

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 019**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2012 PCT/EP2012/061468**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013 WO13010737**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2012 E 12733619 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2734196**

54 Título: **Parche que contiene diclofenaco y tiocolchicósido**

30 Prioridad:

20.07.2011 IT MI20111355

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

20.03.2018

73 Titular/es:

**EPIFARMA SRL (100.0%)
Via San Rocco 6
85033 Episcopia (PZ), IT**

72 Inventor/es:

IRIANNI, GIUSEPPE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 660 019 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

Parche que contiene diclofenaco y tiocolchicósido

5 La presente invención se refiere a un parche para la liberación transdérmica de diclofenaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular sal de dietilamina y tiocolchicósido.

Antecedentes de la invención

10 Se conocen numerosas formulaciones transdérmicas en forma de parches adhesivos capaces de liberar ingredientes activos de diversos tipos. Esta vía de administración está particularmente indicada para fármacos antiinflamatorios no esteroideos, especialmente cuando se requieren tratamientos a largo plazo que se ubican en áreas específicas del cuerpo. La administración transdérmica reduce el riesgo de los efectos secundarios, especialmente a nivel gastrointestinal, que a veces se encuentran con estos medicamentos.

15 El diclofenaco (ácido 2-(2-[2,6-diclorofenilamino]fenil)acético) es uno de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos que se usa más ampliamente debido a su marcada actividad farmacológica.

20 Se conocen numerosas formulaciones de diclofenaco para aplicación tópica, en las cuales éste está presente como sal de sodio, sal de potasio, sal de dietilamina y sal de hidroxietilpirrolidina en forma de gel, parche o pulverizador.

Las formulaciones transdérmicas de diclofenaco, en particular de su sal de sodio, se describen, por ejemplo, en los documentos EP 524582, EP 582727, US 6193996, EP 209975, JP 6056660, WO 99/03461, US 4999379 y EP 965626.

25 Algunas de las formulaciones se han desarrollado y están disponibles en el mercado. Ejemplos de dichas formaciones son un gel de 60 g al 1 % con una dosis recomendada de 2-4 g 3-4 veces al día para el tratamiento local del dolor reumático o traumático y la inflamación de las articulaciones, músculos, tendones y ligamentos, y un parche (FLECTOR TISSUGEL o DICLOREUM TISSUGEL) que contiene 180 mg de diclofenaco de sal de hidroxietilpirrolidina que se administra dos veces al día para el tratamiento de trastornos periarticulares/tendinosos inflamatorios reumatológicos, ya sean aislados o que han ocurrido en el curso de trastornos sistémicos, o para el tratamiento de trastornos reumatológicos inflamatorios articulares.

35 El tiocolchicósido, que también se conoce como 3-demetil-tiocolchicina glucósido, es un glucósido extraído de las semillas de *Colchicum autumnale*, que posee una acción relajante muscular, antiinflamatoria, analgésica y anestésica. Ejemplos de formulaciones disponibles de tiocolchicósido son 30 g de cremas y ungüentos al 0.25 % que contienen 250 mg de ingrediente activo por 100 g de crema, o 75 mg por tubo, que se comercializan bajo el nombre de MUSCORIL. La dosis indicada es de 2-3 aplicaciones al día para el tratamiento del dolor lumbociático agudo y crónico, la neuralgia cervicobraquial, la tortícolis refractaria y los síndromes de dolor postraumático y postoperatorio.

40 En Minerva Anestesiologica, octubre de 1991, páginas 1084-1085, se describe una combinación de diclofenaco sódico y tiocolchicósido en forma de una solución inyectable.

45 Las composiciones farmacéuticas en forma sólida que contienen una sal de diclofenaco y tiocolchicósido se describen en el documento EP 0 837 684 B1. Ejemplos de las composiciones descritas son tabletas, cápsulas, geles tópicos y supositorios, en donde el diclofenaco está presente como sal de sodio. Las composiciones son adecuadas para la liberación inmediata o controlada de los ingredientes activos que contienen.

Descripción de la invención

50 Ahora se ha descubierto que la aplicación de un parche que contiene diclofenaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y tiocolchicósido, permite explotar óptimamente la sinergia entre los dos ingredientes y conduce a una mayor actividad terapéutica en dosis más bajas que las que se pueden obtener al administrar los dos ingredientes activos por separado o combinados en otras formas de administración tópica.

55 El objeto de la presente invención es, por lo tanto, un parche que contiene, disperso en una matriz adhesiva, diclofenaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cantidades que varían de 1 a 15 % en peso de la matriz adhesiva seca total, tiocolchicósido, en cantidades que varían de 0.1 a 5 % en peso de la matriz adhesiva total, y excipientes adecuados para uso farmacéutico. En una modalidad preferida de la invención, el parche contiene diclofenaco en forma de sal con dietilamina. El parche puede consistir en una película hecha de plástico u otro material sobre el que se distribuye la matriz adhesiva que contiene diclofenaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiocolchicósido y excipientes adecuados para uso farmacéutico y una capa protectora.

60 En una modalidad preferida de la invención, la matriz adhesiva comprende:

65 - un copolímero de ácido acrílico o metacrílico o sus ésteres (componente A)

- un copolímero catiónico que se obtiene por copolimerización de etilmetacrilato de dimetilamina y ésteres neutros de ácido metacrílico, tales como ésteres de metilo, etilo y butilo (componente B);
- un copolímero catiónico que se obtiene por copolimerización de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y etil-metacrilato de trimetilamonio (componente C).

5

Los copolímeros del ácido acrílico o metacrílico y sus ésteres (componente A) comprenden poli(ácido 2-etil-hexil acrilato-co-acrílico), poli(ácido 2-hidroxi etil acrilato-co-acrílico-co-metil acrilato), poli(ácido 2-etil-hexil acrilato-co-acrílico-co-acrilato de metilo) y poli(ácido 2-etil-hexil acrilato-co-acrílico-co-acrilato de butilo-co-acetato de vinilo).

10

Dichos copolímeros están disponibles en el mercado con los siguientes nombres: Duro-tak® (Henkel), MG-0607® (Dow Corning), Gelva® (productos químicos UCB) y Luvimer® (BASF).

15

Otros ejemplos de copolímeros de ácido acrílico o metacrílico adecuados para los propósitos de la invención se describen en Satas, "Acrylic Adhesives", Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2ª ed., Págs. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, Nueva York (1989).

20

El componente B es preferentemente el copolímero catiónico que se obtiene por copolimerización de metacrilato de dimetilaminoetil, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo. Dicho copolímero está disponible en el mercado, un ejemplo de lo cual es el poli (metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metacrilato de metilo) copolímero 1:2:1 con número de registro CAS 24938-16-7, que se comercializa bajo las marcas "Eudragit E 100" y "Eudragit E12.5".

Los componentes A y B están presentes en la matriz adhesiva en proporciones variables, y la cantidad total de los dos componentes cae en el intervalo de 50 a 90 % del peso de la matriz adhesiva seca.

25

El componente C típicamente puede constituir de 0.1 a 10 %, preferentemente de 0.1 a 5 %, en peso de la matriz adhesiva total. Dicho copolímero está disponible en el mercado, un ejemplo de lo cual es el copolímero de poli (acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-(2-trimetilamonioetil) metacrilato de cloro) copolímero 1:2:0.2 con número de registro CAS 33434-24-1, que se comercializa bajo la marca "Eudragit RL100" o "Eudragit RL PO" (copolímero de metacrilato de amonio).

30

El diclofenaco está presente preferentemente en la matriz adhesiva como sal de sodio, potasio, calcio, amonio, etilamina, dietilamina o N-(2-dietilamino) pirrolidina. Se prefiere particularmente la sal con dietilamina.

El diclofenaco o su sal están presentes preferentemente en la matriz adhesiva en cantidades que varían entre 5 y 10 %, en peso de la matriz adhesiva total.

35

El tiocolchicósido está presente en la composición en cantidades que varían entre el 0.1 y 5 % en peso de la matriz adhesiva total.

40

En una modalidad preferida de la invención, la matriz adhesiva contiene la sal dietilamina de diclofenaco en una cantidad que varía entre 5 y 10 %, y tiocolchicósido en una cantidad que varía entre 0.1 y 1 % en peso de la matriz adhesiva total.

La matriz adhesiva también puede contener excipientes tales como estabilizantes, solubilizantes o sustancias diseñadas para modificar la velocidad liberación o aumentar la absorción transdérmica de los ingredientes activos que contiene.

45

Las matrices adhesivas presentes en el parche de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por solubilización del componente B en un solvente orgánico adecuado y luego añadir diclofenaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y agua.

50

Después de la solubilización, se añaden bajo agitador el componente A y el componente C con tiocolchicósido y cualquier otro excipiente que se use.

La mezcla así obtenida se extiende en un medio adecuado, tal como una película plástica o papel de silicona. Luego la mezcla en el medio se seca en estufa con ventilación forzada a temperaturas entre 40 °C y 120 °C, preferentemente a 80 °C durante 20 min.

55

Después del secado, la matriz adhesiva se une a una capa protectora adecuada, tal como una película de polipropileno o una película hecha de tela o de tela sintética no tejida. El material se corta para formar parches que luego se empaquetan en bolsitas impermeables a gases y a líquidos.

60

Una descripción adicional de la invención es, por lo tanto, un parche como se definió anteriormente, que también incluye una película plástica sobre la cual se distribuye la matriz adhesiva y una capa protectora.

65

Las composiciones cuantitativas de cuatro matrices adhesivas que se prefieren particularmente de acuerdo con la invención, expresadas como porcentajes en peso del producto seco, se muestran más abajo a manera de ejemplo (Tablas 1-4).

ES 2 660 019 T3

Tabla 1

	Ingredientes	% p/p
5	Diclofenaco de sal de dietilamina	8,13
	Tiocolchicósido	0,50
	Durotak 87-2852 (componente A)	57,77
10	Eudragit E100 (componente B)	7,00
	EuRL (componente C)	1,60
	Estearato de PEG-12	15,00
15	Oleato de sorbitano	5,00
	Propilenglicol	5,00

Tabla 2

	Ingredientes	% p/p
20	Diclofenaco de sal de dietilamina	8,13
	Tiocolchicósido	0,50
25	Durotak 87-2852 (componente A)	57,77
	Eudragit E100 (componente B)	7,00
	EuRL (componente C)	1,60
30	Estearato de PEG-12	16,50
	Oleato de sorbitano	5,50
	Miristato de isopropilo	3,00

Tabla 3

	Ingredientes	% p/p
40	Diclofenaco de sal de dietilamina	13,94
	Tiocolchicósido	1,00
	Durotak 87-2852 (componente A)	48,41
	Eudragit E100 (componente B)	11,00
45	EuRL (componente C)	2,60
	Dilaurato de Peg400	13,05
	Oleato de sorbitano	5,00
50	Alcohol láurico	5,00

Tabla 4

	Ingredientes	% p/p
55	Diclofenaco de sal de dietilamina	14,78
	Tiocolchicósido	2,00
	Durotak 87-2852 (componente A)	51,48
60	Eudragit E100 (componente B)	12,87
	EuRL (componente C)	4,72
	Monooleato de PEG400	8,55
65	Span80	4,37
	Ácido oléico	1,23

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso del parche descrito aquí para el tratamiento local del dolor reumático o traumático y la inflamación de las articulaciones, músculos, tendones y ligamentos, en particular para el tratamiento de los trastornos reumatológicos inflamatorios articulares y extraarticulares, dolor lumbociático agudo y crónico, neuralgia cervical, tortícolis y síndromes de dolor postraumático y postoperatorio.

5

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle.

Ejemplo - Estudio comparativo

10

Se combinaron Diclofenaco dietilamonio y tiocolchicósido en una sola formulación, y la dosis de los dos ingredientes activos se seleccionó sobre la base de ensayos experimentales de permeabilidad de la piel *in vitro* mediante el uso de células de difusión de Franz. En estos experimentos de difusión, se seleccionaron como referencia un parche de diclofenaco sódico (que contiene 140 mg), ya comercializado y de eficacia comprobada, y un producto semisólido de tiocolchicósido que contiene 0.25 % del ingrediente activo. Se realizaron pruebas *in vitro* de permeabilidad de la piel, con la aplicación de un parche de muestra como fase donante que contiene diclofenaco de sodio (1 mg/cm²) con un área de 1.77 cm² y 100 mg de producto semisólido que contiene tiocolchicósido en la misma superficie.

15

20

Se obtuvieron flujos de diclofenaco y tiocolchicósido comparables a los obtenidos a partir de los productos comerciales de referencia, con la incorporación de 7 % y 0.5 % de los respectivos ingredientes activos en el parche. Entre los diversos promotores de absorción, el miristato de isopropilo al 3 % (formulación A) y el propilenglicol al 5 % (formulación B) resultaron particularmente adecuados.

25

Las Figuras 1 y 2 contienen gráficos de difusión de la piel humana para las dos formulaciones seleccionadas en estudio y los productos de referencia, con los flujos correspondientes.

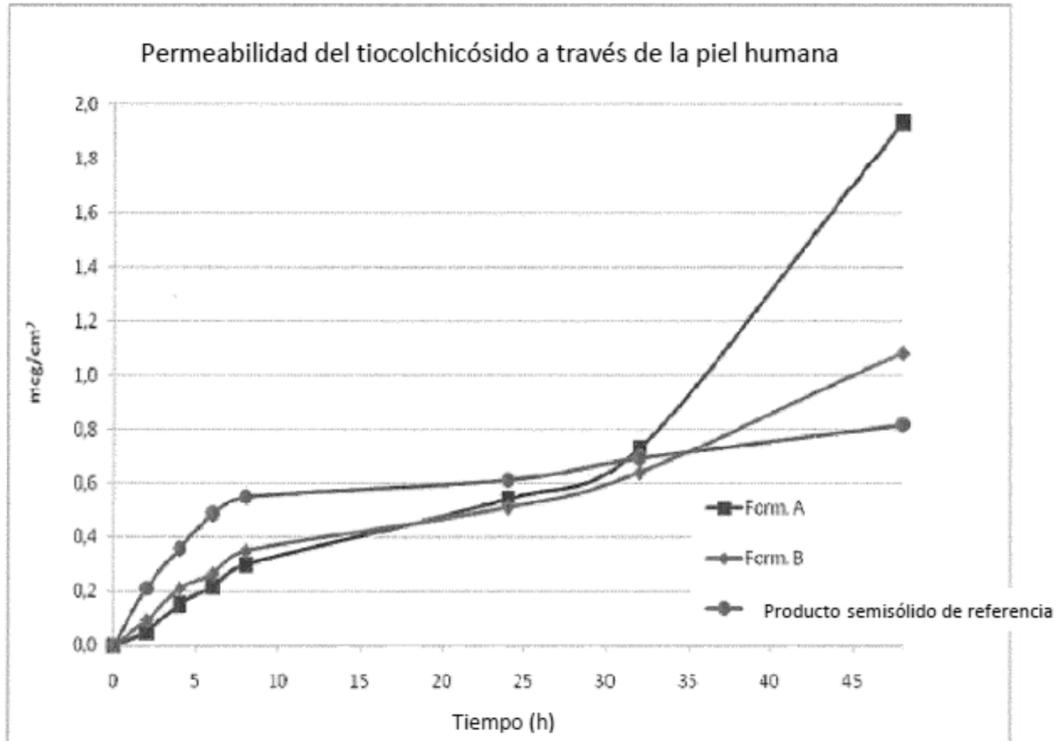
25

Con base en los resultados obtenidos, los flujos de tiocolchicósido y diclofenaco que se obtienen a partir de las formulaciones A y B pueden considerarse comparables a los que se obtienen a partir de los productos de referencia.

Reivindicaciones

1. Parche que contiene, disperso en una matriz adhesiva:
 - 5 - diclofenaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cantidades que varían de 1 a 15 % en peso de la matriz adhesiva seca total,
 - tiocolchicósido en cantidades que varían de 0.1 a 5 % en peso de la matriz adhesiva total, y
 - excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 2. Parche de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la matriz adhesiva comprende:
 - 15 - un copolímero de ácido acrílico o metacrílico o sus ésteres (componente A)
 - un copolímero catiónico que se obtiene por copolimerización de dimetilaminoetil-metacrilato y ésteres neutros de ácido metacrílico (componente B)
 - 20 - un copolímero catiónico que se obtiene por copolimerización de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y metil metacrilato (trimetilamonio) (componente C).
3. Parche de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dichos ésteres neutros de ácido metacrílico son ésteres de metilo, etilo y butilo.
- 20 4. Parche de acuerdo con las reivindicaciones 2-3, en donde la cantidad total de componentes A y B en la matriz adhesiva varía de 50 a 90 % del peso total de la matriz adhesiva seca.
- 25 5. Parche de acuerdo con las reivindicaciones 2-4, en donde el componente C está presente en cantidades que varían de 0.1 a 10 % del peso total de la matriz adhesiva seca.
6. Parche de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el diclofenaco está en forma de sal de dietilamina.
- 30 7. Parche de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en donde el diclofenaco está presente como sal de dietilamina en cantidades que varían de 5 a 10 % y el tiocolchicósido está presente en cantidades que varían de 0.1 a 1 %, en donde dichos porcentajes se refieren al peso de la matriz adhesiva seca.
8. Parche de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en donde la matriz adhesiva también contiene estabilizantes, solubilizantes, modificadores de la liberación o potenciadores de la absorción transdérmica.
- 35 9. Parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para usar en el tratamiento local del dolor de articulaciones, músculos, tendones o ligamentos y en la inflamación de origen reumático o traumático.
- 40 10. Parche de acuerdo con la reivindicación 9, para usar en el tratamiento local de trastornos inflamatorios reumáticos articulares y extraarticulares, dolor lumbociático agudo y crónico, neuralgia cervical, tortícolis y síndromes de dolor postraumático y posquirúrgico.

FIGURA 1



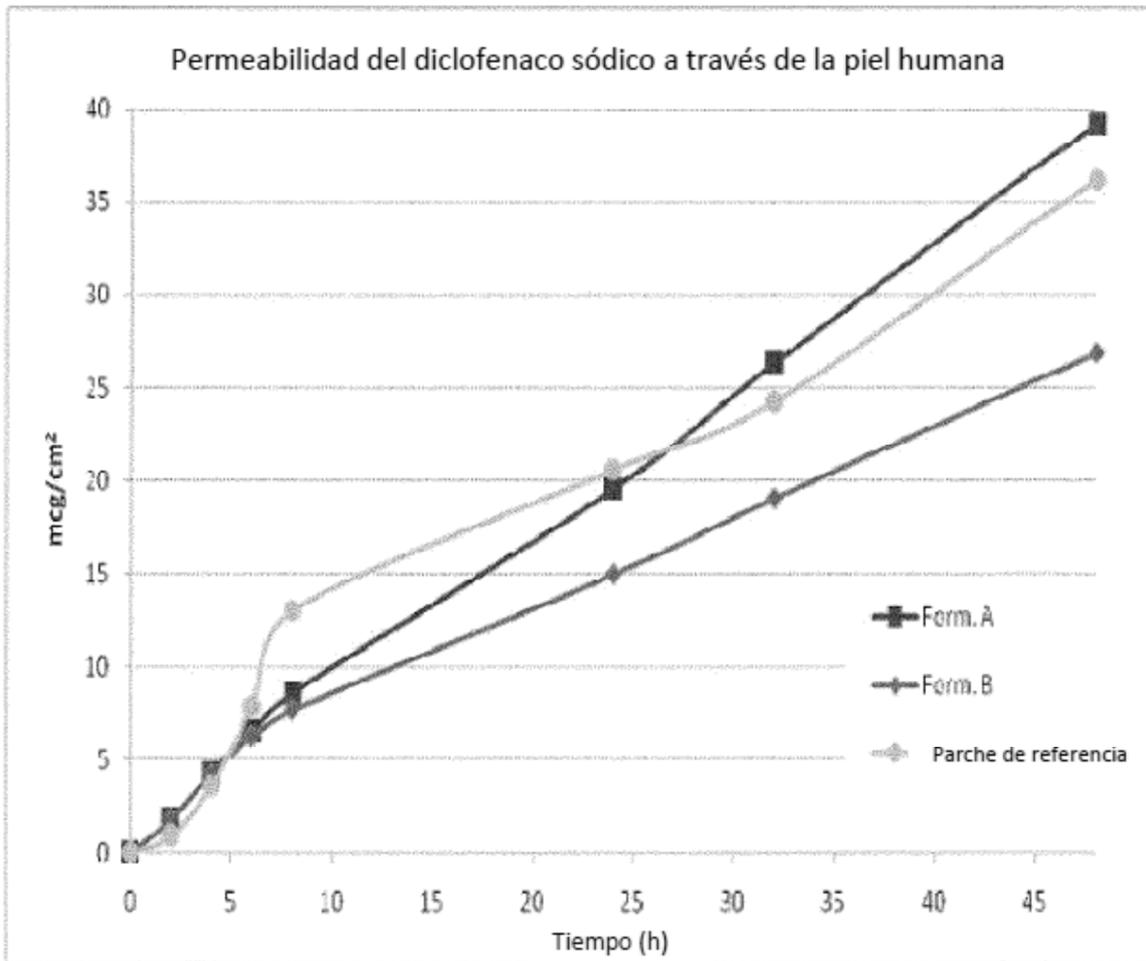
Flujos de tiocolchicósido:

Formulación A: $0.03 \mu\text{g cm}^2/\text{h}$

Formulación B: $0.01 \mu\text{g cm}^2/\text{h}$

Producto semisólido de referencia: $0.01 \mu\text{g cm}^2/\text{h}$

FIGURA 2



Flujos de diclofenaco:

Formulación A: $1.09 \mu\text{g cm}^2/\text{h}$

Formulación B: $0.46 \mu\text{g cm}^2/\text{h}$

Parche de referencia: $0.73 \mu\text{g cm}^2/\text{h}$