sodium: a cross-over trial. *J. Int. Med. Res.*, 1987, 1544-8 [0003]
- DEL BENE et al. Migraine attack treatment with diclofenac sodium. *Cephalalgia*, 1985, vol. 5, 144-5 [0003]
- 20 • MASSIOU et al. Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double blind study versus placebo. *Cephalalgia*, 1991, vol. 1, 59-63 [0003]
- DAHLÖF et al. Diclofenac-K (50 and 100 mg.) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*, 1993, vol. 13, 117-123 [0005]
- 25 • The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group, Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia*, 1999, vol. 19, 232-40 [0005]