



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

10-1093

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO UNA SOLUCION TOPICA NO ACUOSA
NOVEDOSA DE DICLOFENACO Y EL PROCEO
PARA PREPARAR LA MISMA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE TROICA PHARMACEUTICALS LTD.

DOMICILIO AHMEDABAD 380054, GUTARAT, INDIA

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDOÑEZ

22. BOGOTÁ, D.C., Enero 6, 2010

(FORMA P-10)

Com. Título
PN- 08-01- 2010

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001093- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 16:44:38
Tra: 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 75

ión

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo I.	☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD.	IDENTIFICACION	
	Dirección: Commerce House 1, Satya Marg, Bodakdev, Ahmedabad 380054, Gujarat, India	C.C. ☐	NIT ☐
	Nacionalidad o Domicilio: India	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: India	Cual _____	
	Teléfono: _____ Fax: _____	Número _____	
	E-Mail _____		
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	IDENTIFICACION	
	Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: 6341500 Fax: 3762211	C.E. ☐	Otro ☐
	E-Mail: office.bogota@bakernet.com	Cual _____	
		Número 79.143.366 Usaquén TP 20281	
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Ketan R. Patel		
	Dirección: Troika Oharmaceuticals Ltd. Commerce House 1, Satya Marg, Bodakdev, Ahmedabad 380 054, Gujarat, India		
	Nacionalidad o Domicilio: India		

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IN2008/000363	Fecha 09-06-2008
Publicación Internacional No. WO 2009/047785	Fecha 16-04-2009

⑥ Título (54) UNA SOLUCIÓN TÓPICA NO ACUOSA NOVEDOSA DE DICLOFENACO Y EL PROCESO PARA PREPARAR LA MISMA

⑦ Clasificación Internacional (51) A61K 9/08, A61K 31/196

⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	IN ☐	08-06-2007	1092/MUM/2007
SI ☒ NO ☐			

⑨ Comprobante de pago No. En Hoja anexa Fecha Enero 06, 2009

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11 FIGURA CARATERISTICA

12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.145.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

2

TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD.
P2009/000271

RELACIÓN DE RECIBOS A LA SIC.

09-80,274

09-88,810

09-88,811

09-88,710

09-80,466

09-80,485

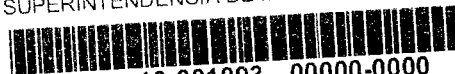
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 80,274

FECHA : OCTUBRE 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001093-00000-0000

Fecha: 2010-01-06 16:44:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	121953904	26/10/2009	54,821,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	8,000.00
TOTAL :			\$ 8,000.00

SON: OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

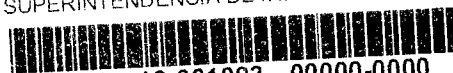
12009/016

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 88,810
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001093- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 16:44:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
		13 NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	273,000.00
		TOTAL :	273,000.00

SON: DOSCIENTOS SETENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

2009/016

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 88,811
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001093- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 16:44:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
		13 NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	273,000.00
		TOTAL :	\$ 273,000.00

SON: DOSCIENTOS SETENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2009/016

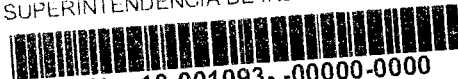
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 88,710

FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001093- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 16:44:38

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 75

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	6,000.00
		TOTAL :	\$ 6,000.00

SON: SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2009/015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,466

FECHA : OCTUBRE 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001093- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 16:44:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	121953904	26/10/2009	34,821,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	25,000.00
54		INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
TOTAL :			\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2009/015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,485

FECHA : OCTUBRE 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001093- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 16:44:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	121953904	26/10/2009	54,821,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	151,000.00
TOTAL :			\$ 151,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

A61K 9/08, A61K 31/196

(22) Fecha de solicitud:

(71) Solicitante(s)

TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es) Ketan R. Patel

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
1092/MUM/2007

(32)

Fecha
08-06-2007

(33)

País
IN

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-01-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 09-06-2008
No. de solicitud PCT/IN2008/000363

(87) Publicación internacional:

Fecha: 16-04-2009

No. Publicación: WO 2009/047785

(54) Título: UNA SOLUCIÓN TÓPICA NO ACUOSA NOVEDOSA DE DICLOFENACO Y EL PROCESO PARA PREPARAR LA MISMA



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION _____ PCT X MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(51) Clasificación Internacional : A61K 9/08, A61K 31/196			
(71) Solicitante(s) TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD.			
(72) Inventor(es) Ketan R. Patel			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 1092/MUM/2007		(32) Fecha 08-06-2007
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-01-2010		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 16-04-2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 09-06-2008		No. Publicación : WO 2009/047785	
No. de solicitud PCT/IN2008/000363			
(54) Título:			
UNA SOLUCIÓN TÓPICA NO ACUOSA NOVEDOSA DE DICLOFENACO Y EL PROCESO PARA PREPARAR LA MISMA			
(57) Resumen: Se describe una composición de solución tópica no acuosa novedosa de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco. La composición de solución tópica no acuosa comprende la cantidad terapéuticamente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco, solubilizante, mejorador de la penetración y disolvente, y opcionalmente un humectante, contrairritantes, mejorador adicional de la penetración y anti-oxidantes y un proceso para preparar la misma.			
CONTINUA AL RESPALDO ...			

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 9/08, A61K 31/196	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD.	
(30) Prioridad	(31) No. 1092/MUM/2007	32) Fecha 08-06-2007	(33) País IN
		(72) Inventor(es) Ketan R. Patel	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 08-01-2010		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16-04-2009
	Fecha de presentación de la solicitud: 09-06-2008		N° publicación: WO 2009/047785
	No. de solicitud PCT/IN2008/000363		
(54) Titulo: UNA SOLUCIÓN TÓPICA NO ACUOSA NOVEDOSA DE DICLOFENACO Y EL PROCESO PARA PREPARAR LA MISMA			

Reivindicación(es):

1. Una composición novedosa de la solución tópica no acuosa que comprende:
- una cantidad efectiva de sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco;
- aproximadamente 10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante;
- un disolvente seleccionado de propilenglicol, glicofurol o su mezcla; y
- opcionalmente un humectante, y un mejorador de la penetración adicional.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/IN2008/000363

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MANISHA, Singh, Nair
M/s Lex Orbis (Intellectual Property Practice)
709/710 Tolstoy House
15-17 Tolstoy Marg
New Delhi 110 001
INDE

Date of mailing (day/month/year)

20 November 2009 (20.11.2009)

Applicant's or agent's file reference

1401WO031

International application No.

PCT/IN2008/000363

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

09 June 2008 (09.06.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

PATEL, Ketan, R.
Troikaa Pharmaceuticals Ltd.
Commerce House 1
Matya Marg, Bodakdev
Ahmedabad 380 054
Gujarat
India

State of Nationality

IN

State of Residence

IN

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

PATEL, Ketan, R.
Troikaa Pharmaceuticals Ltd.
Commerce House 1
Satya Marg, Bodakdev
Ahmedabad 380 054
Gujarat
India

State of Nationality

IN

State of Residence

IN

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Birchen Mireille

Facsimile No. +41 22 338 87 40

e-mail pt01.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 01

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 April 2009 (16.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/047785 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/196 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IN2008/000363

(22) International Filing Date: 9 June 2008 (09.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

1092/MUM/2007 8 June 2007 (08.06.2007) IN

(71) Applicant and

(72) Inventor: PATEL, Ketan, R. [IN/IN]; Troikaa Pharmaceuticals Ltd., Commerce House 1, Matya Marg, Bodakdev, Ahmedabad 380 054, Gujarat (IN).

(74) Agent: MANISHA, Singh, Nair; M/s Lex Orbis (Intellectual Property Practice), 709/710 Tolstoy House, 15-17 Tolstoy Marg, New Delhi 110 001 (IN).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report: 2 July 2009

(54) Title: A NON-AQUEOUS TOPICAL SOLUTION OF DICLOFENAC AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME

(57) Abstract: A non-aqueous topical solution composition of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac is disclosed. The non-aqueous topical solution composition comprises therapeutically effective amount of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac, solublizer, penetration enhancer and solvent, and optionally a humectant, counter irritant, additional penetration enhancer and anti-oxidants and a process for preparing the same.

WO 2009/047785 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IN2008/000363

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/08 A61K31/196

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/016766 A (NUVO RES INC [CA]; SINGH JAGAT [CA]) 15 February 2007 (2007-02-15)	1, 2, 4, 5,
Y	table 1	8-17
Y	----- PARSAEE SIAMAK ET AL: "In-vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS (KIDLINGTON), vol. 241, no. 1, 8 July 2002 (2002-07-08), pages 185-190, XP002523685 ISSN: 0378-5173 page 186, paragraph 2.3.1 page 189, paragraph 4 page 188, column 2, paragraph 2 ----- -/--	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 April 2009

Date of mailing of the international search report

28/04/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sindel, Ulrike

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IN2008/000363

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/101557 A1 (GIBSON JOHN W [US] ET AL) 27 May 2004 (2004-05-27) example H claims 50-55	1-17
A	US 2003/082226 A1 (SAMOUR CARLOS M [US] ET AL) 1 May 2003 (2003-05-01) claims 1-5	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IN2008/000363

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007016766 A	15-02-2007	CA 2617934 A1 EP 1909772 A1 US 2008319092 A1	15-02-2007 16-04-2008 25-12-2008
US 2004101557 A1	27-05-2004	US 2006210599 A1 US 7053209 B1	21-09-2006 30-05-2006
US 2003082226 A1	01-05-2003	NONE	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 April 2009 (16.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/047785 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IN2008/000363

(22) International Filing Date: 9 June 2008 (09.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1092/MUM/2007 8 June 2007 (08.06.2007) IN

(71) Applicant and

(72) Inventor: PATEL, Ketan, R. [IN/IN]; Troikaa Pharmaceuticals Ltd., Commerce House 1, Matya Marg, Bodakdev, Ahmedabad 380 054, Gujarat (IN).

(74) Agent: MANISHA, Singh, Nair; M/s Lex Orbis (Intellectual Property Practice), 709/710 Tolstoy House, 15-17 Tolstoy Marg, New Delhi 110 001 (IN).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: A NOVEL NON-AQUEOUS TOPICAL SOLUTION OF DICLOFENAC AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME

(57) Abstract: A novel non-aqueous topical solution composition of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac is disclosed. The non-aqueous topical solution composition comprises therapeutically effective amount of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac, solublizer, penetration enhancer and solvent, and optionally a humectant, counter irritant, additional penetration enhancer and anti-oxidants and a process for preparing the same.

WO 2009/047785 A2

A NOVEL NON-AQUEOUS TOPICAL SOLUTION OF DICLOFENAC AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME

Field of the invention

In general, this invention relates to a novel topical composition of diclofenac.
5 More particularly, the present invention provides a non-aqueous topical solution composition comprising a pharmaceutically acceptable salt of diclofenac and the process for preparing the same.

Background of the Invention

The development of novel or improved dosage forms and delivery system for
10 therapeutically active drugs has been and will continue to be the subject of research and development for both existing and novel drugs. More often, a particular delivery system delivers excessive amount of drug than is actually required, which leads to increased concentration of drug in blood plasma and is responsible for their respective side effects. The reasons for such theoretically excessive doses are many and include,
15 inter alia, the mode of administration of the physiologically active ingredients.

The recent investigations with respect to transdermal or topical drug delivery system have increased resulting in a number of commercially viable products for the administration of various physiologically active anti-inflammatory agents with enhanced bioavailability and absorption. Diclofenac is one such anti-inflammatory
20 and analgesic used widely in the pain management. Diclofenac and its pharmaceutically acceptable salts are presented most commonly in the form of tablets, injectables, gels and recently as clear aqueous solution for topical use. When orally administered diclofenac preparations are known to produce GI side effects. Research and development work has been conducted on topical dosage forms of diclofenac with
25 a view of offering localized action at site of pain through various topical delivery systems.

Robert, S. M and Walker M (1993, In Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, 1-30) disclosed that the permeability of the pharmaceutical active ingredient is increased in presence of water due to hydration of the skin and solvation
30 of the intercellular lipids. One of the proposed mechanisms for the facilitation of transport is by water being absorbed into the stratum corneum where it acts as a plasticizer in its bound state. In view of above theories, all topical preparations of

diclofenac salts, like creams, gels, lotions and solutions is manufactured using water as an essential component with the objective of aiding permeation of the active drug.

The ex-vivo investigations by Minghetti, P. et.al. J. Pharm. Sci. 2007, Apr; 96(4):814-23 revealed that aqueous formulations containing diclofenac salt with an organic base appear to be the best combination to promote permeation in topical applications. Wherein, the studies were carried out employing human skin for different diclofenac salts viz. sodium, potassium, diethylamine and epolamine and solvents viz. water, propylene glycol, oleic acid and transcutol.

In one another investigation, Nishihata, T. et al. Int. J. Pharm.; 1988; 46; 1-7 revealed that the rat dorsal percutaneous absorption of sodium diclofenac increased with an increase in sodium diclofenac concentration in an applied aqueous solution, but the bioavailability was poor. Further, the addition of 10% w/w ethanol in the aqueous solution containing sodium diclofenac apparently increased the percutaneous absorption of diclofenac and it was attributed to the increase in the sodium diclofenac concentration present in the applied solution. Further, the teachings by Ho Ho, et. al. J. Pharm. Pharmacol. 1994; 46; 636-42 disclosed that maximal penetration rate was found in a vehicle containing water and ethanol in a ratio of 3:1.

US Patent No. 4,353,896 describes a penetration of topical medicament useful in treating athletic injuries or other painful subdermal conditions. Wherein, the formulation is an aqueous based dosage form containing hydrocortisone, DMSO, methyl salicylate and alcohol.

US Patent No. 4,933,184 describes aqueous formulations containing menthol that produce enhanced transdermal drug delivery.

US Patent No. 4,652,557 describes pharmaceutical solutions containing active pharmaceutical ingredients, including diclofenac, in a solution comprising DMSO as penetration enhancer along with glycerol, propylene glycol and water.

US Patent 7,026,360 discloses pharmaceutical compositions containing non steroidal anti-inflammatory drugs including diclofenac with enhanced absorption of active ingredients. Phosphatidylcholine is used for the enhancement of absorption of active ingredients. The enhancement of absorption of active ingredient is sought by incorporation of 0.1% - 20% by weight of phosphatidylcholine.

US Patent No. 5,093,133 teaches about the method for preparing hydro alcoholic gel of ibuprofen for percutaneous delivery. Wherein, the gel comprises ibuprofen along with alcohol, non-volatile solvent, gelling agents, sufficient base and water.

5 US Patent No. 5,318,960 and 5,985,860 describes a composition for transdermal delivery of pain relieving NSAID's like ibuprofen, methotrexate, capsaicin, diphenhydramine, methylnicotinate, indomethacin, ketoprofen, aspirin, diclofenac sodium, etc. and combinations thereof. The compositions are manufactured by mixing an appropriate amount of surfactant and co-solubilizer i.e. alcohol to
10 establish a non-aqueous phase. There after, an appropriate amount of distilled water is slowly added to form a clear oil continuous solution.

US Patent No. 5,654,337 relates to a composition of pharmaceutically active substance including anti-inflammatory agent in a formulation, which is rapidly absorbed through the skin. The formulation comprises a polar lipid like lecithin,
15 surfactant, water and urea with a pH of about 6-8.

US Patent No. 6,054,484 describes about the transparent aqueous solution of diclofenac sodium dissolved in a solvent mixture of a fatty acid dialkylolamide and water. The aqueous solution is claimed to have higher penetration.

US Patent No. 6,193,996 describes a pressure sensitive skin adhesive for
20 transdermal delivery of diclofenac. The formulation incorporates effective amount of diclofenac or its pharmaceutically acceptable salts in the mixture of adhesives with penetration enhancer.

WO9857624 teaches about an invention relating to pharmaceutical preparation for topical application containing alcohol along with short chain n-alkylpyrrolidone
25 and at least one pyrrolidone substituted with long chain alkyl radical with sufficient quantity of water.

US Patent No. 5,665,378 states the use of formulations containing capsaicin and pamabrom to alleviate pain. The aqueous formulations are used either as patches or in the form of creams.

30 US Patent No. 4,704,406 discloses a non-aqueous solution composition of arylalkanoic acid or its salts as sprayable liquids. This objective is achieved by using a two component carrier system comprising volatile and non-volatile solvents and

wherein the concentration of the volatile solvents (ethanol, isopropyl alcohol and propanol) is high as compared to the non-volatile solvents. Accordingly, the ratio of volatile to the non-volatile solvent range is range of 1:1 to 20:1 by weight. The essential features of this invention are to provide the rapid cooling and film formation
5 at the site of application, through fast evaporation of volatile solvent.

Diclofenac or its pharmaceutically acceptable salts and other NSAIDs produce their anti-inflammatory analgesic action through inhibition of prostaglandin synthesis. On the other hand, counter irritants like menthol and methyl salicylate produce the sensation of heat at the site of application due to the increased blood circulation in the
10 tissue. Keeping in view the diverse mechanism of action of diclofenac and counter irritants, combination of diclofenac or its pharmaceutically acceptable salts with counter irritants have been also formulated in the form of creams, gels and aerosols to take advantage of the diverse mechanisms of action of diclofenac and counter irritants. This mechanism of action helps to alleviate the pain and inflammation. All
15 these preparations of pharmaceutically acceptable salts of diclofenac with counter irritants reported in the prior arts incorporate water as an essential component of the formulation.

Further it is obvious from the prior art that every inventor has focused on achieving penetration enhancement through use of one or more penetration enhancers and presenting them in one or more of the above dosage forms viz. creams, gels,
20 aerosols, lotion, emulsions, aqueous solutions and non-aqueous solutions. Unfortunately, none of the prior art discloses about the choice of desired dosage form suitable for the salt of diclofenac through topical delivery with enhanced penetration and bioavailability.

25 In most of the inventions, inventors has tried one or more of a dosage forms for a given transdermal composition, wherein, it is apparent that inventors are certain about the requirement of the nature of the dosage form needed for the enhanced transdermal penetration and hence he/she attempts to prepare one or more of the dosage forms for a single composition. Moreover, the inventions that have disclosed
30 about multiple dosage forms for a single composition have not disclosed any evidence for their superiority among the dosage forms designed, by comparing those dosage forms with the market available products.

Amongst predominantly large number of the topical solutions with enhanced transdermal absorption disclosed in the prior art, a majority of topical solutions use water as one of the essential ingredient in the vehicle with the object of attaining higher transdermal penetration through hydration of the stratum corneum. More particularly, water is used for its solubilizing property. Typical creams are prepared by dissolving water soluble ingredients in the aqueous phase and the oil soluble ingredients in the oily phase. The two phases are mixed along with suitable surfactant to form a cream. In case of aqueous solutions, water is used along with other co solvents and surfactants to solublize the water-soluble ingredients of the formulation and also as a hydrating agent for the skin and in some cases water also helps to reduce the viscosity if the solution.

Further, the non-aqueous topical solutions disclosed in the US Patent No. 4,704,406 exclude water since the inherent nature of the formulations does not justify the use of water in the formulation. The main objectives of these patents are to provide the rapid cooling and quick film formation at the site of application through evaporation of the solution present in the disclosed sprayable topical solution.

Therefore, there exists a need to formulate a stable, non-toxic, low viscous, non-aqueous, non-greasy topical formulation of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac with an enhanced penetration of diclofenac into the skin at the site of application of said topical formulation.

Summary of the Invention

It is a principal aspect of the present invention to provide a non-aqueous, non-greasy, low viscous, non-irritating and non-dehydrating topical solution comprising pharmaceutically acceptable salt of diclofenac, which exhibits enhanced transdermal penetration resulting in higher blood plasma levels of said drug.

Another aspect of the present invention is to provide a non-aqueous topical solution with enhanced penetration, absorption and bioavailability.

Further aspect of the present invention is to provide a non-aqueous topical solution of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac along with pharmaceutically acceptable additives.

The above and other aspects are achieved in accordance with following embodiments. However, the present invention is not limited to the preferred embodiments described herein below.

5 In accordance with one embodiment of the present invention, there is provided a non-aqueous topical solution comprising effective amount of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac preferably in the range of about 1.16% to about 5% w/v and more preferably in the range of about 1.16% to about 2.32% w/v.

10 In accordance with another embodiment of the present invention, there is provided a non-aqueous topical solution of diethylamine salt of diclofenac along with pharmaceutically acceptable additives.

In accordance with one other embodiment of the present invention, there is provided a novel composition of non-aqueous topical solution comprising an effective amount of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac, about 10 to 30% v/v of lower chain alcohol as penetration enhancer and solublizer, a solvent selected from
15 propylene glycol, glycofurol or mixture thereof and optionally a humectant, antioxidant and an additional penetration enhancer. Wherein said lower chain alcohol is having carbon chain length of C_2-C_5 as penetration enhancer and solublizer, and wherein preferred lower chain alcohol is ethanol in an amount of about 10 to 20% v/v.

In accordance with yet another embodiment of the present invention, there is
20 provided a novel composition of non-aqueous topical solution comprising an effective amount of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac, about 10 to 30% v/v of lower chain alcohol as penetration enhancer and solublizer, a solvent selected from propylene glycol, glycofurol or mixture thereof, one or more counter irritants and optionally a humectant, antioxidant and an additional penetration enhancer. Wherein
25 said lower chain alcohol is having carbon chain length of C_2-C_5 as penetration enhancer and solublizer, and wherein preferred lower chain alcohol is ethanol in an amount of about 10 to 20% v/v.

In accordance with still another embodiment of the present invention there is provided a non-aqueous topical solution composition, wherein said composition is
30 prepared by a process comprising the steps of (a) preparing a solution of therapeutically effective amount of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac in the solvent, (b) preparing a solution of penetration enhancer and solublizer, (c)

optionally adding an additional penetration enhancer in the resulting solution of step (b), (d) adding, under constant stirring, the solution obtained in step (c), to the solution of step (a), (e) optionally adding a humectant to the resulting solution of step (d) to obtain clear transparent homogenous solution, and (f) adding a sufficient
5 quantity of solvent to make up the volume of the composition up to 100%.

In accordance with another embodiment of the present invention there is provided a non-aqueous topical solution composition, wherein said composition is prepared by a process comprising the steps of (a) preparing a solution of therapeutically effective amount of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac in
10 the solvent, (b) preparing a solution of counter-irritant employing a solublizer, (c) optionally adding an additional penetration enhancer and antioxidant in the solution obtained in step (b), (d) adding, under constant stirring, the solution obtained in step (c) to the solution of step (d) to obtain clear transparent homogenous solution, and (e) adding a sufficient quantity of solvent to make up the volume of the composition up
15 to 100%.

Detailed Description of the Invention

While this specification concludes with claims particularly pointing out and distinctly claiming that, which is regarded as invention, it is anticipated that the invention can be more readily understood through reading the following detailed
20 description of the invention and study of the included examples.

According to the present invention, the non-aqueous topical solution of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac is disclosed. The topical solution composition is non-greasy, non-irritating and non-dehydrating when applied on the skin of a mammal. Further the topical solution exhibits enhanced transdermal
25 penetration resulting in higher blood plasma levels of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac than any other existing formulation known in the prior art.

Further, the therapeutically effective amount of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac is employed for the preparation of topical solution composition along with various pharmaceutically acceptable additives, wherein, the therapeutically
30 effective amount of salt of diclofenac is in the range of about 1.16% to about 5% w/v and more preferably in the range of about 1.16% to about 2.32 % w/v.

The term "therapeutically effective amount" as herein used is the amount or quantity of an active ingredient which is sufficient to elicit the required or desired therapeutic response.

5 The term "pharmaceutically acceptable additive" as used herein is intended to denote any material, which substantially provides any prophylactic and/or therapeutic enhancement of the present pharmaceutical composition or the employed additive may be inert. Such an additive is added with the purpose of making it possible to obtain a pharmaceutical composition, which has acceptable technical properties and enhanced bioavailability.

10 According to the present invention, the pharmaceutically acceptable additives employed to prepare the topical solution of salt of diclofenac is selected from solublizer, penetration enhancer, solvent, counter irritant, humectant, anti-oxidant and so forth.

15 The counter irritant employed in the present invention is preferably selected from the group comprising methyl salicylate, capsaicin, menthol, oil of wintergreen, camphor, eucalyptus, mustard plasters and turpentine oil and more preferably selected from methyl salicylate, menthol, capsaicin and camphor.

20 The term "optional" or "optionally" or "with or without" means that subsequently described additives or circumstances may or may not be present, so that the description includes instances where the excipients or circumstances may or may not be present.

25 The phrase "pharmaceutically-acceptable salts" as used herein refers to non-toxic salts of the compound of the present invention which are generally prepared by reacting free acid with a suitable organic or inorganic base, or which are prepared by reacting free base with a suitable acid. Representative salts include the alkali metal salts such as alkyl or dialkyl amine derivatives, sodium, potassium and alkaline earth salts such as calcium and magnesium. Preferably employed salt of diclofenac for the preparation of said topical solution of salt of diclofenac is diethylamine salt of diclofenac.

30 Suitable pharmaceutically acceptable solublizer employed for the preparation of topical solution of diclofenac is selected from the group comprising lower chain alcohol having carbon chain length of C₂ to C₅, more preferably selected from the

group comprising ethanol, propanol and isopropanol. The preferable solublizer ethanol is in the range of about 10 to 30% v/v, more preferably 10 to 20% v/v and most preferably 10% v/v, wherein ethanol also serves as an effective penetration enhancer to enhance the bioavailability of the topical solution of diethylamine salt of diclofenac. The solublizer or penetration enhancer used herein is free of water.

The additional penetration enhancer used herein is selected from group comprising saturated and unsaturated long chain fatty acids, ester thereof, alkyl substituted nitrogen containing heterocyclic compounds alone or in combination thereof and more preferably selected from oleic acid, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, N-methyl-pyrrolidone (NMP), 2-methyl-pyrrolidone or 1-methyl pyrrolidone alone or combination thereof. The additional penetration enhancer such as oleic acid is employed preferably in the range of about 1 to about 5% w/v.

The humectant used herein added optionally in the composition of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac is selected from the group comprising glycerin, propylene glycol, glyceryl triacetate, polyols, polymeric polyols, lactic acid, urea, alone or mixture thereof and more preferably selected from glycerol and/or urea, alone or in combination thereof. The humectant is used in the concentration of about 2 to about 5% w/v.

The solvent employed to make up the volume of the non-aqueous topical solution composition is preferably selected from the group comprising ether derivative of polyethylene glycol or alkane diols and more preferably selected from glycofurol or propylene glycol, alone or in combination thereof.

Further, it is surprisingly found in our investigations that non-aqueous topical solution of pharmaceutically acceptable salts of diclofenac² provide enhanced transdermal absorption and increased blood levels of diclofenac as compared to the aqueous formulations of pharmaceutically acceptable salts of diclofenac. The enhanced transdermal absorption is directly related to its increased quantity of diclofenac absorbed as compared to any other conventional dosage forms.

The enhanced bioavailability and penetration of topical solution of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac is characterized by superior analgesic action at the site of application. The superior bioavailability is evaluated by various

pharmacokinetic parameters including but not limited to increased values of AUC and C_{max} .

The term " C_{max} " as used herein refers to the maximum concentration of diclofenac or its pharmaceutically acceptable salt in plasma/blood achieved after
5 topical administration of the said composition.

The term "AUC" (Area Under the Curve) as used herein indicates the total amount of diclofenac or its pharmaceutically acceptable salt absorbed by the blood stream in a predetermined time, generally 24 hours. AUC is a measure of bioavailability and is calculated by integrating plasma concentration levels of salt of
10 diclofenac with respect to time.

The typical non-aqueous topical solution composition of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac is disclosed as Type-I and Type-II. Wherein the Type-I is novel composition of non-aqueous topical solution comprising:

- (a) an effective amount of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac;
- 15 (b) about 10 to 30% v/v of lower chain alcohol as penetration enhancer and solublizer;
- (c) a solvent selected from propylene glycol, glycofurol or their mixture thereof; and
- (d) optionally a humectant, antioxidant and an additional penetration enhancer.

20 The distinctive Type-II is another novel composition of non-aqueous topical solution comprising:

- (a) an effective amount of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac;
- (b) at least one or more counter irritant;
- (c) about 10 to 30% v/v of lower chain alcohol as penetration enhancer and
25 solublizer;
- (d) a solvent selected from propylene glycol, glycofurol or their mixture thereof; and
- (e) optionally a humectant, antioxidant and an additional penetration enhancer.

The process for preparing Type-I composition is comprising the steps of a) preparing a solution of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac in the solvent, b) preparing a solution of penetration enhancer and solublizer, c) optionally adding an additional penetration enhancer in the resulting solution of step (b), d) adding, under
5 constant stirring, the solution obtained in step (c), to the solution of step (a), e) optionally adding a humectant to the resulting solution of step (d), and f) adding a sufficient quantity of solvent to make up the volume of the composition up to 100%.

The process for preparing Type-II composition is comprising the steps of a) preparing a solution of therapeutically effective amount of pharmaceutically
10 acceptable salt of diclofenac in the solvent b) preparing a solution of counter-irritant employing a solublizer, c) optionally dissolving an additional penetration enhancer and antioxidant in the solution obtained in step (b), d) adding under constant stirring, the solution obtained in step (c), to the solution of step (a), and e) adding a sufficient quantity of solvent to make up the volume of the composition up to 100%.

15 The entire process for the preparation of topical solution of Type-I and II composition is carried out under nitrogen atmosphere.

According to an alternate embodiment of the present invention, the topical solution of salt of diclofenac is prepared by a process comprising (a) preparing a solution of diclofenac diethylamine in propylene glycol with continuous stirring, (b)
20 dissolving a counter irritant menthol in another counter irritant such as methyl salicylate and further dissolving the mixture in ethanol by continuous stirring, (c) adding the solution obtained in the step (b) to the solution obtained in step (a), to produce a clear transparent homogenous topical solution, and (d) making up the volume of the final solution with propylene glycol to obtain the topical solution. The
25 entire process of preparation of topical solution of salt of diclofenac with counter irritant disclosed herein is carried under nitrogen atmosphere.

According to yet another alternate embodiment of the present invention the topical solution of salt of diclofenac is prepared by a process comprising (a) preparing a solution of diclofenac diethylamine in propylene glycol with continuous stirring, (b)
30 dissolving a counter irritant menthol in another counter irritant such as methyl salicylate under continuous stirring and further dissolving the mixture in ethanol by continuous stirring, (c) dissolving an additional penetration enhancer such as oleic

acid, isopropyl myristate and/or n-methyl pyrrolidone in the ethanolic solution obtained in step (c), to obtain the solution of counter irritant and additional penetration enhancers in ethanol, (d) adding the solutions obtained in the step (c) under continuous stirring, to the solution obtained in step (a), to produce a clear
5 transparent homogenous topical solution, and (e) making up the volume of the final solution obtained in the step (d) with propylene glycol to obtain the topical solution. The entire process of preparation of topical solution of salt of diclofenac with counter irritant disclosed herein is carried under nitrogen atmosphere.

The various types of topical solution formulations disclosed herein were found
10 to spread uniformly on the skin of a mammal and wherein said topical solution forms a smooth non-greasy film over skin to get penetrated onto to the stratum corneum. The adequate quantity of propylene glycol and humectants such as glycerol and urea ensures that the skin does not get dehydrated when applied. The evaporation of alcohol from the non-aqueous topical solution composition results in formation of a
15 film on the surface of the skin stabilized by the presence of a large amount of propylene glycol solvent employed therein. This ensures the steady penetration of the diclofenac salt dissolved in propylene glycol into the skin of a mammal.

The non-aqueous topical solution composition of the present invention is provided with higher bioavailability than any other dosage form of diethylamine salt
20 of diclofenac known in the art, wherein said composition according to the present invention is prepared without any addition of water.

Further, the pharmaceutically acceptable excipients/additives employed in the present invention are safe and widely used in various dosage forms of pharmaceutically acceptable drugs.

25 According to the present invention, there is provided a composition having quick penetrating solutions (QPS) of active drugs for topical use, which do not dehydrate the skin and have optimum viscosity and consistency for uniform spreading over the skin surface.

The viscosity of the topical solution according to the present invention is high
30 enough to facilitate the application and adherence of the topical solution onto the skin of a mammal and is ensured that transdermal penetration is not impaired by its viscosity. The ranges of viscosities are from about 10 to about 50 cps.

Example 1

Method of evaluating transdermal absorption of different formulations of pharmaceutically acceptable salts of diclofenac:

Objective of the study

- 5 To evaluate the transdermal absorption of pharmaceutically acceptable diethylamine salt of diclofenac topical solutions composition (Type I and Type II) employing three or five healthy human male adult subjects under fasting condition, wherein said evaluation is single or double blind, balanced, randomized, two-treatment, two-sequence, two-period, single dose, crossover bioequivalence study.

Study design

- 10 The evaluation of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac is carried out in 3 or 5 healthy male volunteers aged between 18 and 40 years. Their medical history, blood and urine examination were done within 15 days prior to participating in the clinical trial study. After scrutinizing the required medical reports by the physician, the human healthy volunteers are certified for their medical fitness to participate in this evaluation study.

- 15 These studies were divided in to two different parts, Period I and Period II. The total project for each study was completed in 15 to 20 days from the day of check-in of Period I. Further, there was a gap of at least 7 days between these two periods. During each period subjects were asked to stay in our clinical facility. In each period, subjects were asked to stay at our clinical facility from at least 12 hr before to administration of the study drug to at least 24 hr after administration of the study drug. During this period they were restricted from leaving the clinical trial facility and were asked to adhere to the terms and conditions of the clinical trial procedural.

- 25 Each study consisted of administration of two formulations in two different periods (Period I and Period II). In both the periods, subjects were applied with either one of the formulations, Test or Reference, as per the randomization schedule. The two formulations were applied in appropriate quantities so as to ensure that equal amount of active ingredient was applied. Both the formulations were spread on the entire back side of the human volunteers and gently rubbed for 40 seconds to have equal spreading on to the skin of volunteers.
- 30

After applying the formulations or compositions of the said drug in each period, blood samples were collected at different time intervals to evaluate the presence of active ingredient. The blood samples were also withdrawn prior to application of the formulation on to the skin of volunteers. Further, the blood samples
5 were withdrawn after 15min, 30min, 45min, 1hr, 2 hr, 3 hr, 4 hr, 5 hr, 6 hr, 7 hr, 8 hr, 9 hr, 10hr, 11 hr, 12 hr, 14 hr and 16 hr followed by application of the formulation of drug in each period.

In order to make the process of collection of blood less painful, a cannula was inserted into the vein of fore arm of the volunteers. The cannula was permanently kept
10 till the completion of the study by injecting 0.5 ml of saline and 0.2 ml of heparin after each sample collection. The first 0.2 ml of heparinized blood was discarded in all subsequent sampling. The blood samples were collected by separate vein puncture where the insertion of cannula was not possible.

During the study, medical officer continuously monitored the volunteers for
15 their vital signs such as oral temperature, sitting blood pressure and radial blood pressure to provide the safety to the volunteers. The monitoring of volunteers is performed at check-in, prior to application of the sample dose and at 2hr, 4hr, 8hr and 12hr after the application of sample in each period. Further, the clinical examination of the volunteer is performed at the time of check-in and check-out and during the
20 each period as well. All the subjects were questioned for their well being at the time of clinical examinations.

Standardized meals as per the requirements of the study were provided during their participation in the evaluation or study period. Volunteers are provided with magazines, newspapers, viewing television/movies, music, and indoor games like
25 carom, chess and cards during their stay at clinical facility.

All the samples thus collected were immediately centrifuged, plasma was collected in plastic containers (3ml) and initially stored at -20°C, subsequently at -80°C until it is being analyzed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) to find the concentration of test or reference drug.

30 Diclofenac salt was extracted from an aliquot of human plasma using Liquid-Liquid extraction procedure and injected onto the HPLC. Internal standard method was used for quantification of diclofenac. A least square linear regression model ($Y=$

Ax + b, without 0, 0) was used to determine the concentration of the test or reference drug.

It has surprisingly been found that diethylamine salt of diclofenac, a non-aqueous solution composition produces significantly higher transdermal penetration as compared to that of an aqueous solution composition. It was demonstrated by 5
subjecting non-aqueous Formulation No. 11 (comprising diethylamine salt of diclofenac 2.32% w/v, ethanol 10% w/v, propylene glycol, q.s.) and aqueous Formulation 14 (comprising diethylamine salt of diclofenac 2.32% w/v, ethanol 10% w/v, purified water 50% w/v, propylene glycol q.s.) in their respective 10
bioequivalence study by following said procedure as described above. The results of the said pilot study are as shown in Table 1.

Table 1
Single Blind Study

Sr. No.	Formulation 11 (Non-aqueous, Test)			Formulation 14 (Aqueous, Reference)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ Hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr
1.	1482.47	213.45	8	1572.66	206.39	7
2.	534.83	52.42	9	405.00	47.19	9
3.	1207.00	153.08	9	845.03	111.52	7
4	480.74	55.90	11	366.10	35.54	9
5	1123.35	139.44	11	707.81	81.81	7
Average	965.66	122.86	9.60	779.32	96.49	7.80

The obtained results in the above study clearly demonstrate that the non 15
aqueous solution composition shows significantly higher transdermal penetration as compared to the aqueous composition. The AUC of the non-aqueous composition is around 24% higher than the corresponding aqueous composition. Further, the Cmax of the non-aqueous composition is around 28% higher as compared to that of non-aqueous solution composition.

20 In one another bioequivalence study, it was demonstrated that the non-aqueous solution composition showed significantly higher transdermal penetration as compared to that of aqueous solution composition available in the market under the

name of Pennsaid (Nuvo Research Inc., Canada). Wherein said aqueous topical solution composition contains 45%w/v of water. The disclosed non-aqueous solution composition (i.e. Formula No. 2) comprising diethylamine salt of diclofenac 2.32% w/v, ethanol 10%w/v, oleic acid 2%w/v, propylene glycol q.s. The results obtained for this study is shown in Table 2.

Table 2

Sr. No.	Formulation No. 2 (Non-aqueous, test)			PENNSAID (Aqueous, Reference)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ Hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ Hr
1	312.14	75.99	7	580.55	105.39	8
2	1014.93	245.99	9	214.51	47.58	8
3	821.46	141.09	6	557.42	82.47	7
Average	716.18	154.33	7.33	450.83	78.48	7.66

A further bioequivalence study was conducted to compare the transdermal penetration of a hydrous gel formulation (e.g. Voveran, Novartis) with a non-aqueous solution composition (Formulation No.11) prepared in accordance with the present invention comprising diethylamine salt of diclofenac 2.32%w/v, ethanol 10%w/v, propylene glycol, q.s. . The results obtained for this study is shown in Table 3.

Table 3

Sr. No.	Formulation No.11 (Non-aqueous, test)			Voveran Gel (Aqueous, Reference)		
	AUC µg/ml.hr	Cmax µg/ml	Tmax/ hr	AUC µg/ml.hr	Cmax µg/ml	Tmax/ Hr
1.	2622.6	438.01	5	68.95	9.88	8
2.	1254.9	173.84	6	15.63	6.54	7
3.	2570.8	410.59	6	149.68	20.85	4
4.	1305.2	207.14	6	121.59	15.06	6
Average	1938.38	307.40	5.75	88.96	13.08	6.25

It becomes obvious from the above obtained results that the non-aqueous solution composition disclosed in the present invention has much better transdermal penetration as compared to that of market available hydrous gel composition, Voveran Gel.

5 Another bioequivalence study is conducted to compare the transdermal penetration of a hydrous gel formulation (Voveran) with a non-aqueous solution composition, i.e. Formulation No. 2 comprising diethylamine diclofenac 2.32%w/v, ethanol 10%w/v, oleic acid 2%w/v, propylene glycol q.s. The results obtained for this study is shown in table 4.

10

Table 4

Sr. No.	Formulation No.2 (Non-aqueous, test)			Voveran Emulgel (Aqueous, Reference)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr
1.	2100.2	341.6	6	BDL*	BDL*	BDL*
2.	747.3	109.99	8			
3.	1833.3	278.61	7			
4.	1319.9	199.58	7			
5.	1245.2	207.06	6			
Average	1449.18	227.36	6.8			

*BDL – Below Detectable Levels

15 The results obtained in the above study show that this particular group of volunteers probably had a thick or strong stratum corneum barrier. Wherein, the non-aqueous topical solution composition demonstrated significant transdermal penetration in spite of thick or strong stratum corneum barrier. But aqueous hydro gel formulation (e.g. Voveran Gel) failed to produce the detectable levels of active ingredient drug.

20 Yet another bioequivalence study was conducted to compare the transdermal penetration of a non-aqueous solution (Formulation No.1; prepared in accordance with the present invention comprising diethylamine salt of diclofenac 2.32%w/v, methyl salicylate 20%w/v, menthol 10%w/v, ethanol 10%w/v, propylene glycol q.s.) with a cream (Formulation No. 3; comprising diclofenac diethyl amine 1.16 %w/v,

methyl salicylate 10 %w/v, menthol 5%w/v in a cream base,). The results are shown in Table 5.

Table 5

Sr. No.	Formulation No.1 (Non aqueous, Test)			Formulation No.3 (Aqueous, Reference)		
	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ Hr
1.	975.82	167.19	4	532.73	75.8	7
2.	1091.55	154.5	8	415.83	53.61	6
3	2751.84	353.49	4	985.66	89.06	9
Average	1606.40	225.06	5.33	644.74	72.82	7.33

5 The results obtained for the this study show that the AUC of diclofenac produced by the non-aqueous solution prepared in accordance with the present invention is almost three times that of the conventional cream with the similar active ingredient that are present in the said non-aqueous solution composition.

10 Although it is known that ethanol enhances transdermal absorption of drugs like diclofenac in aqueous solutions, it was necessary to find out the range of effective ethanol concentrations that would produce optimum transdermal absorption of diclofenac in the novel non aqueous solutions.

15 Accordingly, additional bioequivalence studies conducted to find out the effects of increased concentration of ethanol in the non-aqueous solution composition. Initially, a non-aqueous solution composition of Formulation No. 4 comprising diethylamine salt of diclofenac 2.32%w/v, ethanol 3%w/v, oleic acid 2%w/v, propylene glycol q.s. was compared with a non-aqueous solution composition of Formulation No. 2 comprising diethylamine salt of diclofenac 2.32%w/v, ethanol 10%w/v, oleic acid 2%w/v, propylene glycol q.s . The results of the study are shown in Table 6

Table 6

Sr. No.	Formulation No.2 (Non-aqueous)	Formulation No.4 (Non-aqueous)

	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/hr
1	488.62	91.7	7	1002.42	122.35	12
2	822.44	174.76	4	491.44	66.86	6
3	736.81	199.84	4	431.96	73.95	5
4	808.99	113.51	7	963.4	128.69	8
5	1834.76	295.72	6	575.19	69.99	7
Average	938.32	175.10	5.6	692.88	92.36	7.6

The results clearly demonstrate that reducing the concentration of ethanol from 10 % w/v to 3% w/v would reduce the transdermal penetration significantly. Hence, the concentration of ethanol is directly related to the transdermal penetration topical solution of said composition.

Further, bioequivalence study was conducted with the objective of finding the relationship between increased concentration of ethanol and transdermal penetration of topical solution composition containing salts of diclofenac. A non-aqueous topical solution composition of Formulation No. 9 comprising diclofenac diethyl ammonium 2.32%w/v, ethanol 20%w/v, oleic acid 2%w/v, propylene glycol q.s .was compared to that of non-aqueous topical solution composition of Formulation No. 2 comprising diclofenac diethyl ammonium 2.32%w/v, ethanol 10%w/v, oleic acid 2%w/v, propylene glycol q.s. The results of this bioequivalence study are shown in Table 7.

Table 7

Sr.No.	Formulation No.2 (Non-aqueous)			Formulation No.9 (Non-aqueous)		
	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr
1	1053.32	148.53	7	1429.95	260.73	7
2	3063.59	527.61	4	3702.53	767.56	4
Average	2058.45	225.38	5.5	2566.24	514.14	5.5

The above revealed results definitely demonstrate that increasing the concentration of ethanol from 10%w/v to 20%w/v would increase the transdermal penetration of topical solution composition of salt of diclofenac.

Further objective of the bioequivalence study was discovering whether additional increase in the concentration of ethanol would benefit the transdermal penetration topical solution of salt of diclofenac or not. The bioequivalence study results of non-aqueous topical solution composition of Formulation No. 9 comprising 5 Diclofenac diethyl ammonium 2.32%w/v, ethanol 20%w/v, oleic acid 2%w/v, propylene glycol q.s. is compared with that of non-aqueous topical solution composition of Formulation No.10 comprising Diclofenac diethyl ammonium 2.32%w/v, ethanol 30%w/v, oleic acid 2%w/v, propylene glycol q.s.

10 The obtained results for this bioequivalence study has clearly indicated that increasing the concentration of ethanol from 20 % to 30% does not produce any increase in their transdermal penetration of topical solution composition. The results of the study are shown in Table 8.

Table 8

Sr. No.	Formulation No.9 (Non-aqueous)			Formulation No.10 (Non-aqueous)		
	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr
1	1246.82	187.6	5	839.23	139.5	7
2	2046.85	373.36	4	942.72	140.88	7
3	1586.42	304.44	6	3002.02	577.72	5
4	944.0	120.02	7	827.72	129.3	8
5	669.32	99.51	6	765.25	93.04	8
Average	1298.68	216.98	5.6	1275.38	216.08	7

15 Undoubtedly, numerous variations and modifications of the invention will become readily apparent to those familiar with transdermal drug and medication delivery systems. Accordingly, the scope of the invention should not be construed as limited to the specific examples depicted and described, but rather is defined in the claims appended hereto.

20

We Claim:

1. A novel composition of non-aqueous topical solution comprising:
an effective amount of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac;
5 about 10 to 30% v/v of lower chain alcohol as penetration enhancer and solublizer;
a solvent selected from propylene glycol, glycofurol or their mixture thereof; and
optionally a humectant, and an additional penetration enhancer.
- 10 2. The composition according to claim 1, wherein the effective amount of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac is in the range of about 1.16% to about 5% w/v, preferably about 1.16% to about 2.32% w/v.
3. The composition according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable salt of diclofenac is preferably diethylamine salt of diclofenac.
- 15 4. The composition according to claim 1, wherein said lower chain alcohol is having carbon chain length of C₂ to C₅, preferably selected from ethanol, propanol, isopropanol and more preferably ethanol.
5. The composition according to claim 1, wherein said lower chain alcohol is preferably is in the range of about 10% to 20% v/v.
- 20 6. The composition according to claim 1, wherein the solvent is used in an amount to make up the volume of the composition up to 100%.
7. The composition according to claim 1, wherein said composition optionally comprises an anti-oxidant, preferably selected from monothioglycerol and tocopherol.
8. The composition according to claim 1, wherein said additional penetration
25 enhancer is selected from saturated and unsaturated long chain fatty acids, esters thereof, alkyl substituted nitrogen containing heterocyclic compounds, alone or in combination thereof and more preferably selected from ethanol, propanol, isopropanol, oleic acid, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, N-methyl-pyrrolidone (NMP), 2-methyl-pyrrolidone or 1-methyl- pyrrolidone, alone or in
30 combination thereof.
9. The composition according to claim 8, wherein said additional penetration enhancer is used in amount of about 1 to 5 % w/v.

10. The composition according to claim 1, wherein said humectant is selected from the group comprising glycerine, propylene glycol, glyceryl triacetate, polyols, polymeric polyols, lactic acid, urea, alone or in combination thereof and most preferably selected from glycerol and/or urea, alone or in combination thereof.
- 5 11. The composition according to claim 1, wherein said humectant is used in an amount of about 2% to 5% w/v.
12. The composition according to claim 1, wherein said composition is characterized by having effective penetration of diclofenac into the affected parts of the body without irritating, without dehydrating or without leaving a greasy film on
- 10 the skin of a mammal when the solution is applied topically.
13. The composition according to claim 1, wherein said composition is having viscosity in the range of about 10 to 50 cps.
14. The composition according to claim 1, wherein said composition is prepared by a process comprising the steps of:
- 15 a) preparing a solution of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac in the solvent;
- b) preparing a solution of penetration enhancer and solublizer;
- c) optionally adding an additional penetration enhancer in the resulting solution of step (b);
- 20 d) adding, under constant stirring, the solution obtained in step (c), to the solution of step (a);
- e) optionally adding a humectant to the resulting solution of step (d);
- and
- f) adding a sufficient quantity of solvent to make up the volume of
- 25 the composition up to 100%.
15. The composition according to claim 1, wherein said composition is further comprising one or more counter irritant.
16. The composition according to claim 15, wherein said counter irritant is selected from the group comprising methyl salicylate, capsaicin, menthol, oil of
- 30 wintergreen, camphor, eucalyptus, mustard plasters and turpentine oil and most preferably selected from methyl salicylate, menthol, capsaicin and camphor, alone or in combination thereof.

17. The composition according to claim 15, wherein said composition is prepared by a process comprising the steps of:

a) preparing a solution of therapeutically effective amount of pharmaceutically acceptable salt of diclofenac in the solvent;

5 b) preparing a solution of counter-irritant in the penetration enhancer and solublizer;

c) optionally dissolving the additional penetration enhancer and antioxidant in the solution obtained in step (b);

10 d) adding under constant stirring, the solution obtained in step (c) , to the solution of diclofenac in solvent to obtain clear transparent homogenous solution; and

e) adding a sufficient quantity of solvent to make up the volume of the composition up to 100%.

15

UNA SOLUCIÓN TÓPICA NO ACUOSA NOVEDOSA DE DICLOFENACO Y EL
PROCESO PARA PREPARAR LA MISMA

Campo de la Invención

5

En general, esta invención se relaciona con una composición
tópica novedosa de diclofenaco. Más particularmente, la presente
invención proporciona una composición de la solución tópica no
acuosa que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de
10 diclofenaco y el proceso para preparar la misma.

Antecedente de la Invención

El desarrollo de formas de dosificación mejorada o novedosa
15 y sistema de suministro para fármacos terapéuticamente activos
han sido y continuarán siendo el objeto de la investigación y
desarrollo para fármacos novedosos y existentes. Más
frecuentemente, un sistema de suministro particular suministra la
cantidad excesiva de fármaco que se requiere actualmente, que
20 conduce a la concentración incrementada del fármaco en plasma de
sangre y es responsable para sus efectos colaterales respectivos.
Las razones para tales dosis teóricamente excesivas son muchas e
incluyen, inter alia, el modo de administración de los
ingredientes fisiológicamente activos.

25

Las recientes investigaciones con respecto al sistema de
suministro de fármaco tópico o transdérmico han resultado en un
incremento del número de productos comercialmente viables para la
administración de varios agentes antiinflamatorios

fisiológicamente activos con biodisponibilidad y absorción mejoradas. El diclofenaco es uno de tales anti-inflamatorios y analgésicos utilizado ampliamente en el manejo del dolor. El diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptables están
5 presentes más comúnmente en la forma de comprimidos, inyectables, geles y recientemente como solución acuosa clara para uso tópico. Cuando se administran oralmente preparaciones de diclofenaco se sabe que producen efectos colaterales en el GI. Se ha conducido trabajo de investigación y desarrollo en formas de dosificación
10 tópicas de diclofenaco con el fin de ofrecer acción localizada en el sitio del dolor a través de varios sistemas de suministro tópicos.

Robert, S. M y Walker M (1993, In Pharmaceutical Skin
15 Penetration Enhancement, 1-30) describe que la permeabilidad del ingrediente farmacéutico activo se incrementa en la presencia de agua debido a hidratación de la piel y solvatación de los lípidos intercelulares. Uno de los mecanismos propuestos para la
20 facilitación del transporte es por agua a ser absorbida en el estrato córneo donde este actúa como un plastificante en su estado de unión. En vista de las teorías anteriores, todas las preparaciones tópicas de las sales de diclofenaco, como cremas, geles, lociones y soluciones se fabrica utilizando agua como un
25 componente esencial con el objetivo de ayudar a la permeación del fármaco activo. Las investigaciones ex-vivo por Minghetti, P. et.al. J. Pharm. Sci. 2007, Apr; 96(4):814-23 revelan que las formulaciones acuosas que contienen sal de diclofenaco con una base orgánica parece ser la mejor combinación para, promover la permeación en aplicaciones tópicas. En donde, se llevan a cabo

estudios empleando piel humana para diferentes sales de diclofenaco a saber sodio, potasio, dietilamina y epolamina y disolventes a saber agua, propilenglicol, ácido oleico y transcutol.

5

En una otra investigación, Nishihata, T. et al. Int. J. Pharm.; 1988; 46; 1-7 revela que la absorción de diclofenaco de sodio percutánea dorsal en ratas se incrementa con un aumento en la concentración de diclofenaco de sodio en una solución acuosa aplicada, pero la biodisponibilidad es pobre. Adicionalmente, la adición de 10% p/p de etanol en la solución acuosa que contiene diclofenaco de sodio incrementa evidentemente la absorción percutánea del diclofenaco y se atribuye al incremento en la concentración de diclofenaco de sodio presente en la solución aplicada. Adicionalmente, las enseñanzas de Ho Ho, et. al. J. Pharm. Pharmacol. 1994; 46; 636-42 describen que la velocidad de penetración máxima se encuentra en un vehículo que contiene agua y etanol en una relación de 3:1.

La Patente Estadounidense No. 4,353,896 describe una penetración de medicamento tópico útil en tratamiento de lesiones atléticas u otras afecciones subdérmicas dolorosas. En donde, la formulación es una forma de dosificación basada en un acuoso que contiene hidrocortisona, DMSO, salicilato de metilo y alcohol.

25

La Patente Estadounidense No. 4,933,184 describe formulaciones acuosas que contienen mentol que producen el suministro de fármaco transdérmico mejorado.

La Patente Estadounidense No. 4,652,557 describe soluciones farmacéuticas que contienen ingredientes farmacéuticos activos, que incluyen diclofenaco, en una solución que comprende DMSO como mejorador de la penetración junto con glicerol, propilenglicol y
5 agua.

La Patente Estadounidense 7,026,360 describe composiciones farmacéuticas que no contienen fármacos antiinflamatorios esteroides que incluyen diclofenaco con absorción mejorada de los
10 ingredientes activos. La fosfatidilcolina se utiliza para el mejoramiento de la absorción de los ingredientes activos. El mejoramiento de la absorción para el ingrediente activo se busca mediante la incorporación de 0.1% - 20% en peso de fosfatidilcolina.

15 La Patente Estadounidense No. 5,093,133 enseña el método cercano para preparar gel hidroalcohólico de ibuprofeno para el suministro percutáneo. En donde, el gel comprende ibuprofeno junto con alcohol, disolventes no volátiles, agentes
20 gelificantes, base suficiente y agua.

La Patente Estadounidense No. 5,318,960 y 5,985,860 describe una composición para el suministro transdérmico de NSAID que alivia el dolor como ibuprofeno, metotrexato, capsaicina,
25 difenhidramina, metilnicotinato, indometacina, quetoprofeno, aspirina, diclofenaco de sodio, etc. y sus combinaciones. Las composiciones se fabrican al mezclar una cantidad apropiada de tensoactivo y co-solubilizante es decir alcohol para establecer una fase no acuosa. Después de esto, se agrega lentamente una

cantidad apropiada de agua destilada para formar una solución continua aceitosa clara.

La Patente Estadounidense No. 5,654,337 se relaciona con una
5 composición de sustancia farmacéuticamente activa que incluye un agente antiinflamatorio en una formulación, que se absorbe rápidamente a través de la piel. La formulación comprende una lecitina similar a lípido polar, tensoactivo, agua y urea con un pH de aproximadamente 6-8.

10

La Patente Estadounidense No. 6,054,484 describe la solución acuosa transparente de diclofenaco de sodio disuelto en una mezcla de disolvente de dialquilolamida de ácido graso y agua. La solución acuosa se reivindica por tener alta penetración.

15

La Patente Estadounidense No. 6,193,996 describe un adhesivo de la piel sensible a la presión para el suministro transdérmico de diclofenaco. La formulación incorpora la cantidad efectiva de diclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables en la mezcla
20 de adhesivos con mejorador de la penetración.

La W09857624 enseña sobre una invención se relaciona con la preparación farmacéutica para aplicación tópica que contiene alcohol junto con n-alquilpirrolidona de cadena corta y por lo
25 menos una pirrolidona sustituida con el radical alquilo de cadena larga con una cantidad suficiente de agua.

La Patente Estadounidense No. 5,665,378 establece el uso de formulaciones que contienen capsaicina y pamabrom para aliviar el

dolor. Las formulaciones acuosas se utilizan como parches o en forma de cremas.

La Patente Estadounidense No. 4,704,406 describe una
5 composición de solución no acuosa de ácido arilalcanoico o sus sales como líquidos rociables. Este objetivo se logra al utilizar un sistema portador de dos componentes que comprende disolventes no volátiles y volátiles y en donde la concentración de los disolventes volátiles (etanol, alcohol isopropílico y, propanol)
10 es alta cuando se compara con los disolventes no volátiles. De acuerdo con lo anterior, la relación de rango volátil con los disolventes no volátiles varía de 1: 1 a 20: 1 en peso. Las características esenciales de esta invención proporcionan enfriamiento rápido y formación de película en el sitio de la
15 aplicación, a través de la evaporación rápida del disolvente volátil.

El diclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables y
20 otros NSAID producen su acción analgésica anti-inflamatoria a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandina. Por otra parte, los contrairritantes similares a mentol y salicilato de metilo producen la sensación de calor en el sitio de aplicación debido al aumento de la circulación sanguínea en el tejido. Teniendo en cuenta el mecanismo diverso de acción de
25 diclofenaco y contrairritantes, la combinación de diclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables con contrairritantes también se ha formulado en la forma de cremas, geles y aerosoles para tomar ventaja de los diversos mecanismos de acción del diclofenaco y los contrairritantes. Este mecanismo de acción

ayuda a aliviar el dolor y la inflamación. Todas estas preparaciones de sales farmacéuticamente aceptables de diclofenaco con contrairritantes reportados en la técnica anterior incorporan agua como un componente esencial de la
5 formulación.

Adicionalmente es obvio de la técnica anterior que cada inventor se ha enfocado en alcanzar el mejoramiento de la penetración a través del uso de uno o más mejoradores de la
10 penetración y presentándolos en una o más de las formas de dosificación anteriores a saber, cremas, geles, aerosoles, loción, emulsiones, soluciones acuosas y soluciones no acuosas. Desafortunadamente, nada de la técnica anterior describe aproximadamente la elección de la forma de dosificación deseada
15 adecuada para la sal de diclofenaco a través del suministro tópico con penetración y biodisponibilidad mejoradas.

En la mayoría de las invenciones, los inventores han ensayado una o más de las formas de dosificación para una
20 composición transdérmica dada, en donde, es evidente que los inventores tienen certeza del requerimiento de la naturaleza de la dosificación necesitada para la penetración transdérmica mejorada y por lo tanto él/ella intentan preparar una o más de las formas de dosificación para una composición única. Más aún,
25 las invenciones que se han descrito acerca de múltiples formas de dosificación para una única composición no han descrito ninguna evidencia de su superioridad entre las formas de dosificación designadas, al comparar aquellas formas de dosificación con los productos disponibles en el mercado.

Entre más grande sea predominantemente un número de las soluciones tópicas con absorción transdérmica mejorada descritas en la técnica anterior, una mayor parte de las soluciones tópicas
5 utilizan agua como un ingrediente esencial en el vehículo con el objeto de lograr alta penetración transdérmica a través de la hidratación del estrato córneo. Más particularmente, se utiliza agua por su propiedad solubilizante. Se preparan cremas típicas al disolver ingredientes solubles en agua en la fase acuosa y los
10 ingredientes solubles en aceite en la fase aceitosa. Las dos fases se mezclan junto con el tensoactivo adecuado para formar una crema. En el caso de las soluciones acuosas, se utiliza agua junto con otros codisolventes y tensoactivos para solubilizar los ingredientes solubles en agua de la formulación y también como un
15 agente hidratante para la piel y en algunos casos el agua también ayuda a reducir la viscosidad de la solución.

Adicionalmente, las soluciones tópicas no acuosas descritas en la Patente Estadounidense No. 4,704,406 excluyen agua ya que
20 la naturaleza inherente de las formulaciones no justifica el uso de agua en la formulación. Los objetivos principales de estas patentes es proporcionar el enfriamiento rápido y la formación de película rápida en el sitio de aplicación a través de la evaporación de la solución presente en la solución tópica
25 descrita que se puede rociar.

Por lo tanto, existe la necesidad de formular una formulación tópica estable, no tóxica, viscosa baja, non acuosa, no grasosa de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco

con una penetración mejorada de diclofenaco en la piel en el sitio de aplicación de dicha formulación tópica.

Resumen de la Invención

5

Es un aspecto principal de la presente invención proporciona una solución tópica no acuosa, no grasosa, viscosa baja, no irritante y no deshidratante que comprende la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco, que exhibe penetración transdérmica mejorada que resulta en altos niveles de plasma de sangre de dicho fármaco.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una solución tópica no acuosa con penetración, absorción y biodisponibilidad mejoradas.

El aspecto adicional de la presente invención es proporcionar una solución tópica no acuosa de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco junto con aditivos farmacéuticamente aceptables. Los anteriores y otros aspectos se logran de acuerdo con las siguientes modalidades. Sin embargo, la presente invención no se limita a las modalidades preferidas descritas aquí adelante.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona una solución tópica no acuosa que comprende la cantidad efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco preferiblemente en el rango de aproximadamente 1.16%

a aproximadamente 5% p/v y más preferiblemente en el rango de aproximadamente 1.16% a aproximadamente 2.32% p/v.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se
5 proporciona una solución tópica no acuosa de sal dietilamina de diclofenaco junto con 10 aditivos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una otra modalidad de la presente invención,
se proporciona una composición novedosa de la solución tópica no
10 acuosa que comprende una cantidad efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco, aproximadamente 10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante, un disolvente seleccionado de propilenglicol, glicofurol o su mezcla y opcionalmente un
15 humectante, antioxidante y un mejorador de la penetración adicional. En donde dicho alcohol de cadena inferior tiene longitud de cadena de carbono de C₂-C₅ como mejorador de la penetración y solubilizante, y en donde el alcohol de cadena inferior preferido es etanol en una cantidad de aproximadamente
20 10 a 20% v/v.

De acuerdo con todavía otra modalidad de la presente invención, se proporciona una composición novedosa de la solución
tópica no acuosa que comprende una cantidad efectiva de la sal
25 farmacéuticamente aceptable de diclofenaco, aproximadamente 10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante, un disolvente seleccionado de propilenglicol, glicofurol o su mezcla, uno o más contrairritantes y opcionalmente un humectante, antioxidante y un

mejorador de la penetración adicional. En donde dicho alcohol de cadena inferior tiene longitud de cadena de carbono de C₂-C₅ como mejorador de la penetración y solubilizante, y en donde el alcohol de cadena inferior preferido es etanol en una cantidad de 5 aproximadamente 10 a 20% v/v.

De acuerdo con todavía otra modalidad de la presente invención se proporciona una composición de la solución tópica no acuosa, en donde dicha composición se prepara mediante un proceso 10 que comprende las etapas de (a) preparar una solución de cantidad terapéuticamente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente, (b) preparar una solución de mejorador de la penetración y solubilizante, (c) opcionalmente agregar un mejorador de la penetración adicional en la solución 15 resultante de la etapa (b), (d) agregar, bajo agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c), a la solución de la etapa (a), (e) opcionalmente agregar un humectante a la solución resultante de la etapa (d) para obtener la solución 20 homogénea transparente clara, y (f) agregar una cantidad suficiente de disolvente para hacer el volumen de la composición hasta 100%.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención se proporciona una composición de la solución tópica no acuosa, en 25 donde dicha composición se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de (a) preparar una solución de cantidad terapéuticamente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente, (b) preparar una solución de contrairritante empleando un solubilizante, (c) opcionalmente

agregar un mejorador de la penetración adicional y antioxidante en la solución obtenida en la etapa (b), (d) agregar, bajo agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c) a la solución de la etapa (d) para obtener la solución homogénea
5 transparente clara, y (e) agregar una cantidad suficiente de disolvente para hacer el volumen de la composición hasta 100%.

Descripción Detallada de la Invención

10 Aunque esta especificación concluye con reivindicaciones particularmente destacadas y afirmando claramente, que lo que se relaciona con la invención se anticipa, que la invención se entiende en más fácilmente a través de la lectura de la siguiente descripción detallada de la invención y el estudio de los
15 ejemplos incluidos.

De acuerdo con la presente invención, se describe la solución tópica no acuosa de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco. La composición de solución tópica no es grasosa,
20 no irritante y no deshidratante cuando se aplica a la piel de un mamífero.

Adicionalmente, la solución tópica exhibe penetración transdérmica mejorada resulta en niveles mayores de plasma de
25 sangre de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco que cualquiera otra formulación existente conocida en la técnica anterior. Adicionalmente, se emplea la cantidad terapéuticamente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco para la preparación de la composición de solución tópica junto

con varios aditivos farmacéuticamente aceptables, en donde, la cantidad terapéuticamente efectiva de sal de diclofenaco está en el rango de aproximadamente 1.16% a aproximadamente 5% p/v y más preferiblemente en el rango de aproximadamente 1.16% a 5 aproximadamente 2.32 % p/v.

El término "cantidad terapéuticamente activa" como se utiliza aquí es la cantidad o la cantidad de un ingrediente activo que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica deseada.

El término "aditivo farmacéuticamente aceptable" como se utiliza aquí está destinado a denotar cualquier material, que proporciona sustancialmente cualquier mejora terapéutica y/o profiláctica de la composición farmacéutica actual o el aditivo empleado puede ser inerte. Se agrega tal un aditivo con el propósito de hacer posible obtener una composición farmacéutica, que tiene propiedades técnicas aceptables y que mejoran la biodisponibilidad.

De acuerdo con la presente invención, los aditivos farmacéuticamente aceptables empleados para preparar la solución tópica de sal de diclofenaco se selecciona a partir de solubilizantes, mejoradores de la penetración, disolventes, contrairritantes, humectantes anti-oxidantes y así sucesivamente.

Los contrairritantes empleados en la presente invención se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende salicilato de metilo, capsaicina, mentol, aceite de gaulteria, alcanfor,

eucalipto, plastificantes de mostaza y aceite de turpentina y más preferiblemente se selecciona de salicilato de metilo, mentol, capsaicina y alcanfor.

5 El término "opcional" o "opcionalmente" o "con o sin" significa que los aditivos posteriormente descritos o circunstancias pueden o no pueden estar presentes, ya que la descripción incluye instantes donde los excipientes o circunstancias pueden o no pueden estar presentes.

10

La frase "sales farmacéuticamente aceptables" como se utiliza aquí se refiere a sales no tóxicas del compuesto de la presente invención que se preparan generalmente al hacer reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica
15 adecuada, o que se preparan al hacer reaccionar la base libre con un ácido adecuado. Las sales representativas incluyen sales de metal álcali tal como derivados alquilo o dialquilo, sales de sodio, potasio y alcalinotérreas tal como calcio y magnesio. Preferiblemente la sal empleada de diclofenaco para la
20 preparación de dicha solución tópica de la sal de diclofenaco es sal dietilamina de diclofenaco.

El solubilizante farmacéuticamente aceptable adecuado empleado para la preparación de la solución tópica de diclofenaco
25 se selecciona del grupo que comprende alcohol de cadena inferior que tiene longitud de cadena de carbono de C_2 a C_5 , más preferiblemente se selecciona del grupo que comprende etanol, propanol y isopropanol. El solubilizante etanol preferible está en el rango de aproximadamente 10 a 30% v/v, más preferiblemente

10 a 20% v/v y más preferiblemente 10% v/v, en donde etanol también sirve como un mejorador de penetración efectiva para mejorar la biodisponibilidad de la solución tópica de sal dietilamina de diclofenaco. El solubilizante o mejorador de la penetración utilizado aquí está libre de agua.

El mejorador adicional de la penetración utilizado aquí se selecciona del grupo que comprende ácidos grasos de cadena larga saturados e insaturados, su éster, compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno sustituidos por alquilo solos o en combinación con los mismos y más preferiblemente seleccionado de ácido oleico, miristato de isopropilo, palmitato isopropilo, N-metil-pirrolidona (NMP), 2-metil-pirrolidona o 1-metil-pirrolidona solo o en combinación de los mismos. El mejorador adicional de la penetración tal como ácido oleico se emplea preferiblemente en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% p/v.

El humectante utilizado aquí agregado opcionalmente en la composición de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco se selecciona del grupo que comprende glicerina, propilenglicol, triacetato de glicerilo, polioles, polioles poliméricos, ácido láctico, urea, solo o su mezcla y más preferiblemente seleccionado de glicerol y/o urea, solos o en combinación con los mismos. El humectante se utiliza en la concentración de aproximadamente 2 a aproximadamente 5% p/v.

El disolvente empleado para hacer el volumen de la composición de solución tópica no acuosa preferiblemente se

selecciona del grupo que comprende otro derivado de polietilenglicol o dioles alcano y más preferiblemente seleccionado de glicofurol o propilenglicol, solos o en combinación con los mismos.

5

Adicionalmente, es sorprendente encontrar en nuestras investigaciones que la solución tópica no acuosa de las sales farmacéuticamente aceptables de diclofenaco proporciona absorción transdérmica mejorada e incrementa niveles sanguíneos de diclofenaco cuando se compara con las formulaciones acuosas de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco. La absorción transdérmica mejorada se relaciona directamente con su cantidad incrementada de diclofenaco que se absorbe cuando se compara con cualesquier forma de dosificación convencional.

15

La biodisponibilidad y penetración mejoradas de la solución tópica de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco se caracteriza por la acción analgésica superior en el sitio de aplicación. La biodisponibilidad superior se evalúa por varios parámetros farmacocinéticos que incluyen pero no se limitan a valores incrementados de AUC y C_{max} .

20

El término " C_{max} " como se utiliza aquí se refiere a la concentración máxima de diclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptable en plasma sanguíneo alcanzada después de la administración tópica de dicha composición.

25

El término "AUC" (Área Bajo la Curva) como se utiliza aquí indica la cantidad total de diclofenaco o sus sales

farmacéuticamente aceptables absorbidas por el torrente sanguíneo en un tiempo predeterminado, generalmente 24 horas. El AUC es una medición de la biodisponibilidad y se calcula al integrar los niveles de concentración de plasma de la sal de diclofenaco con respecto a un tiempo.

La composición de la solución tópica no acuosa típica de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco se describe como Tipo-I y Tipo-II. En donde el tipo I es una composición novedosa de la solución tópica no acuosa que comprende:

- a) una cantidad efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco;
- (b) aproximadamente 10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante;
- (c) un disolvente se selecciona de propilenglicol, glicofurol o su mezcla; y
- (d) opcionalmente un humectante, antioxidante y un mejorador de la penetración adicional. T

El tipo II distintivo es otra composición novedosa de la solución tópica no acuosa que comprende:

- (a) una cantidad efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco;

(b) por lo menos uno o más contrairritantes;

(c) aproximadamente 10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante;

5

(d) un disolvente se selecciona de propilenglicol, glicofurol o su mezcla; y

(e) .opcionalmente un humectante, antioxidante y un
10 mejorador de la penetración adicional.

El proceso para preparar la composición tipo I comprende las etapas de a) preparar una solución de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente, b) preparar una
15 solución de mejorador de la penetración y solubilizante, c) opcionalmente agregar un mejorador de la penetración adicional en la solución resultante de la etapa (b), d) agregar, bajo agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c), a la
solución de la etapa (a), e) opcionalmente agregar un humectante
20 a la solución resultante de la etapa (d), y f) agregar una cantidad suficiente de disolvente para hacer el volumen de la composición hasta 100%.

El proceso para preparar la composición tipo II comprende
25 las etapas de a) preparar una solución de cantidad terapéuticamente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente b) preparar una solución de contrairritante que emplea un solubilizante, c) opcionalmente disolver un mejorador de la penetración adicional y antioxidante

en la solución obtenida en la etapa (b), d) agregar bajo agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c), a la solución de la etapa (a), y e) agregar una cantidad suficiente de disolvente para hacer el volumen de la composición hasta 100%.

5

El proceso completo para la preparación de la solución tópica de la composición I y II se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno.

10 De acuerdo con una modalidad alternativa de la presente invención, la solución tópica de sal de diclofenaco se prepara mediante un proceso que comprende (a) preparar una solución de diclofenaco dietilamina en propilenglicol con agitación continua, (b) disolver contrairritantes mentol en otros contrairritantes
15 tal como salicilato de metilo y disolver adicionalmente la mezcla en etanol mediante agitación continua, (c) agregar la solución obtenida en la etapa (b) a la solución obtenida en la etapa (a), para producir una solución tópica homogénea transparente clara, y (d) hacer el volumen de la solución final con propilenglicol para
20 obtener la solución tópica. El proceso completo de preparación de la solución tópica de sal de diclofenaco con contrairritantes descritos aquí se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno.

De acuerdo con todavía otra modalidad alternativa de la
25 presente invención la solución tópica de sal de diclofenaco se prepara mediante un proceso que comprende (a) preparar una solución de diclofenaco dietilamina en propilenglicol con agitación continua, (b) disolver un contrairritante mentol en otro contrairritante tal como salicilato de metilo bajo agitación

continua y disolver adicionalmente la mezcla en etanol mediante agitación continua, (c) disolver un mejorador de la penetración adicional tal como ácido oleico, miristato de isopropilo y/o n-metilpirrolidona en la solución etanólica obtenida en la etapa 5 (c), para obtener la solución de contrairritantes y mejorador adicional de las penetraciones en etanol, (d) agregar las soluciones obtenidas en la etapa (c) bajo agitación continua, a la solución obtenida en la etapa (a), para producir una solución tópica homogénea transparente clara, y (e) hacer el volumen de la 10 solución final obtenida en la etapa (d) con propilenglicol para obtener la solución tópica. El proceso completo de la preparación de la solución tópica de sal de diclofenaco con contrairritantes descritos aquí se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno. Los varios tipos de las formulaciones de solución tópica descritas 15 aquí se encuentran para esparcir uniformemente en la piel de un mamífero y en donde dicha solución tópica forma una película no grasosa lisa sobre la piel para obtener penetración en el estrato córneo. La cantidad adecuada de propilenglicol y humectantes tal como glicerol y urea asegura que la piel no se deshidrate cuando 20 se aplica. La evaporación de alcohol de la composición de solución tópica no acuosa resulta en la formación de una película en la superficie de la piel estabilizada por la presencia de una gran cantidad de disolvente de propilenglicol empleado aquí. Esto asegura la penetración constante de sal de diclofenaco disuelto 25 en propilenglicol en la piel de un mamífero.

La composición de solución tópica no acuosa de la presente invención se proporciona con alta biodisponibilidad que cualquier otra forma de dosificación de sal dietilamina de diclofenaco

conocido en la técnica, en donde se prepara dicha composición de acuerdo con la presente invención sin ningunas adición de agua.

Adicionalmente, los aditivos de excipiente farmacéuticamente
5 aceptables empleados en la presente invención son seguros y se utilizan ampliamente varias formas de dosificación de fármacos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una
10 composición que tiene soluciones que penetran rápidamente (QPS) de fármacos activos para uso tópico, que no deshidratan la piel y que tienen óptima viscosidad y consistencia para el esparcido uniforme sobre la superficie de la piel.

15 La viscosidad de la solución tópica de acuerdo con la presente invención es altamente suficiente para facilitar la aplicación y adherencia de la solución tópica en la piel de un mamífero y asegura que la penetración transdérmica no se deteriore por su viscosidad. Los rangos de viscosidades son de
20 aproximadamente 10 a aproximadamente 50 cps.

Ejemplo 1

Método para evaluar la absorción transdérmica de diferentes
25 formulaciones de sales farmacéuticamente aceptables de diclofenaco:

Objetivo del estudio

Para evaluar la absorción transdérmica de la composición tópica de solución de sal dietilamina farmacéuticamente aceptable (Tipo 1 y Tipo 11) empleando tres o cinco sujetos adultos macho humanos saludables bajo condición de ayuno, en donde dicha
5 evaluación es ciego o doble ciego, balanceada, aleatorizada, de doble tratamiento, de dos secuencias, de dos periodos, de dosis única, bioequivalencia cruzada.

Diseño del estudio

10

La evaluación de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco se lleva a cabo en 3 o 5 voluntarios macho saludables de edades entre 18 y 40 años. Su historia médica, se hace examen de sangre y orina dentro de los 15 días antes de participar en el
15 estudio de ensayo clínico. Después de revisión de los reportes médicos requeridos por los 15 médicos, se certifican los voluntarios saludables humanos para su aptitud física para participar en este estudio de evaluación.

20 Estos estudios se dividen en dos partes diferentes, Periodo 1 y Periodo 11. El proyecto total para cada estudio se completa en 15 a 20 días del día de revisión del Periodo 1. Adicionalmente, existe un espacio de por lo menos 7 días entre estos dos periodos. Durante cada periodo a los sujetos se les
25 solicita permanecer en nuestras instalaciones clínicas. En cada periodo, a los sujetos se les solicita permanecer en nuestras instalaciones clínicas de por lo menos 12 hr antes de la administración del fármaco de estudio a por lo menos 24 hr después de la administración del fármaco de estudio. Durante este

periodo ellos tienen restricción de dejar las instalaciones de ensayo clínico y se restringen de adherir a los términos y condiciones de los procedimientos de ensayo clínico.

5 Cada estudio consiste de la administración de dos formulaciones en dos periodos diferentes (Periodo 1 y Periodo 11). En ambos periodos, se aplican a los sujetos una de las formulaciones, Prueba o Referencia, según el esquema de aleatorización. Las dos formulaciones se aplican en las

10 cantidades apropiadas con el fin de asegurar que se aplique la cantidad igual del ingrediente activo. Ambas formulaciones se esparcen en la espalda completa de los voluntarios humanos y se frota suavemente durante 40 segundos para tener esparcimiento igual en la piel de los voluntarios.

15 Después de aplicar las formulaciones o composiciones de dicho fármaco en cada periodo, se recolectan muestras sanguíneas en diferentes intervalos de tiempo para evaluar la presencia del ingrediente activo. También se toman muestras sanguíneas antes de

20 la aplicación de la formulación en la piel de los voluntarios. Adicionalmente, se toman muestras sanguíneas después de 15min, 30min, 45min, 1hr, 2 hr, 3 hr, 4 hr, 5 hr, 6 hr, 7 hr, 8 hr, 9 hr, 10 hr, 11 hr, 12 hr, 14 hr y 16 hr luego de la aplicación de la formulación de fármaco en cada periodo.

25 Con el fin de hacer el proceso de recolección de la sangre menos dolorosa, se inserta una cánula en la vena del antebrazo de los voluntarios. La cánula se mantiene permanentemente hasta la terminación del estudio al inyectar 0.5 ml de solución salina y

0.2 ml de heparina después de cada recolección de la muestra. Los primeros 0.2 ml de la sangre heparinizada se descarga en todo el muestreo posterior. Se recolectan muestras sanguíneas mediante punción de vena separada donde la inserción de la cánula no es posible.

10 Durante el estudio, el médico monitorea continuamente los signos vitales de sus voluntarios tal como la temperatura oral, presión sanguínea y presión sanguínea radial para proporcionar seguridad a los voluntarios. El monitoreo de los voluntarios se desarrolla antes de la aplicación de la dosis de muestra y a 2hr, 4hr, 8hr y 12hr después de la aplicación de la muestra en cada periodo. Adicionalmente, el examen clínico del voluntario se desarrolla en el tiempo de revisión y también la revisión durante 15 cada periodo. Se interroga a todos los sujetos por su bienestar en el tiempo de los exámenes clínicos.

20 Se proporcionan comidas estandarizadas por los requerimientos del estudio durante su participación en la evaluación o periodo de estudio. A los voluntarios se les proporcionan magazines, periódicos, televisión/películas, música, y juegos de billar, ajedrez y cartas durante su permanencia en las instalaciones clínicas.

25 Todas las muestras así recolectadas se centrifugan inmediatamente, se recolecta plasma en recipientes plásticos (3ml) y se almacena inicialmente a -20°C , posteriormente a -80°C hasta que se ha analizado por Cromatografía Líquida de Alto

Desempeño (HPLC) para encontrar la concentración del fármaco de prueba o referencia.

Se extrae sal de diclofenaco de una alícuota de plasma humano utilizando procedimiento de extracción Líquido- Líquido y se inyecta en el HPLC. Se utiliza un método estándar interno para cuantificación de diclofenaco. Un modelo de regresión lineal de mínimos cuadrados ($Y = 14 Ax + b$, sin 0, 0) se utiliza para determinar la concentración del fármaco de prueba o referencia.

10

Se ha encontrado sorprendentemente que sal dietilamina de diclofenaco, una composición de solución no acuosa produce penetración transdérmica altamente significativa cuando se compara con aquel de una composición de solución acuosa. Se demuestra al someter la formulación no acuosa No. 11 (que comprende sal dietilamina de diclofenaco 2.32% p/v, etanol 10% p/v, propilenglicol; cantidad suficiente) y la formulación acuosa 14 (que comprende sal dietilamina de diclofenaco 2.32% p/v, etanol 10% p/v, agua purificada 50% p/v, propilenglicol cantidad suficiente,) en su estudio de bioequivalencia respectivo al seguir dicho procedimiento como se describió anteriormente. Los resultados de dicho estudio piloto se muestran en la Tabla 1.

20

Tabla 1

25

Estudio de Ligado Único

Sr. No.	Formulación 11 (Prueba No Acuosa)			Formulación 14 (Referencia Acuosa)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ Hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr
1.	1482.47	213.45	8	1572.66	206.39	7
2.	534.83	52.42	9	405.00	47.19	9
3.	1207.00	153.08	9	845.03	111.52	7
4	480.74	55.90	11	366.10	35.54	9
5	1123.35	139.44	11	707.81	81.81	7
Promedio	965.66	122.86	9.60	779.32	96.49	7.80

Los resultados obtenidos en el estudio anterior demuestran que la composición de solución acuosa no promedio muestra penetración transdérmica altamente significativa cuando se compara con la composición acuosa. El AUC de la composición no acuosa es alrededor de 24% mayor que la composición acuosa correspondiente. Adicionalmente, el Cmax AUC de la composición no acuosa es alrededor de 28% mayor cuando se compara con aquella de la composición de solución no acuosa.

En otro estudio de bioequivalencia, se demuestra que la composición de solución no acuosa muestra penetración transdérmica altamente significativa cuando se compara con aquella de la composición de solución acuosa disponible en el mercado bajo el nombre de Pennsaid (Nuvo Research Inc., Canadá). En donde dicha composición de solución tópica contiene 45% p/v de agua. La composición de solución no acuosa descrita (es decir Fórmula No. 2) que comprende sal de dietilamina de diclofenaco 2.32% P/V, etanol 10% p/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente Los resultados obtenidos para este estudio se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Sr. No.	Formulación No. 2 (Prueba No Acuosa)			PENNSAID (Referencia Acuosa)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ Hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ Hr
1	312.14	75.99	7	580.55	105.39	8
2	1014.93	245.99	9	214.51	47.58	8
3	821.46	141.09	6	557.42	82.47	7
Promedio	716.18	154.33	7.33	450.83	78.48	7.66

5

Se conduce una bioequivalencia para comparar el PENNSAID transdérmico de una formulación de gel hidrico (por ejemplo Voveran, Novartis) con una composición de solución no acuosa (Formulación No.11) preparada de acuerdo con la presente invención que comprende sal dietilamina de diclofenaco 2.32% p/v, etanol 10%p/v, propilenglicol, cantidad suficiente Los resultados obtenidos para este estudio se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

15

Sr. No.	Formulación No.11 (Prueba No Acuosa)			Gel Voveran (Referencia Acuosa)		
	AUC µg/ml.hr	Cmax µg/ml	Tmax/ hr	AUC µg/ml.hr	Cmax µg/ml	Tmax/ Hr
1.	2622.6	438.01	5	68.95	9.88	8
2.	1254.9	173.84	6	15.63	6.54	7
3.	2570.8	410.59	6	149.68	20.85	4
4.	1305.2	207.14	6	121.59	15.06	6
Promedio	1938.38	307.40	5.75	88.96	13.08	6.25

Llega a ser obvio de los resultados obtenidos anteriormente que la composición de solución no acuosa descrita en la presente invención tiene mucha mejor penetración transdérmica cuando se compara con aquella de la composición de gel anhidro disponible en el mercado, Gel Voveran.

Otro estudio de bioequivalencia se conduce para comparar la penetración transdérmica de una formulación de gel hidro (Voveran) con una composición de solución no acuosa, es decir la Formulación No. 2 que comprende diclofenaco dietilamina 2.32% p/v, etanol 10% p/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente. Los resultados obtenidos para este estudio se muestran en la tabla 4.

15

Tabla 4

Sr. No.	Formulación No.2 (Prueba No Acuosa)			Voveran Emulgel (Referencia Acuosa)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr
1.	2100.2	341.6	6	BDL*	BDL*	BDL*
2.	747.3	109.99	8			
3.	1833.3	278.61	7			
4.	1319.9	199.58	7			
5.	1245.2	207.06	6			
Promedio	1449.18	227.36	6.8			

*BDL - Por debajo de los niveles detectables

Los resultados obtenidos en el estudio anterior muestran que este grupo particular de voluntarios tiene probablemente una barrera fuerte y espesa del estrato córneo. En donde, la composición de solución tópica no acuosa demuestra penetración

transdérmica significativa a pesar de la barrera del estrato córneo fuerte o espesa; pero la formulación de hidrogel acuosa (por ejemplo gel Voveran) falla en producir los niveles detectables del fármaco de ingrediente activo.

5 Se conduce todavía otro estudio de bioequivalencia para comparar la penetración transdérmica de una solución no acuosa (Formulación No.1; preparada de acuerdo con la presente invención que comprende sal dietilamina de diclofenaco 2.32% p/v, 10 salicilato metilo 20% p/v, mentol 10% p/v, etanol 10% p/v, propilenglicol cantidad suficiente) con una crema (Formulación No. 3; que comprende dietilamina diclofenaco 1.16 % p/v, salicilato de metilo 10 % p/v, mentol 5% p/v en una base de crema). Los resultados se muestran en la Tabla 5.

15

Tabla 5

Sr. No.	Formulación No.1 (Prueba No Acuosa)			Formulación No.3 (Referencia Acuosa)		
	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ Hr
1.	975.82	167.19	4	532.73	75.8	7
2.	1091.55	154.5	8	415.83	53.61	6
3	2751.84	353.49	4	985.66	89.06	9
Promedio	1606.40	225.06	5.33	644.74	72.82	7.33

20 Los resultados obtenidos para este estudio muestran que el AUC de diclofenaco producido por la solución no acuosa preparada de acuerdo con la presente invención es casi tres veces aquella de la crema convencional con el ingrediente de la Formulación

No.3 activo similar que está presente en dicha composición de solución no acuosa.

5 Aunque se conoce que el etanol mejora la absorción transdérmica de los fármacos similares a diclofenaco en soluciones acuosas, es necesario encontrar el rango de concentraciones de etanol efectivas que producirían absorción transdérmica óptima de diclofenaco en las soluciones no acuosas novedosas.

10

De acuerdo con lo anterior, se conducen estudios adicionales de bioequivalencia para encontrar los efectos de concentración incrementada de etanol en la composición de solución no acuosa. Inicialmente, una composición de solución no acuosa de la 15 formulación No. 4 comprende sal dietilamina de diclofenaco 2.32% p/v, etanol 3% p/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente se compara con una composición de solución no acuosa de la Formulación No. 2 que comprende sal dietilamina de 20 diclofenaco 2.32% p/v, etanol 10% p/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Sr. No.	Formulación No.2 (No acuosa)			Formulación No.4 (No acuosa)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/hr
1	488.62	91.7	7	1002.42	122.35	12
2	822.44	174.76	4	491.44	66.86	6
3	736.81	199.84	4	431.96	73.95	5
4	808.99	113.51	7	963.4	128.69	8
5	1834.76	295.72	6	575.19	69.99	7
Promedio	938.32	175.10	5.6	692.88	92.36	7.6

Los resultados demuestran claramente que reducir la concentración de etanol de 10 % p/v a 3% p/v reduciría significativamente la penetración transdérmica. Por lo tanto, la concentración de etanol se relaciona directamente con la solución tópica de penetración transdérmica de dicha composición.

Adicionalmente, se conduce el estudio de bioequivalencia con el objetivo de hallar la relación entre la concentración incrementada de etanol y la penetración transdérmica de la composición de solución tópica que contiene sales de diclofenaco. Una composición de la solución tópica no acuosa de la Formulación No. 9 que comprende dietilamonio diclofenaco 2.32% p/v, etanol 20% p/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente se compara con aquella de la composición de solución tópica no acuosa de la Formulación No. 2 que comprende dietilamonio diclofenaco 2.32% p/v, etanol 10% p/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente. Los resultados de este estudio de bioequivalencia se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Sr.No.	Formulación No.2 (No acuosa)			Formulación No.9 (No acuosa)		
	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr
1	1053.32	148.53	7	1429.95	260.73	7
2	3063.59	527.61	4	3702.53	767.56	4
Promedio	2058.45	225.38	5.5	2566.24	514.14	5.5

Los anteriores resultados revelados demuestran definitivamente que el incremento de la concentración etanol de 10% p/v a 20% p/v incrementaría la penetración transdérmica de la composición de solución tópica de sal de diclofenaco.

El objetivo adicional del estudio de bioequivalencia es descubrir si el incremento adicional en la concentración de etanol beneficiaría la penetración transdérmica de la solución tópica de sal de diclofenaco o no. Los resultados del estudio de bioequivalencia de la composición de solución tópica no acuosa de la Formulación No. 9 comprende dietilamonio diclofenaco 2.32% p/v, etanol 20% p/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente se compara con aquella de la composición de solución tópica no acuosa de la Formulación No. 10 que comprende dietilamonio diclofenaco 2.32% p/v, etanol 30% p/v, ácido oleico 2% p/v, propilenglicol cantidad suficiente

Los resultados obtenidos para este estudio de bioequivalencia han indicado claramente que el incremento en la concentración de etanol de 20 % a 30% no produce ningún incremento en su penetración transdérmica de la composición de

solución tópica. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

5

Sr. No.	Formulación No.9 (No acuosa)			Formulación No.10 (No acuosa)		
	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax/ hr
1	1246.82	187.6	5	839.23	139.5	7
2	2046.85	373.36	4	942.72	140.88	7
3	1586.42	304.44	6	3002.02	577.72	5
4	944.0	120.02	7	827.72	129.3	8
5	669.32	99.51	6	765.25	93.04	8
Promedio	1298.68	216.98	5.6	1275.38	216.08	7

10

Indudablemente, serán fácilmente evidentes numerosas variaciones y modificaciones de la invención para aquellos familiarizados con el fármaco transdérmico y el sistema de suministro de medicación. De acuerdo con lo anterior, el alcance de la invención no se debe construir como limitante de los ejemplos específicos desarrollados y descritos, pero se define en las reivindicaciones adjuntas a ésta.

15

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

- 5 1. Una composición novedosa de la solución tópica no acuosa que comprende:

10 una cantidad efectiva de sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco; aproximadamente 10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante;

un disolvente seleccionado de propilenglicol, glicofurol o su mezcla; y

15 opcionalmente un humectante, y un mejorador de la penetración adicional.

- 20 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad efectiva de sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco está en el rango de aproximadamente 1.16% a aproximadamente 5% P/V, preferiblemente aproximadamente 1.16% a aproximadamente 2.32% p/v

- 25 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco es preferiblemente sal dietilamina de diclofenaco.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho alcohol de cadena inferior tienen longitud de cadena de carbono de C_2 a C_5 , preferiblemente seleccionado de etanol, propanol, isopropanol y más preferiblemente etanol.

5

5. La composición de acuerdo con la reivindicación. 1, en donde dicho alcohol de cadena inferior preferiblemente está en el rango de aproximadamente 10% a 20% v/v.

- 10 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se utiliza disolvente en una cantidad para hacer el volumen de la composición hasta 100%.

- 15 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende opcionalmente un antioxidante, preferiblemente seleccionado de monotioglicerol y tocoferol.

- 20 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho mejorador de la penetración adicional se selecciona de ácidos grasos de cadena larga saturada e insaturada, ésteres de los mismos, compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno sustituidos por alquilo, solos o en combinación con los mismos y más preferiblemente seleccionado de etanol, propanol, isopropanol, ácido oleico, miristato de
25 isopropilo, palmitato isopropilo, N-metilpirrolidona (NMP), 2-metil-pirrolidona o 1-metil- pirrolidona, solos o en combinación con los mismos.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho mejorador de la penetración adicional se utiliza en cantidad de aproximadamente 1 a 5 % p/v 2 1
- 5 10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho humectante se selecciona del grupo que comprende glicerina, propilenglicol, triacetato de glicerilo, polioles, polioles poliméricos, ácido láctico, urea, solos o en combinación con los mismos y más preferiblemente se
10 selecciona de glicerol y/o urea, solos o en combinación con los mismos.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho humectante se utiliza en una cantidad de
15 aproximadamente 2% a 5% p/v
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición se caracteriza por tener penetración efectiva de diclofenaco en las partes afectadas del cuerpo
20 sin irritar, sin deshidratar o sin dejar una película grasosa en la piel de un mamífero cuando la solución se aplica tópicamente.
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
25 dicha composición tiene viscosidad en el rango de aproximadamente 10 a 50 cps.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de:

5 a) preparar una solución de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente;

b) preparar una solución del mejorador de la penetración y solubilizante;

10 c) opcionalmente agregar un mejorador de la penetración adicional en la solución resultante de la etapa (b);

15 d) agregar, bajo agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c), a la solución de la etapa (a);

e) opcionalmente agregar un humectante a la solución resultante de la etapa (d); y

20 f) agregar una cantidad suficiente de disolvente para hacer el volumen de la composición hasta 100%.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende adicionalmente uno o más
25 contrairritantes.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho contrairritante se selecciona del grupo que comprende salicilato de metilo, capsaicina, mentol, aceite de

gaulteria, alcanfor, eucalipto, plastificantes de mostaza y aceite de turpentina y más preferiblemente se selecciona de salicilato de metilo, mentol, capsaicina y alcanfor, solos o en combinación con los mismos.

5

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicha composición se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de:

10 a) preparar una solución de cantidad terapéuticamente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco en el disolvente;

15 b) preparar una solución de contrairritante en el mejorador de la penetración y solubilizante;

c) opcionalmente disolver el mejorador adicional de la penetración y antioxidante en la solución obtenida en la etapa (b);

20

d) agregar bajo agitación constante, la solución obtenida en la etapa (c), a la solución de diclofenaco en disolvente para obtener la solución homogénea transparente clara; y

25 e) agregar una cantidad suficiente de disolvente para hacer el volumen de la composición hasta 100%.

UNA SOLUCIÓN TÓPICA NO ACUOSA NOVEDOSA DE DICLOFENACO Y EL
PROCESO PARA PREPARAR LA MISMA

Resumen:

5

Se describe una composición de solución tópica no acuosa novedosa de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco. La composición de solución tópica no acuosa comprende la cantidad terapéuticamente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco, solubilizante, mejorador de la penetración y disolvente, y opcionalmente un humectante, contrairritantes, mejorador adicional de la penetración y anti-oxidantes y un proceso para preparar la misma.

10

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 071107 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD.

[No se traduce Certificación del Consulado de Colombia en Nueva Delhi, No. 95/2007 por estar en español]

[Aparece sello del Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia No. **682324** con fecha noviembre 6, 2007 certificando las funciones y firma de Olympia León]

[No se traduce la Certificación Notarial por estar en inglés y en español]

Base para puntos de la certificación: Resolución de la Junta fechada febrero 7, 2007

(Firma ilegible) R.M. Shah, Notario Público

[Aparece sello de la Cámara de Comercio e Industria de Gujarat – Ahmedabab]

[Aparece estampilla y encima sello notarial del gobierno de Gujarat – India]

[Aparece adherido sello rojo]

[Sello en tinta azul ilegible con firma manuscrita encima también ilegible]

[No se traduce sello del Consulado de Colombia en Nueva Delhi No. **3068/07** por estar en español]

[No se traduce el texto del poder por estar en inglés y en español]

[Firma ilegible] Ketan R. Patel, Director Administrativo el 15 de julio de 2007

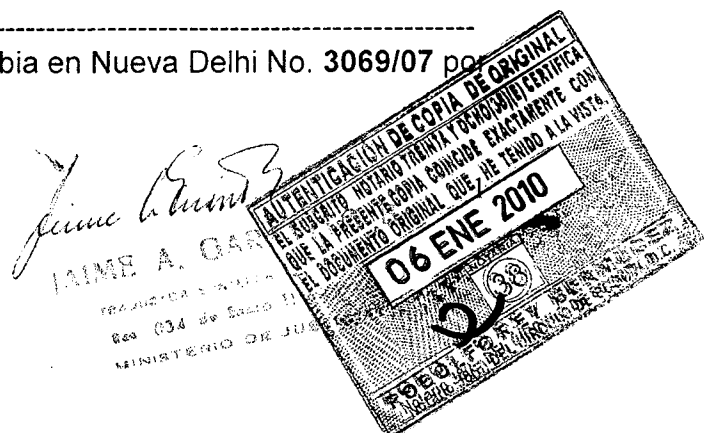
[Aparece sello que dice: "Troikaa Pharmaceūticals Ltd. – Ahmedabab"]

[Aparece sello de la Cámara de Comercio e Industria de Gujarat – Ahmedabab]

[Aparece sello notarial del gobierno de Gujarat – India]

[Sello en tinta azul ilegible con firma manuscrita encima también ilegible]

[No se traduce sello del Consulado de Colombia en Nueva Delhi No. **3069/07** por estar en español]



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 071107 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

[Aparece sello del Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia No. **682322** con fecha noviembre 6, 2007 certificando las funciones y firma de Olympia León]

[Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de la India]

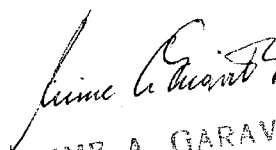
[Dos sellos ilegibles, el primero de los cuales tiene el No. 183929 y con fecha octubre 16, 2007]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 94340



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

BAKER & MCKENZIE

Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 900.034.906-9
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD
domiciled in

Jodhpur Tekra, Ahmedabad 380 015, India

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in Ahmedabad

On the 15th day of July of 2007

Name: Ketan R Patel
Designation: Managing Director

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD
domiciliada en

Jodhpur Tekra, Ahmedabad 380 015, India

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

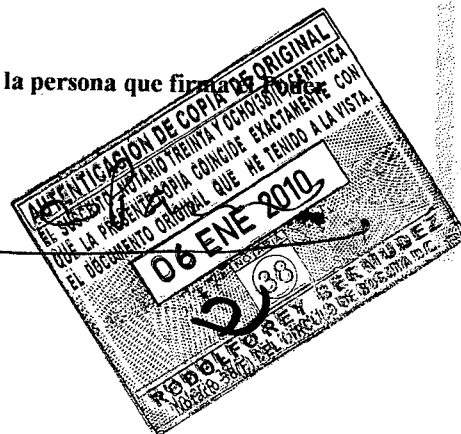
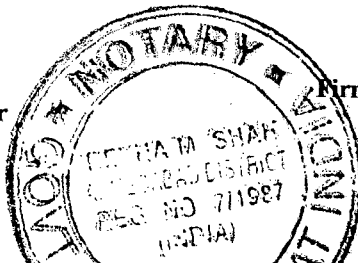
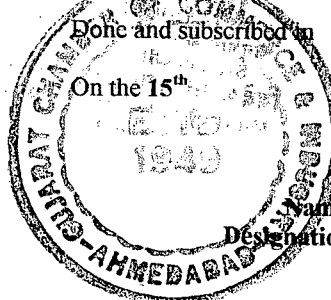
con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

los días del mes de de 2007

Firma de la persona que firma



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 9 =
PAGADOS DERECHOS CONSULARES US\$ 15 =

CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

No. 3069/07
El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA
que el señor V.D. Choudhary
que autoriza el presente documento, ejerce
legalmente en la fecha allí expresada las
funciones de Notario
Notario
Este documento
que usa y
algunas

19 OCT 2007



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

682322

Olympia Leon
LIVIANA A. LEON
DOCUMENTO DE EMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

Olympia Leon
OLYMPIA LEON DE SINGH
Consulado de Colombia

208

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2007 NOV -6 A 8:38

Choudhary
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

No. 143789 16 OCT 2007
Date
माहिती मण्डल के सहायक सचिव/उप सचिव
सचिव के हस्त पर स्थापित किये जाते हैं।
The signature of Asst. Secretary /
Deputy Secretary / Secretary of Consulate
of Colombia attached



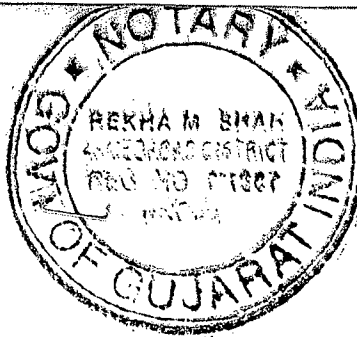
Choudhary
(वी.डी. चौधरी)
(V.D. CHAUDHARY)
अनुभाग अधिकारी (ओ.डी.ओ.)
Section Officer (C.O.)
विदेश मंत्रालय, नई दिल्ली
Ministry of External Affairs
New Delhi

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
EL SUSCRITO NOTARIO TREINTA Y OCHO (38) CERTIFICA
QUE LA PRESENTE COPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON
EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
06 ENE 2010
RODOLFO REY BERMUDEZ
Notario 38(E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Serial No. 163621-28/9/2007

BAKER & MCKENZIE

2



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 12 day of September 2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Ketan R Patel

of legal age and domiciled in India

Commerce House 1, Satyamarg, Bodakdev, Ahmedabad, Gujarat, India

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Managing Director

of the judicial person TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD

4. That the judicial person TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD having its home office in

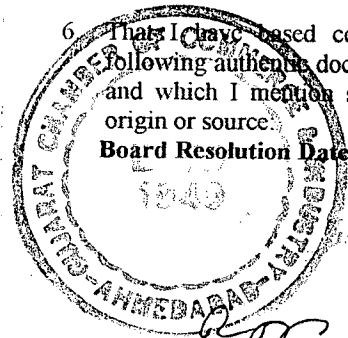
Jodhpur Tekra, Ahmedabad 380 015, India

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source.

Board Resolution Dated : 02/07/2007



R. M. SHAH
NOTARY
26/9/07

Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los días del mes de de 200, el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD

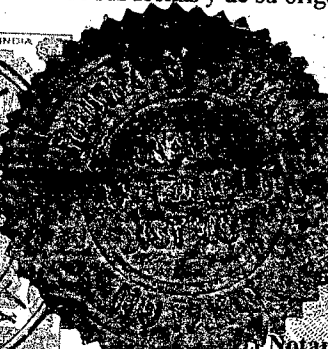
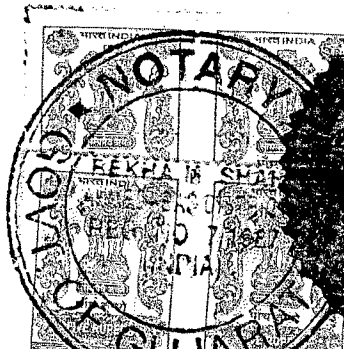
4. Que la persona jurídica TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD con sede en

Jodhpur Tekra, Ahmedabad 380 015, India

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:



CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

CERTIFICA:

DADO EN NUEVA DELHI A LOS DIECINUEVE DIAS (19) DEL MES DE OCTUBRE DE DOS MIL SIETE (2007).

WEST

682324

Olympia

Quels

OLYMPIA LEON DE SINGH
E.F.C.

[illegible]

2007 NOV -6, A 8: 39

ALL INFORMATION CONTAINED
HEREIN IS UNCLASSIFIED
DATE 08-22-2011 BY 60322
UCBAW

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y
DERECHOS CONSULARES: US \$109.
(Ciento nueve Dólares Americanos)



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 93
PAGADOS DERECHOS CONSULARES US\$ 152

CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

No. 3068/07

El suscrito Cónsul General de Colombia en Panamá CERTIFICA
que el señor V. D. Chacabanco
que autoriza al presente, es legítimo, ejerce
legalmente como Secretario todas las
funciones de Ministerio de Fomento

9 OCT 2017



OLYMPIA LEON DE SINGH
Consulado de Colombia

RESPUESTA
AL
COMUNICADO

82323

NOV - 6 A 8:38

[illegible]

JEFF DELEGALIZATION
POGOI A.D.

No. 16 OCT 1954
दिनांक
Date
सचिव के द्वारा कर दायर/पुष्टि किया जाते हैं।
Secretary / Deputy Secretary / Secretary of Government - Attached



(वी०डी० चौधरी)
(V.D. CHAUDHARY)
अध्यापक अधिकारी (वी०डी०)
Section Officer (V.D.)
विदेश मन्त्रालय, नई दिल्ली
Ministry of External Affairs
Delhi

विदेश प्रत्यवेक्षण (परीक्षण करने के लिए)

Ministry of External Affairs
New Delhi

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
 EL SUSCRITO NOTARIO TREINTA Y OCHO (38) CERTIFICA
 QUE LA PRESENTE COPIA CONCORDA EXACTAMENTE CON
 EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 ENE 2010
 38
RODOLFO F. BERNARDEZ
 ABOGADO EN JEFE DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001093- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 16:44:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

ADIVISION ATIVAMITE - NUEVAS CREACIONES



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patenté.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que p... solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	



Bogotá,
2020

79

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD

REFERENCIA	Radicación No.	10 1093
	Solicitud internacional	PCT/IN2008/000363
	Fecha inicio fase nacional	08/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

- 2159

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

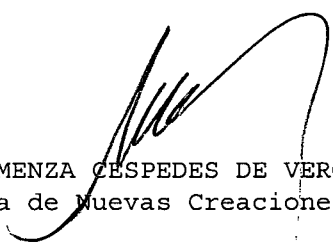
Continúa en la página siguiente...



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

98

Radicación No.: 10 1093


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 19 FEB. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia