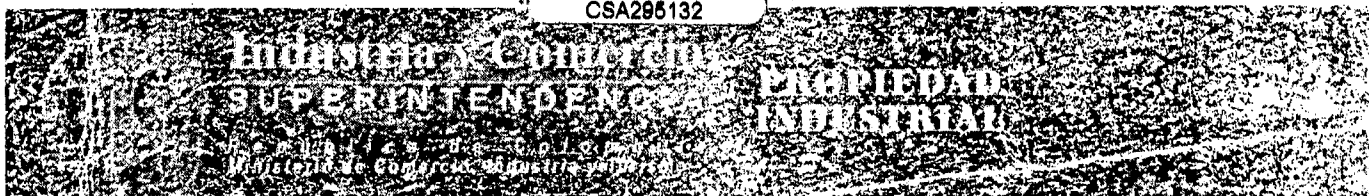




1
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD DE

PCT

PATENTE DE INVENCION

PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

09-111579

21. EXPEDIENTE No

74. TITULO: FORMULACION FARMACEUTICA TOPICA

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K9/00

71. SOLICITANTES: FUTURA MEDICAL DEVELOPMENTS LIMITED

DOMICILIO:

Surrey Technology Centre, 40 Cecani Road,
The Surrey Research Park, Guildford, Surrey
GU2 7YG, REINO UNIDO

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A

22. BOGOTA, D.C.,

- 8 OCT. 2009

Tibbo, Poderes
Fw 13-10-2009



No. 09-111579-00000-0000

Fecha: 2009-10-08 14:35:37

Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 50

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

②
SOLICITANTE (71)

Nombre: FUTURA MEDICAL DEVELOPMENTS
LIMITED

Dirección: Surrey Technology Centre
40 Occam Road
The Surrey Research Park
Guildford, Surrey GU2 7YG
REINO UNIDO

Domicilio: Guildford, Surrey, REINO UNIDO
Lugar de Constitución: REINO UNIDO

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____ Cual _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 7560770 Fax: 7550158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

ADRIAN FRANCIS DAVIS
12 Limeway Terrace
Dorking, Surrey RH4 1HZ
REINO UNIDO

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/000540

Fecha 15/02/2008

Publicación Internacional No. WO 2008/110741 A2

Fecha 18/09/2008

⑥

Título (54)

FORMULACION FARMACEUTICA TOPICA

(Folios 57)

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

13/03/2007

(31) Número de Solicitud

0704846,5

⑨

Comprobantes de pago Nos.

09-75,532 y 09-75,533

Fecha

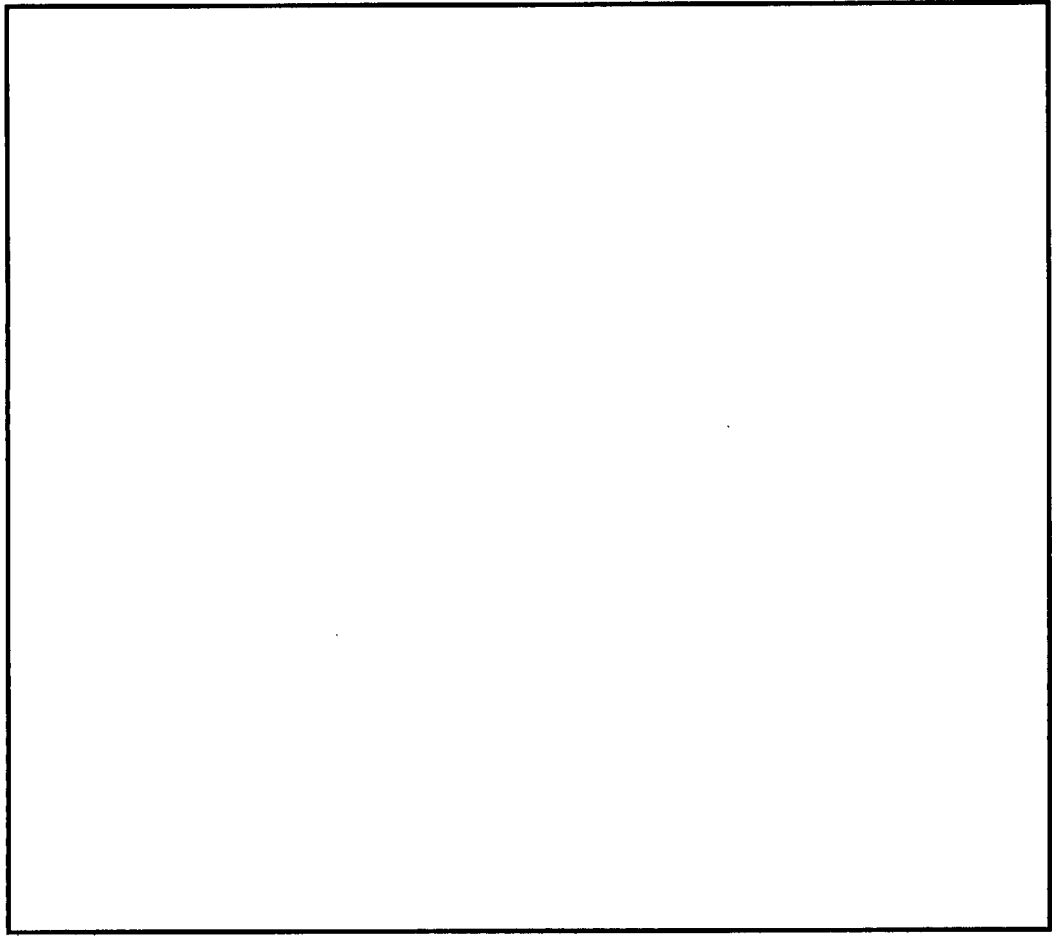
Octubre 7 de 2009

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 acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ 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 12x12
- ☐ 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: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
FIRMA: Margarita Castellanos
C.C. No. 391779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

- 8 OCT. 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-111579- -00000-0000

Fecha: 2009-10-08 14:35:37
 Tra. 11 PATENTEIYII
 Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
 Eve: 378 FASENACIONALI
 Folios: 50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 75,532
 FECHA : OCTUBRE 7 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105831961	07/10/2009	3,834,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-111579- -00000-0000

Fecha: 2009-10-08 14:35:37 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 75,533
FECHA : OCTUBRE 7 DE 2009

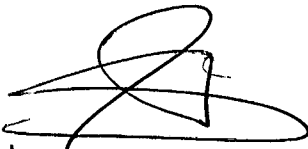
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105831961	07/10/2009	3,834,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 50,000.00

SON: CINCUENTA 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.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 September 2008 (18.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/110741 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/000540

(22) International Filing Date:
15 February 2008 (15.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0704846.5 13 March 2007 (13.03.2007) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **FUTURA MEDICAL DEVELOPMENTS LIMITED** [GB/GB]; Surrey Technology Centre, 40 Occam Road, The Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU25 5YG (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **DAVIS, Adrian, Francis** [GB/GB]; 12 Limeway Terrace, Dorking, Surrey RH4 1HZ (GB).

(74) Agents: **HARRISON, Ivor** et al.; Withers & Rogers LLP, Goldings House, 2 Hays Lane, London SE1 2HW (GB).

(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: TOPICAL PHARMACEUTICAL FORMULATION

(57) Abstract: A composition for topical application of an NSAID comprises a solution or suspension of the NSAID in a carrier system comprising a polyhydric alcohol, a glycol ether and an ester of A higher fatty acid, the carrier system being present as a single phase at ambient temperatures. The NSAID may be diclofenac as diclofenac acid. The polyhydric alcohol may be a glycol such as isopropylene glycol and the glycol ether may be a diethylene glycol ether such as diethylene glycol monoethyl ether.

WO 2008/110741 A2

Topical Pharmaceutical Formulation

This invention relates to topical pharmaceutical formulations and, in particular, provides a topical formulation for application of a non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) for regional transdermal delivery to underlying tissue for analgesic purposes.

It is already known to provide formulations containing NSAIDs in the form of gels, creams and sprays intended for topical application for regional delivery to underlying tissues, for the relief of pain and inflammation and to restore mobility. However, some NSAIDs exhibit undesirable side effects either on their own or in interaction with other drugs and, for this reason, there is a continuing need to provide a topical formulation which provides an effective amount for therapeutic activity at the regional tissue target below the application site while at the same time preventing general uptake in the systemic circulation. The objective is to provide local efficacy without the potential for systemic adverse consequences such as gastric, hepatic, renal and other effects. The efficacy of known topical formulations does not compare favourably with that of orally-administered compositions which, however, have general uptake in the systemic circulation.

Many NSAID drugs have been formulated for topical-regional delivery including salicylates, indomethacin, piroxicam, ketoprofen, diclofenac and others. Effective topical therapy, whether for local dermal, regional or transdermal therapeutic purposes, requires the achievement of therapeutic drug concentrations at the target site and depends among other things on drug potency and the extent of skin penetration. For topical regional purposes, diclofenac, ketorolac and ketoprofen are preferred; in particular, the efficacy index for diclofenac is greater than that for piroxicam by a factor in the order of 10^3 demonstrating the importance of correct drug selection. Diclofenac and ketoprofen are particularly preferred on the basis of their more rapid systemic clearance compared with other drugs. Overall, diclofenac is the preferred NSAID for topical regional application. Trials of a 1% diclofenac sodium gel for use in treating osteoarthritis have demonstrated efficacy and safety, although other diclofenac formulations show efficacy which is inferior to that derived from oral therapy. One currently-available formulation is marketed as "Voltarol Emulgel P", containing 1.16% of diclofenac diethylammonium, equivalent to 1g of diclofenac sodium per 100g of gel.

In terms of achieving optimum efficacy following topical application, it is appropriate to consider the rate of metabolism in the skin (where rapid metabolism would reduce the potential for local efficacy) and clearance from the systemic circulation (where slow clearance would tend to result in therapeutic levels building up in plasma), which factors vary considerably between different drugs. It has been found from *in vivo* human studies that topical application of a 4% diclofenac sodium gel achieves skin concentrations which are 2-3 times higher than a therapeutic oral dose of 15 mg diclofenac taken 3 times daily for 3 days, despite having a plasma concentration lowered by approximately 60 times.

Certain currently-available formulations of diclofenac salts are based on the use of a non-volatile solvent such as propylene glycol in combination with a volatile solvent such as ethanol or isopropanol or mixtures thereof. The purpose of the volatile solvent is to increase solubility and also to lead to volume reduction on evaporation in use and thus an increase in diclofenac concentration in the non-volatile, residual phase. Supersaturation of the diclofenac salts in the residual phase may occur but, in any event, it is the degree of saturation in the residual phase which drives the percutaneous penetration process, since diffusion is more a function of chemical potential rather than absolute diclofenac concentration. By way of example, the saturated solubility of diclofenac acid in polyethylene glycol is 11.18% w/w, whereas in propylene glycol the saturated solubility is only 1.16% w/w. Despite this, there is no significant difference between diclofenac flux from these respective systems and indeed, because the saturated solubility of the sodium salt of diclofenac acid in propylene glycol is approximately 50% w/w, it is very difficult to achieve saturation, more especially supersaturation, unless either extremely high concentrations of the salt are used, or an extremely low percentage of the residual phase solvent is used.

Carrara (US2005/0244522) describes the use of natural (plant derived) skin permeation enhancers in combination with a diethylene glycol ether and, optionally, propylene glycol to deliver a range of drugs including diclofenac diethyl ammonium in cream form. Diclofenac *in vitro* penetration is approximately twice that of Voltarol gel. Bauer (EP1588697) describes acrylate hydrogels containing an oxyethylene or oxypropylene emulsified lipophilic phase optionally containing propylene glycol and isopropyl myristate to deliver a range of drugs including diclofenac acid and lysine salt in cream form.

Previous studies by Obata *et al* (Int. J. Pharm; 89 (32), 191-198 (1993)) have taught that diclofenac salts are capable of delivery of more active ingredient transdermally than diclofenac

acid, despite having a reduced skin permeability coefficient. This is because ionised forms of diclofenac acid have greater solubility in aqueous solvents and can thus be incorporated in higher concentrations, this compensating to some extent for the reduced skin permeability coefficient of salts. For this reason, all currently-available formulations containing diclofenac for topical application use the salt form. However, with high concentrations of active ingredient, there is a risk of excess drug absorption with resultant local and systemic adverse effects, especially where local skin damage results in higher skin permeability than would otherwise be expected. Diclofenac acid would therefore be regarded as a preferred form for topical application, provided that it could be delivered to the regional tissue target in effective amounts despite its lower solubility compared with ionised forms.

Attempts to use diclofenac acid in water-ethanol and glycerol-propylene glycol mixtures have been made, based on a concentration of diclofenac acid between 2.5 and 5% by weight of the formulation, it having been calculated that such a dose should deliver an effective but essentially non-systemic regional amount assuming a product application rate of 2.5 mg/cm²/hour. However, since the saturated solubility of diclofenac acid is only 5% w/w even in pure ethanol and also since the saturated solubility in propylene glycol is relatively high, at around 1% w/w, it is apparent that only low degrees of saturation are achievable unless low percentages of propylene glycol are used. Although higher alcohols, for example propanol or iso-propanol, may be used as partial or total replacement for ethanol, it has been found that the respective saturated solubilities for diclofenac acid are in the region of 3-4% and thus are less than in ethanol.

It is therefore an object of the present invention to provide a viable topical formulation for the delivery of an NSAID, especially diclofenac acid, in an effective amount to a target site.

In one aspect, the present invention provides a composition for topical application of an NSAID, the composition comprising a solution or suspension of the NSAID as active ingredient in a carrier system comprising a polyhydric alcohol, a glycol ether and an ester of a higher fatty acid, the carrier system being present as a single phase at ambient temperatures.

In compositions according to the present invention, water is essentially absent from the carrier system except in impurity amounts, although the compositions are water-miscible. The presence of water in amounts above impurity levels has been found to have an adverse effect on skin penetration since it militates against a single-phase system. Compositions according to the invention, when applied topically to the skin over an infected or injured target site, become

absorbed through the stratum corneum to the underlying tissue to provide a residual phase which continuously releases active ingredients over a period of time to provide a sustained dose to the target site. Compositions according to the invention are preferably in the form of a lotion, cream or gel and include further excipient ingredients as required.

The NSAID which is preferred for use as the active ingredient in compositions according to the invention is diclofenac, due to its cyclo-oxygenase activity in relation to pain and inflammation and because its numerical ratio of skin penetration to potency is superior to most if not all other NSAIDs. Preferably, diclofenac is used as diclofenac acid, it having been found that, in compositions according to the invention, the acid has a significantly higher membrane permeability than salt forms, thus compensating for its relatively low solubility. Other possible NSAIDs for use in the present invention include ketorolac and ketoprofen.

Of the components of the carrier system of compositions according to the invention, the polyhydric alcohol, preferably a glycol, renders the active ingredient soluble in the stratum corneum barrier and also increases the solubility of the ester. The ester, preferably a polar lipid, has the effect of increasing diffusivity or transport rate through the stratum corneum barrier. However, the polyhydric alcohol and ester are immiscible and thus do not form a homogeneous, single-phase carrier system for the active ingredient. The glycol ether is included as a co-solvent and has a polarity between that of the polyhydric alcohol and the ester and is present in an amount at least sufficient to solubilise the other two components and provide a homogeneous, single-phase carrier system.

The polar lipid, as an exemplary sub-class of the esters of a higher fatty acid, may comprise a branched-chain alkyl ester of a C₁₂ to C₂₀ saturated carboxylic acid such as isopropyl myristate or isopropyl palmitate. The glycol ether, referred to for convenience as a co-solvent with the polyhydric alcohol, is preferably a diethylene glycol ether, for example diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol®).

Compositions according to the present invention may have the following amounts of the carrier system ingredients, percentages being given by weight:-

polyhydric alcohol	5 - 70%
glycol ether	20 - 60%
ester	2 - 70%

with the proviso that the carrier system is present as a single phase at ambient temperatures. By "ambient temperatures" is meant room temperature under most climatic conditions, say from 5°C to 40°C, but including the possibility of temperatures down to 0°C to allow for refrigerator storage.

The amount of the NSAID in compositions according to the invention may be up to 10% by weight, preferably up to 5% by weight or more preferably up to 2.5% by weight.

As previously stated, the preferred NSAID is diclofenac acid as the free acid.

Within the above concentration ranges for the components of the carrier system, the ratio of polyhydric alcohol to glycol ether is preferably in the range 80:20 to 30:70, more preferably 70:30 to 40:60, with the ester ranging from 2 to 20%, more preferably 3 to 10% by weight. By way of example, one formulation according to the invention contains propylene glycol and Transcutol at a ratio by weight of 70:30 with isopropyl myristate at 3-3.5% by weight.

In the accompanying drawings:

Figure 1 is a phase diagram of the carrier system comprising propylene glycol, Transcutol and isopropyl myristate;

Figure 2 is a bar graph illustrating the solubility of diclofenac acid in various carrier systems;

Figure 3 is a bar graph illustrating predicted skin permeation of diclofenac acid from various carrier systems; and

Figure 4 is a graph showing human skin penetration results for compositions according to the invention compared with Voltarol.

Referring to Figure 1, which is a phase diagram showing the effect of addition of a co-solvent (Transcutol) to mixtures of propylene glycol and isopropyl myristate (polar lipid), the phase boundary is represented by the curve joining the points of the single-phase system where the polar lipid is at unit, saturated thermodynamic activity. The area to the left of the phase boundary relates to single-phase systems and, as can be seen on following the phase boundary

curve from 70:30 glycol:Transcutol to 10:90 glycol:Transcutol, the polar lipid concentration can be increased while saturation is maintained.

The different carrier systems which from the phase diagram are seen to be possible in terms of enabling inclusion of the polar lipid at saturation amounts have different solubilising powers for diclofenac acid.

The accompanying Figure 2 is a bar graph showing solubility of diclofenac acid in phase boundary systems as the co-solvent (middle figure of three as wt%) is increased (in glycol-rich systems) and then decreased (in polar lipid-rich systems). Solubility of diclofenac acid is seen to be dependent primarily on the amount of co-solvent, although the ratio of glycol to polar lipid, where co-solvent is present, has a secondary effect on solubility.

In terms of the concentration of diclofenac acid in the composition, it is desirable to provide a dose level sufficient to sustain the percutaneous absorption process and to achieve therapeutic tissue levels at the target site resulting in inhibitory concentrations in the range IC₉₀₋₉₉. Taking account of steady state plasma levels, diclofenac acid clearance rates and the area over which a topical formulation is typically applied, compositions according to the present invention can be formulated to provide a target *in vivo* flux of between 5 and 25, preferably 10-20, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ which, assuming a twice daily (12 hours) dosing regime, requires a concentration of diclofenac acid of around 2.5% by weight, within a broader range of from 1 to 5% by weight.

Optionally, compositions according to the invention also include a volatile solvent which, in conjunction with the other components of the carrier system, solubilizes the active ingredient at saturation levels and evaporates on application to the skin, thus driving the active ingredient to supersaturation in the residual phase, resulting in enhanced flux of active ingredient. Volatile solvents suitable for use in the present invention includes lower alcohols containing up to 5 carbon atoms, for example ethanol, and liquid-phase ketones.

By "liquid phase" in relation to ketones in this specification is meant a ketone having the formula $\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ which is liquid at ambient temperatures and in which the R groups are the same or different and are alkyl groups optionally substituted by OH, halogen, acetyl (whereby the ketone is acetyl acetone), or other group which, by virtue of its chemical nature or its effect on electron distribution, enhances the solubility properties of the solvent or its rate of evaporation in use. Thus, although higher homologues than acetone, for example,

methylethylketone or diethylketone, may be used, acetone is considered to be especially useful because of its ability to undergo keto-enol tautomerism, where the enol form is more stable. Indeed, acetyl acetone, also capable of undergoing keto-enol tautomerism, exists substantially as the enol form.

To enhance stability in a supersaturated residual phase which may have a tendency to instability, it is desirable that the composition also includes an antinucleating agent, to discourage recrystallisation of the drug component, which would lead to lower amounts being available for uptake. Nucleation and recrystallisation are likely to be most problematical where higher degrees of supersaturation are experienced in the residual phase. Antinucleating agents may comprise antinucleant polymers, including cellulose, for example hydroxypropylmethyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate, and hydroxypropylmethyl cellulose phthalate; pyrrolidones, for example polyvinylpyrrolidone and polyvinylpyrrolidone vinyl acetate copolymer; and acrylates/methacrylates.

Compositions according to the invention may also include sensory signals, for example menthol and eucalyptus oil. Almost immediately after application these agents give a cooling sensation to the skin which is appreciated by users and heralds the onset of pain relief. Other optional ingredients, as known in the art, may be added to compositions according to the invention for formulation purposes depending on the intended mode of application, including thickening or gelling agents, propellants for spray formulations and so on.

Overall, to provide a saturation level of diclofenac acid in the range of approximately 1.0% to 5.0% concentration by weight, and to optimize the glycol and polar lipid component, it is preferred to employ carrier systems on or close to the phase boundary and relatively rich in glycol, that is, those systems which lie in the upper part of the phase diagram of Figure 1.

In order to predict *in vivo* rates of human skin penetration, *in vitro* experiments are generally used, since there is an established correlation between *in vitro* and *in vivo* performance. Such systems, as shown in Figure 1, have been found to provide optimised levels of flux across human skin, and very significant enhancement of flux compared with Voltarol as control, as shown by the results presented in the following Table 1:

Table 1

Formulation	Steady state flux (from t=6h - 24h) $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (mean $\pm$ SE, n=6-7) normalized at 2.5% DICA
F1, 70:30	2.21 $\pm$ 0.24
F2, 60:40	1.90 $\pm$ 0.11
F4, 40:60	0.61 $\pm$ 0.04
F7, 25:75	1.19 $\pm$ 0.16
Voltarol	0.01 $\pm$ 0.00

It is believed that compositions according to the present invention yield enhanced results for skin penetration due to the factors of high thermodynamic activity of the diclofenac acid as a saturated or supersaturated solution, resulting in increased flux; the ability of the glycol to increase the solubility of the diclofenac acid and the polar lipid in the stratum corneum; and the effect of the polar lipid within the stratum corneum, of increasing diffusivity of diclofenac acid. Since each of these factors is independent of the others, any increase in one of them has a multiplicable effect on the remainder.

Tables 2 gives formulations for the carrier system components only. In formulations containing diclofenac and other excipients the ratio of the three cosolvents is maintained but absolute levels adjusted accordingly.

Table 2

	Formulation –Excipients only				
	F1: 70-30	F2: 60-40	F4: 40-60	F6: 30-70	F7: 25-75
Propylene glycol	67.56	57.25	34.72	18.18	8.33
Transcutol	28.96	38.36	52.09	42.43	25.00
IPM	3.48	4.39	13.19	39.39	66.67
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

It has been found in experimental *in vitro* studies that compositions according to the invention give results for epidermal penetration over time periods up to 24 hours which are superior to Voltarol by a factor of up to 100 times or more.

The accompanying Figure 3 shows predicted mean cumulative penetration of diclofenac per unit area over time (8 hours and 24 hours) from a composition containing 2.5% by weight diclofenac, compared with Voltarol. The data in Figure 3 was calculated using Equations 1 and 2 as follows:-

Equation 1

$$\text{Adjustment Factor} = \frac{\text{Saturated solubility of each formulation (\%w/w)}}{\text{Target dose 2.5\%(w/w)}}$$

Equation 2

$$\text{Predicted permeation} = \frac{\text{Cumulative amount per unit area } (\mu\text{g}/\text{cm}^2)}{\text{Adjustment Factor}}$$

A prediction of the relative flux from compositions containing 2.5% (w/w) of diclofenac, are set out in the following Table 3, compared with Voltarol. The formulation F8 is based on F1 with addition of 3% menthol and 1.5% eucalyptus oil.

Table 3

Formulation	Flux (t=6 h – 24h) $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (mean $\pm$ SE, n=6-7)
F1: 70-30	2.21 ± 0.24
F2: 60-40	1.90 ± 0.11
F4: 40-60	0.61 ± 0.04
F6: 30-70	1.90 ± 0.16
F7: 25-75	1.19 ± 0.16
F8: 70-30 + sensory	1.64 ± 0.11
Voltarol	0.01 ± 0.00

Figure 4 shows human skin penetration of three concentrations of diclofenac acid in F8, compared to F1 (without sensory) and Voltarol control. All doses show very significantly superior skin penetration to Voltarol control. In these formulations silicone anti-tack and HPC HF (hydroxypropyl cellulose) gelling agent were added as minor excipients. The formulations of these gels are shown in Table 4 below.

Table 4: Formulation of F1: (70-30). Aka DCL100C gels

Formulation	DICA	PG (%)	T (%), actual	IPM (%)	Menthol	Euc	Dimethicone	HPC HF	total
DCL100C 1% +S	1.0	59.42	28.52	3.57	3.0	1.5	1.5	1.5	100.01
DCL100C 2.5% +S	2.50	58.44	28.05	3.51	3.0	1.5	1.5	1.5	100.0
DCL100C 5.0% +S	5.0	56.82	27.27	3.41	3.0	1.5	1.5	1.5	100.0
DCL100C 2.50% -S Gel	2.50	61.36	29.46	3.68	-	-	1.5	1.5	100.0

CLAIMS

1. A composition for topical application of an NSAID, the composition comprising a solution or suspension of the NSAID as active ingredient in a carrier system comprising a polyhydric alcohol, a glycol ether and an ester of a higher fatty acid, the carrier system being present as a single phase at ambient temperatures.
2. A composition according to claim 1, in which the NSAID as the active ingredient is diclofenac.
3. A composition according to claim 2, in which diclofenac is present as diclofenac acid.
4. A composition according to any preceding claim, in which the polyhydric alcohol comprises a glycol, preferably isopropylene glycol.
5. A composition according to any preceding claim, in which the ester comprises a polar lipid.
6. A composition according to claim 5, in which the polar lipid comprises a branched-chain alkyl ester of a C₁₂ to C₂₀ saturated carboxylic acid.
7. A composition according to any preceding claim, in which the glycol ether comprises a diethylene glycol ether, preferably diethylene glycol monoethyl ether.
8. A composition according to any preceding claim having the following amounts of the carrier system ingredients, percentages being given by weight:-

polyhydric alcohol	5 - 70%
glycol ether	20 - 60%
ester	2 - 70%

9. A composition according to any preceding claim, in which the amount of the NSAID is up to 10% by weight, preferably up to 5% by weight or more preferably up to 2.5% by weight.

- 17
10. A composition according to any preceding claim, in which the ratio of polyhydric alcohol to glycol ether is in the range 80:20 to 30:70 with the ester ranging from 2 to 20% by weight.
 11. A composition according to claim 10, in which the ratio of polyhydric alcohol to glycol ether is in the range 70:30 to 40:60 and the ester is in the range 3 to 10% by weight.
 12. A composition according to any preceding claim, also including a volatile solvent.
 13. A composition according to claim 12, in which the volatile solvent comprises a lower alcohol containing up to 5 carbon atoms, for example ethanol, or a liquid-phase ketone.
 14. A composition according to any preceding claim, also including an antinucleating agent.
 15. A composition according to any preceding claim also including sensory signals, for example menthol and eucalyptus oil.
 16. The use of a carrier system comprising a polyhydric alcohol, a glycol ether and an ester of a higher fatty acid in the preparation of a topical composition for administration of an NSAID to a target site of the human or animal body, the composition being in a single phase at ambient temperatures.
 17. A topical composition according to any of claims 1 to 15 for use in a method for relief of pain or inflammation by application to a target site of the human or animal body.

Figure 1:

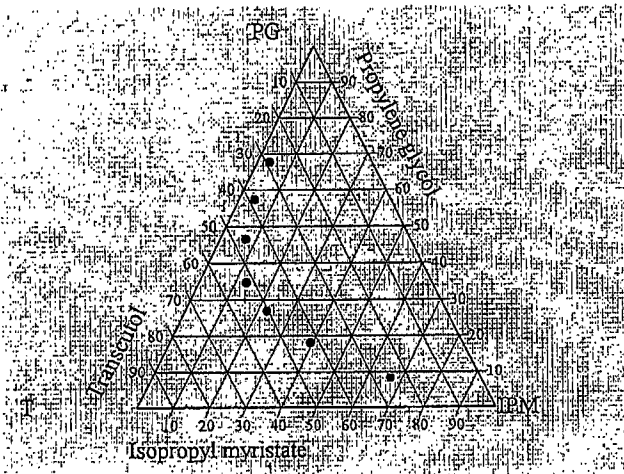
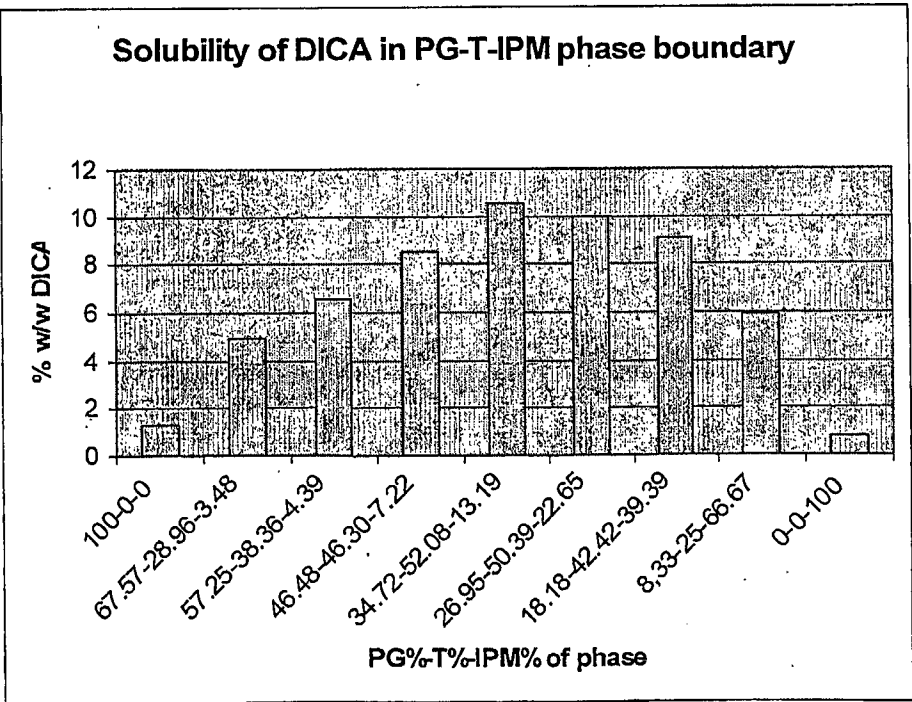


Figure 2:



2/2

Figure 3:

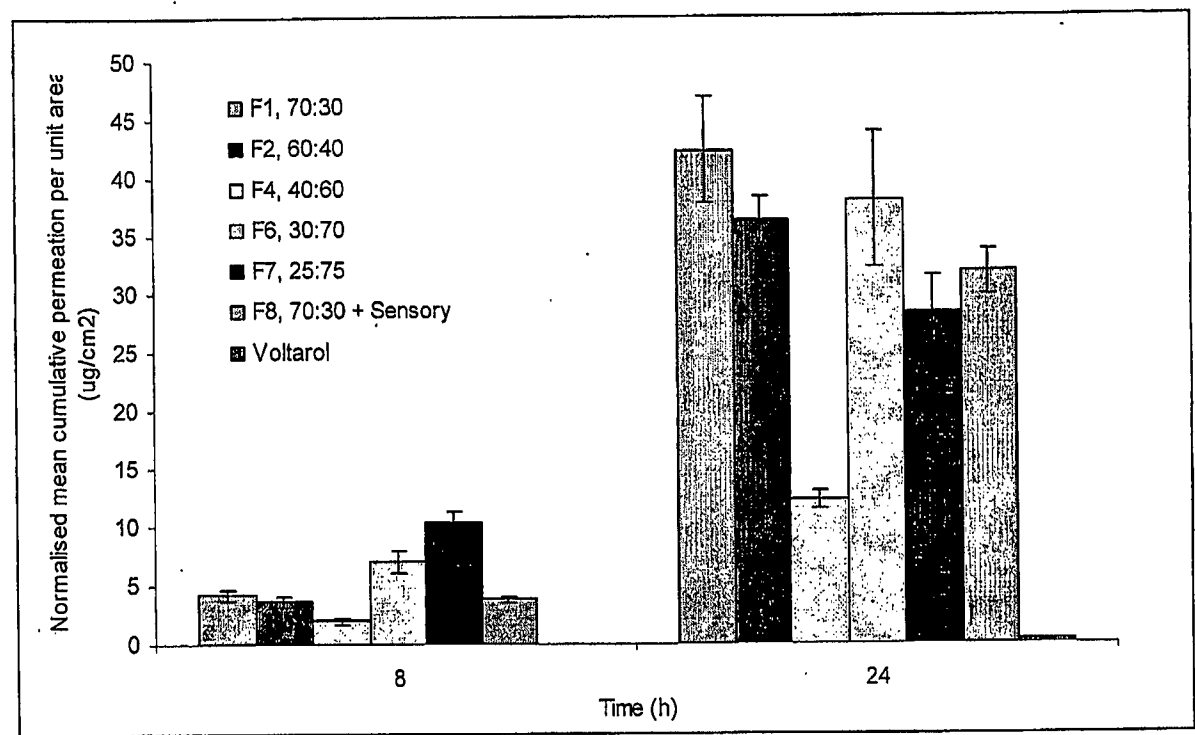
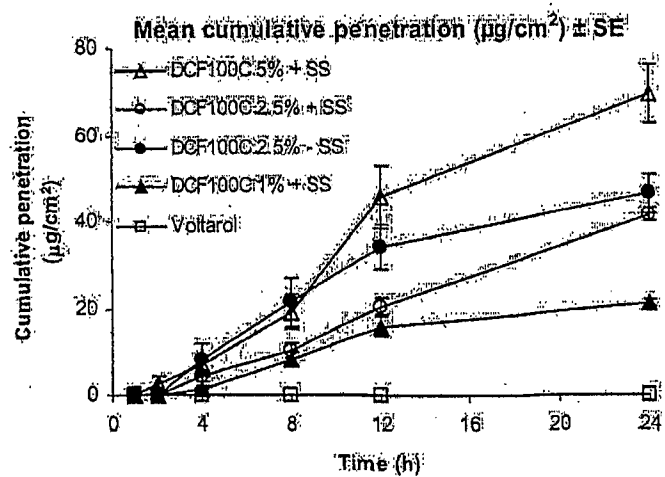


Figure 4:



FORMULACIÓN FARMACÉUTICA TÓPICA

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con formulaciones farmacéuticas tópicas y, en particular, proporciona una formulación tópica para la aplicación de un fármaco anti-inflamatorio no esferoidal (NSAID) para el suministro regional transdérmico al tejido subyacente para fines analgésicos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se conoce que proporciona formulaciones que contienen NSAIDs en la forma de gel, cremas y rociadores pretendidos para la aplicación tópica para el suministro regional a tejidos subyacentes, para la liberación de dolor e inflamación y para restaurar la movilidad. Sin embargo, algunos NSAIDs exhiben efectos secundarios no deseables ya sea por sí mismos o en interacción con otros fármacos y, por esta razón, existe una necesidad continua para proporcionar una formulación tópica que proporciona una cantidad efectiva para la actividad terapéutica en el objetivo del tejido regional bajo el sitio de aplicación mientras que al mismo tiempo previene la captación general en la circulación sistémica. El

25

objetivo es proporcionar eficacia local sin el potencial para las consecuencias adversas sistémicas tales como efectos gástricos, hepáticos, renales y otros. La eficacia de las formulaciones tópicas conocidas no se comparan de manera favorable con aquellas composiciones administradas de manera oral las cuales, sin embargo, tienen captación general en la circulación sistémica.

Muchos fármacos NSAID han sido formulados para el suministro regional tópico que incluyen salicilatos, endometacina, piroxicam, ketoprofeno, diclofenaco y otros. La terapia tópica efectiva, ya sea para fines terapéuticos transdérmicos, regionales o dérmicos, requiere el logro de las concentraciones de fármacos terapéuticos en el sitio objetivo y depende, entre otras cosas, de la potencia del fármaco y el grado de penetración en la piel. Para los fines regionales tópicos, el diclofenaco, ketorolaco y ketoprofeno son preferidos; en particular, el índice de eficacia para el diclofenaco es mayor que el de la piroxicam debido a un factor en el orden de 10^3 que demuestra la importancia de la selección del fármaco correcto. El diclofenaco y ketoprofeno son particularmente preferidos en la base de su

limpieza sistémica más rápida en comparación con otros fármacos. En general, el diclofenaco es el NSAID preferido para la aplicación regional tópica. Los experimentos de 1% de gel de sodio de diclofenaco para uso en el tratamiento de osteoartritis han demostrado eficacia y seguridad, a pesar de que otras formulaciones de diclofenaco muestran eficacia que es inferior a la derivada de la terapia oral. Una formulación disponible en la actualidad es vendida como "Voltarol Emulgel P", que contiene 1.16% de diclofenaco dietilamonio, equivalente a 1 g de diclofenaco de sodio por 100 g de gel.

En términos de lograr la eficacia óptima después de la aplicación tópica, es adecuado considerar la tasa de metabolismo en la piel (en donde el metabolismo rápido reduciría el potencial para la eficacia local) y el despeje de la circulación sistémica (en donde el despeje lento tendería a resultar en niveles terapéuticos que se construyan en el plasma), cuyos factores varían considerablemente entre fármacos diferentes. Se ha encontrado de los estudios humanos *in vivo* que la aplicación tópica de un 4% de gel de diclofenaco de sodio logra concentraciones en la piel que son 2-3

veces superiores a la dosis oral terapéutica de 15 mg de diclofenaco tomado 3 veces al día durante 3 días, a pesar de que tiene una concentración de plasma disminuida por aproximadamente 60 veces.

5 Ciertas formulaciones disponibles en la actualidad de sales de diclofenaco se basan en el uso de solventes no volátiles tales como propilenglicol en combinación con un solvente volátil tal como etanol o isopropanol o mezclado en
10 los mismos. El propósito del solvente volátil es incrementar la solubilidad y también conducir a la reducción de volumen sobre la evaporación en el uso y, de esta manera, un incremento en la concentración de diclofenaco en la fase residual no
15 volátil. La supersaturación de las sales de diclofenaco en la fase residual puede ocurrir; sin embargo, en cualquier caso, es el grado de saturación en la fase residual lo que maneja el proceso de penetración percutáneo, debido a que la
20 difusión es más una función del potencial químico que la concentración de diclofenaco absoluta. A modo de ejemplo, la solubilidad saturada de ácido de diclofenaco en polietilenglicol es 11.18% peso/peso, en donde en el propilenglicol la
25 solubilidad saturada es solo de 1.16% peso/peso. A

pesar de esto, no existe diferencia significativa entre el flujo de diclofenaco de estos sistemas respectivos e indudablemente debido a la solubilidad saturada de la sal de sodio del ácido de diclofenaco en propilenglicol es aproximadamente de 50% peso/peso, es muy difícil lograr la saturación, de manera más especial la supersaturación, a menos de que se utilicen concentraciones extremadamente altas de sal, o un porcentaje extremadamente bajo del solvente de fase residual.

Carrara (US2005/0244522) describe el uso de los incrementadores de permeación de piel natural (derivado de planta) en combinación con un dietilenglicol éter y, de manera opcional, propilenglicol para suministrar un rango de fármacos que incluyen diclofenaco dietil amonio en forma de crema. La penetración de diclofenaco *in vitro* es aproximadamente dos veces que el gel Voltarol. Bauer (EP1588697) describe los hidrogeles de acrilato que contienen una fase lipofílica emulsionada de oxipropileno u oxietileno opcionalmente que contienen propilenglicol y miristato de isopropilo para suministrar un rango de fármacos que incluyen ácido de diclofenaco y sal

de lisina en forma de crema.

Los estudios anteriores por Obata et al
(Int. J. Pharm; 89 (32), 191-198 (1993)) han
mostrado que las sales de diclofenaco son capaces
5 del suministro de más ingredientes activos, de
manera transdérmica, que el ácido de diclofenaco, a
pesar de que tiene un coeficiente de permeabilidad
de piel reducida. Esto se debe a las formas
ionizadas de ácido de diclofenaco que tienen
10 solubilidad mayor en solventes acuosos y pueden, de
esta manera, ser incorporados en concentraciones
superiores, esto compensa en algún grado el
coeficiente de permeabilidad de piel reducida de
las sales. Por esta razón, todas las formulaciones
15 disponibles en la actualidad que contienen
diclofenaco para aplicación tópica utilizan la
forma de sal. Sin embargo, con concentraciones
superiores del ingrediente activo, existe un riesgo
de la adsorción en exceso del fármaco con efectos
20 adversos sistémicos y locales resultantes, en
especial en donde el daño de piel local resulta en
permeabilidad de piel superior que, de otra manera,
sería esperada. El ácido de diclofenaco, por lo
tanto, sería considerado como una forma preferida
25 para la aplicación tópica, ya que podría ser

liberado al objetivo del tejido regional en cantidades efectivas a pesar de su solubilidad más baja en comparación con formas ionizadas.

Los intentos para utilizar ácido de
5 diclofenaco en mezclas de propilenglicol-glicerol y etanol-agua han sido elaboradas, con base en concentraciones de ácido de diclofenaco entre 2.5 y 5% en peso de la formulación, se ha calculado que una dosis como ésta debería liberar una cantidad
10 regional no sistémica esencialmente, sin embargo efectiva que asume una tasa de aplicación del producto de $2.5 \text{ mg/cm}^2/\text{hora}$. Sin embargo, debido a que la solubilidad saturada del ácido de diclofenaco es solo del 5% peso/peso a un etanol
15 puro y también debido a que la solubilidad saturada en propilenglicol es relativamente superior, aproximadamente 1% peso/peso, es aparente que solo grados bajos de saturación son logrables a menos de que porcentajes bajos de propilenglicol sean
20 utilizados. A pesar de que los alcoholes superiores, por ejemplo, propanol o iso-propanol, pueden ser utilizados como reemplazo total o parcial para el etanol, se ha encontrado que las solubilidades saturadas respectivas para el ácido
25 de diclofenaco están en la región de 3-4%, y de

esta manera son menores que en etanol.

SUMARIO DE LA INVENCION

Por lo tanto, es objeto de la presente
5 invencion proporcionar una formulacion topica
viable para el suministro de un NSAID, en especial
acido de diclofenaco, en una cantidad efectiva a un
lugar objetivo.

En un aspecto, la presente invencion
10 proporciona una composicion para la aplicacion
topica de un NSAID, la composicion que comprende
una solucion o suspension del NSAID como
ingrediente activo en un sistema portador que
comprende un alcohol polihidrico, un glicol eter y
15 un ester de un acido graso superior, el sistema
portador esta presente como una fase sencilla a
temperaturas ambiente.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

20 La figura 1 es un diagrama de fase del
sistema portador que comprende propilenglicol,
Transcutol y miristato de isopropilo;

La figura 2 es una grafica de barra que
ilustra la solubilidad del acido de diclofenaco en
25 diversos sistemas portadores;

La figura 3 es una gráfica de barra que ilustra la permeación en piel esperada de ácido de diclofenaco de diversos sistemas portadores, y

La figura 4 es una gráfica que muestra los resultados de penetración en piel humana para composiciones de conformidad con la invención en comparación con Voltarol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 En composiciones de conformidad con la presente invención, el agua está esencialmente ausente del sistema portador excepto en cantidades de impureza, a pesar de que las composiciones son miscibles en agua. La presencia de agua en
15 cantidades por encima de los niveles de impureza se ha encontrado que tienen un efecto adverso en la penetración de piel debido a que milita contra un sistema de fase sencillo. Las composiciones de conformidad con la invención, cuando se aplican de
20 manera tópica en la piel sobre un sitio objetivo herido o infectado; se absorben a través del stratum corneum al tejido subyacente para proporcionar una fase residual la cual libera, de manera continua, ingredientes activos durante un
25 periodo de tiempo para proporcionar una dosis

obtenida al sitio objetivo. Las composiciones de conformidad con la invención están, de preferencia, en forma de loción, crema o gel e incluyen ingredientes excipientes adicionales como se
5 requieren.

El NSAID el cual es preferido para uso como el ingrediente activo en composiciones de conformidad con la invención es diclofenaco, debido a su actividad de ciclo-oxigenasa en relación con
10 el dolor e inflamación y debido a que su relación numérica de penetración de piel para la potencia es superior a la mayoría si no a todos los otros NSAIDs. De preferencia, el diclofenaco es utilizado como ácido de diclofenaco, se ha encontrado que, en
15 composiciones de acuerdo con la invención, el ácido tiene una permeabilidad de membrana superior de manera significativa que las formas de sal; de esta manera compensa su solubilidad relativamente baja. Otros NSAIDs posibles para uso de la presente
20 invención incluyen ketorolaco y ketoprofeno.

De los componentes del sistema portador de composiciones de conformidad con la invención, el alcohol polihídrico, de preferencia un glicol, ofrece el ingrediente activo soluble en la barrera
25 de stratum corneum y también incrementa la

solubilidad del éster. El éster, de preferencia un
lípidico polar, tiene el efecto de incrementar la
difusividad o tasa de transporte a través de la
barrera de stratum corneum. Sin embargo, el alcohol
5 polihídrico y el éster son miscibles y, de esta
manera, no forman un sistema portador de fase
sencilla, homogénea, para el ingrediente activo. El
glicol éter está incluido como un co-solvente y
tiene una polaridad entre la del alcohol
10 polihídrico y el éster y está presente en una
cantidad por lo menos suficiente para solubilizar
los otros dos componentes y proporcionar un sistema
portador de fase sencilla, homogénea.

El lípido polar, como una sub-clase de los
15 ésteres de un ácido graso superior, pueden
comprender un éster de alquilo de cadena ramificada
de un ácido carboxílico saturado C_{12} a C_{20} tal como
miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo.
El glicol éter, referido para conveniencia como un
20 co-solvente con el alcohol polihídrico, es
preferible un dietilénglicol éter, como por ejemplo
dietilénglicol monoetil éter (Transcutol®).

Las composiciones de conformidad con la
presente invención pueden tener las siguientes
25 cantidades de los ingredientes del sistema

portador, porcentajes que son proporcionados en peso:

	alcohol polihídrico	5-70%
	glicol éter	20-60%
5	éster	2-70%

con la condición de que el sistema portador esté presente como una fase sencilla en temperaturas ambiente. Por "temperaturas ambiente" significa temperatura normal bajo las condiciones más climáticas, por decir de 5°C a 40°C; sin embargo, que incluye la posibilidad de temperaturas por debajo de 0°C para permitir el almacenamiento en refrigerador.

La cantidad de NSAID en composiciones de conformidad con la invención pueden ser de hasta 10% en peso, de preferencia hasta 5% en peso o con mayor preferencia hasta 2.5% en peso.

Como se estableció previamente, el NSAID preferido es ácido de diclofenaco como el ácido libre. Dentro de los rangos de concentración anteriores para los componentes del sistema portador, la relación de alcohol polihídrico a glicol éter está, de preferencia, en el rango de 80:20 a 30:70, con mayor preferencia a 70:30 a 40:60, con el éster oscilando de 2 a 20%, con mayor

preferencia 3 a 10% en peso. A modo de ejemplo, una formulación de conformidad con la invención contiene propilenglicol y Transcutol en una relación en peso de 70:30 con miristato de isopropilo en 3-3.5% en peso.

Con respecto a la figura 1, la cual es un diagrama de fase que muestra el efecto de adición de un co-solvente (Transcutol) a mezclas de propilenglicol y miristato de isopropilo (lípido polar), el límite de la fase está representado por la curva que junta los puntos del sistema de fase sencillo en donde el lípido polar está en unidad, actividad termodinámica saturada. El área a la izquierda del límite de fase se relaciona con sistemas de fase sencillo y, como se puede observar en las siguientes, la curva límite de fase de 70:30 glicol: Transcutol a 10:90 glicol: Transcutol, la concentración de lípido polar puede ser incrementada mientras que se conserva la saturación.

Los diferentes sistemas portadores que a partir del diagrama de fase se observan como posibles en términos de permitir la inclusión de lípido polar en las cantidades de saturación tienen diferentes potencias de solubilización para el

ácido de diclofenaco.

La figura 2 anexa es una gráfica de barra que muestra la solubilidad del ácido de diclofenaco en sistemas límite de fase como el co-solvente (figura media de tres como % en agua) es incrementado (en sistemas ricos en glicol) y después disminuidos (en sistemas ricos en lípidos polares). La solubilidad del ácido de diclofenaco se observa que es dependiente principalmente de la cantidad de co-solvente, a pesar de que la relación de glicol con el lípido polar, en donde el co-solvente está presente, tiene un efecto secundario en solubilidad.

En términos de la concentración del ácido de diclofenaco con la composición, es conveniente proporcionar un nivel de dosis suficiente para sostener el proceso de adsorción percutánea y para lograr los niveles de tejido terapéutico como el sitio objetivo que resulta en concentraciones inhibitoras en el rango IC_{90-99} . Tomando en cuenta los niveles de plasma de estado de régimen, las tasas de despeje del ácido de diclofenaco y el área sobre la cual la formulación típica es por lo común aplicada, las composiciones de conformidad con la presente invención pueden ser formuladas para

proporcionar un flujo *in vivo* objetivo entre 5 y 25, de preferencia 10-20, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ el cual, asumiendo un régimen de dosificación diario de dos veces, (12 horas), requiere una concentración de 5 ácido de diclofenaco aproximadamente de 2.5% en peso, dentro de un rango más amplio de 1 a 5% en peso.

De manera opcional, las composiciones de conformidad con la invención también incluyen un 10 solvente volátil el cual, junto con los otros componentes del sistema portador, solubiliza el ingrediente activo en niveles de saturación y se evaporan sobre la aplicación a la piel, de esta manera maneja el ingrediente activo a la 15 supersaturación en la fase residual, resultando en flujo incrementado del ingrediente activo. Los solventes volátiles adecuados para uso en la presente invención incluyen alcoholes más bajos que contienen hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo 20 etanol, y cetonas de fase líquida.

Por "fase líquida" en relación con las cetonas en esta especificación significa una cetona que tiene una fórmula $\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ la cual es líquida a temperatura ambiente y en la cual los grupos R son 25 los mismos o diferentes y los grupos alquilo

opcionalmente sustituidos por OH, halógeno, acetilo
(en donde la cetona es acetona de acetilo), u otro
grupo igual, en virtud de su naturaleza química o
su efecto sobre la distribución de electrones,
5 incrementa las propiedades de solubilidad del
solvente o su tasa de evaporación en uso. De esta
manera, a pesar de que los homólogos superiores a
la acetona, por ejemplo, metiletilcetona o
dietilcetona, pueden ser utilizados, la acetona es
10 considerada especialmente útil debido a su
capacidad para pasar por el tautomerismo ceto-enol,
en donde la forma de enol es más estable. Sin duda,
la acetona de acetilo, también es capaz de pasar
por el tautomerismo ceto-enol, existe
15 sustancialmente como la forma enol.

Para incrementar la estabilidad en una fase
residual supersaturada la cual puede tener una
tendencia a la inestabilidad, es conveniente que la
composición también incluya un agente
20 antinucleante, para desalentar la recristalización
del componente del fármaco, el cual conduciría a
cantidades más bajas que están disponibles para la
captación. La nucleación y recristalización es
probable que sean lo más problemático en donde los
25 grados superiores de supersaturación se

experimentan en la fase residual. Los agentes antinucleantes pueden comprometer polímeros antinucleantes, incluyen celulosa, por ejemplo celulosa de hidroxipropilmetilo, celulosa de etilo, 5 succinato de acetato de celulosa de hidroxipropilmetilo, y ftalato de celulosa de hidroxipropilmetilo, pirrolidonas, por ejemplo copolímero de acetato de vinilo de polivinilpirrolidona y polivinilpirrolidona; y 10 acrilatos/metacrilatos.

Las composiciones de conformidad con la invención también pueden incluir señales sensoriales, por ejemplo aceites de eucalipto y mentol. Casi inmediatamente después de la 15 aplicación de estos agentes se proporciona una sensación de enfriamiento en la piel la cual es apreciada por usuarios y da inicio al alivio del dolor. Otros ingredientes opcionales, como se conocen en la técnica, pueden ser añadidos a las 20 composiciones de conformidad con la invención para los fines de formulación dependiendo del modo pretendido de aplicación, que incluyen agentes gelantes o espesantes, propulsores para formulaciones de rocío y demás.

25 Sobre todo, para proporcionar un nivel de

saturación del ácido de diclofenaco en el rango
aproximadamente de 1.0% a 5.0% de concentración en
peso, y para optimizar el glicol y el componente de
lípidos polar, se prefiere utilizar sistemas
5 portadores en o cerrar el límite de fase y
relativamente ricos en glicol, esto es, aquellos
sistemas que recaen en la parte superior del
diagrama de fase de la figura 1.

Para predecir tasas *in vivo* de penetración
10 de piel humana, los experimentos *in vitro* se
utilizan por lo general, debido a que existe una
correlación establecida entre el rendimiento *in*
vitro e *in vivo*. Dichos sistemas, como se muestra
en la figura 1, se ha encontrado que proporcionan
15 niveles optimizados de flujo a través de la piel
humana, e incremento muy significativo del flujo
comparado con Voltarol como control, como se
muestra en los resultados presentados en la
siguiente Tabla 1:

20

Tabla 1

25

Formulación	Flujo de estado de régimen (de t=6h - 24h) µg/cm ² /h (medio ± SE, n=6-7) normalizado en 2.5% DICA
F1, 70:30	2.21±0.24
F2, 60:40	1.90±0.11
F4, 40:60	0.61±0.04
F7, 25:75	1.19±0.16
Voltarol	0.01±0.00

Se cree que las composiciones de conformidad con la presente invención producen resultados incrementados para la penetración en piel debido a los factores de actividad termodinámica superior del ácido de diclofenaco como una solución supersaturada o saturada, que resulta en flujo incrementado; la capacidad del glicol para incrementar la solubilidad del ácido de diclofenaco y el lípido polar en el stratum corneum; y el efecto del lípido polar dentro del stratum corneum, de incrementar la difusividad del ácido de diclofenaco. Debido a que cada uno de estos factores es independiente a los otros, cualquier incremento en uno de ellos tiene un efecto multiplicable en el restante.

La tabla 2 proporciona formulaciones para los componentes del sistema portador únicamente. En formulaciones que contienen diclofenaco y otros excipientes, la relación de tres co-solventes se conserva; sin embargo, se ajustan los niveles absolutos por consiguiente.

Tabla 2

	Formulación -Únicamente excipientes				
	F1: 70-30	F2: 60-40	F4: 40-60	F6: 30-70	F7: 25-75
	67.56	57.25	34.72	18.18	8.33
5 Propilen glicol					
Transcutol	28.96	38.36	52.09	42.43	25.00
IPM	3.48	4.39	13.19	39.39	66.67
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Se ha encontrado en estudios *in vitro* experimentales que las composiciones de conformidad con la invención proporciona resultados para la penetración de la epidermis sobre periodos de tiempo hasta de 24 horas los cuales son superiores al Voltarol por un factor de hasta 10 veces o más.

La figura 3 anexa muestra la penetración acumulativa del medio predicho de diclofenaco por área de unidad sobre el tiempo (8 horas y 24 horas) de una composición que contiene 2.5% en peso de diclofenaco, en comparación con Voltarol. Los datos en la figura 3 fueron calculados utilizando Ecuaciones 1 y 2 de la siguiente manera:

Ecuación 1

Factor de ajuste =
$$\frac{\text{solubilidad saturada de cada formulación (\%p/p)}}{\text{Dosis objetivo 2.5\% (p/p)}}$$

Ecuación 2

Permeación esperada = $\frac{\text{Cantidad acumulativa por \u00e1rea de unidad (\u00b5g/cm}^2\text{)}}{\text{Factor de ajuste}}$

Una predicci\u00f3n del flujo relativo de composiciones que contienen 2.5% (peso/peso) de diclofenaco, se establecen en la siguiente Tabla 3, en comparaci\u00f3n con Voltarol. La formulaci\u00f3n F8 se basa en F1 con adici\u00f3n de 3% de metanol y 1.5% de aceite de eucalipto.

Tabla 3

10

Formulaci\u00f3n	Flujo (t=6h - 24h) \u00b5g/cm ² /h (medio \u00b1 SE, n=6-7)
F1: 70-30	2.21 \u00b1 0.24
F2: 60-40	1.90 \u00b1 0.11
F4: 40-60	0.61 \u00b1 0.04
F6: 30-70	1.90 \u00b1 0.16
F7: 25-75	1.19 \u00b1 0.16
F8: 70-30 + sensorial	1.64 \u00b1 0.11
Voltarol	0.01 \u00b1 0.00

15

20

La figura 4 muestra la penetraci\u00f3n en piel humana de tres concentraciones de \u00e1cido de diclofenaco en F8, en comparaci\u00f3n con F1 (sin sensor) y control de Voltarol. Todas las dosis muestran penetraci\u00f3n en piel muy superior de manera significativa para el control de Voltarol. En estas formulaciones el silic\u00f3n anti-pegajoso y el agente gelante HPC HF (celulosa de hidroxipropilo) fueron

añadidos como excipientes menores. Las formulaciones de estos gels se muestran en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Formulación de F1: (70-30). Gel

5 Aka DCL100C

10

Formulación	DICA	PG (%)	T (%), real	IPM (%)	Mentol	Euc	Dimeti- cona	HPC HF	Total
DCL100C 2.5% +S	1.0	59.42	28.52	3.57	3.0	1.5	1.5	1.5	100.01
DCL100C 2.5% +S	2.50	58.44	28.05	3.51	3.0	1.5	1.5	1.5	100.0
DCL100C 5.0% +S	5.0	56.82	27.27	3.41	3.0	1.5	1.5	1.5	100.0
DCL100C 2.50% -S Gel	2.50	61.36	29.46	3.68	-	-	1.5	1.5	100.0

15

20

25

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito el presente invento, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1.- Una composición para la aplicación tópica de un NSAID, caracterizada porque la composición comprende una solución o suspensión del NSAID como ingrediente activo en
10 un sistema portador que comprende un alcohol polihídrico, un glicol éter y un éster de un ácido graso superior, el sistema portador está presente como una fase sencilla a temperatura ambiente.

2.- Una composición de conformidad con la
15 reivindicación 1, caracterizada porque el NSAID como ingrediente activo es diclofenaco.

3.- Una composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el diclofenaco está presente como ácido de diclofenaco.

20 4.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el alcohol polihídrico comprende un glicol, de preferencia isopropilenglicol.

5.- Una composición de conformidad con cualquiera
25 de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el

éster comprende un lípido polar.

6.- Una composición de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el lípido polar comprende un éster de alquilo de cadena ramificada de un
5 ácido carboxílico saturado C₁₂ a C₂₀.

7.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el glicol éter comprende un dietilénglicol éter, de preferencia dietilénglicol monoetil éter.

10 8.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque tiene las siguientes cantidades de los ingredientes del sistema portador, porcentajes que son proporcionados en peso:

15	alcohol polihídrico	5 - 70%
	glicol éter	20 - 60%
	éster	2 - 70%

9.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la
20 cantidad de NSAID es hasta de 10% en peso, de preferencia hasta 5% en peso o con mayor preferencia hasta 2.5% en peso.

10.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
25 caracterizada porque la relación de alcohol polihídrico a

glicol éter está en el rango de 80:20 a 30:70 con el éster que oscila de 2 a 20% en peso.

11.- Una composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque la relación de alcohol polihídrico a glicol éter está en el rango de 70:30 a 40:60 y el éster está en el rango de 3 a 10% en peso.

12.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque también incluye un solvente volátil.

13.- Una composición de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el solvente volátil comprende un alcohol más bajo que contiene hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo etanol, o una cetona de fase líquida.

14.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque también incluye un agente antinucleante.

15.- Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque también incluye señales sensoriales, por ejemplo aceites de eucalipto y mentol.

16.- El uso de un sistema portador, caracterizado porque comprende un alcohol polihídrico, un glicol éter, y un éster de un ácido graso superior en preparación de una

composición tópica para la administración de un NSAID a un sitio objetivo del cuerpo humano o animal, la composición está en una fase sencilla a temperatura ambiente.

17.- Una composición tópica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque tiene uso en un método para el alivio del dolor o inflamación en la aplicación a un sitio objetivo del cuerpo animal o humano.

10

15

20

25

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Una composición para la aplicación tópica de un NSAID comprende una solución o suspensión del NSAID en un sistema portador que comprende un alcohol polihídrico, un glicol éter y un éster de un ácido graso superior, el sistema portador está presente como una fase sencilla a temperatura ambiente. El NSAID puede ser diclofenaco como ácido de diclofenaco. El alcohol polihídrico puede ser un glicol tal como isopropilenglicol y el glicol éter puede ser éter de dietilénglicol tal como dietilénglicol monoetil éter.

Figure 1:

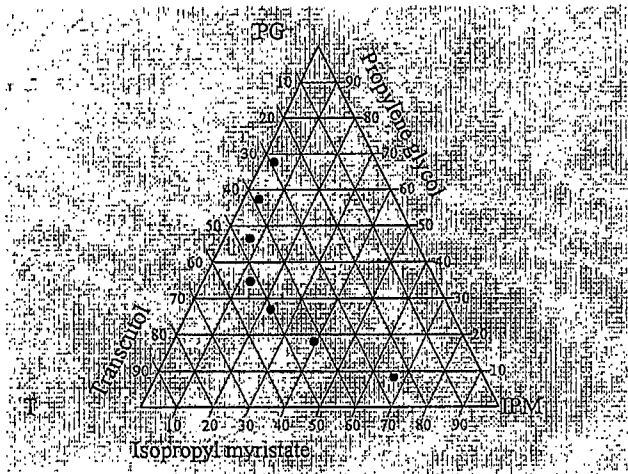


Figure 2:

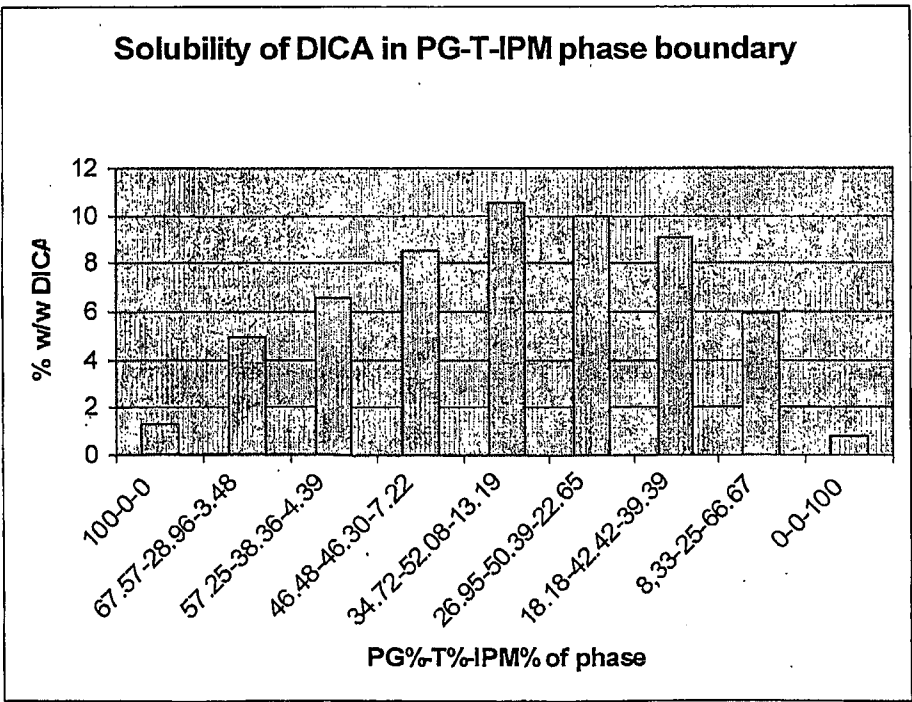


Figure 3:

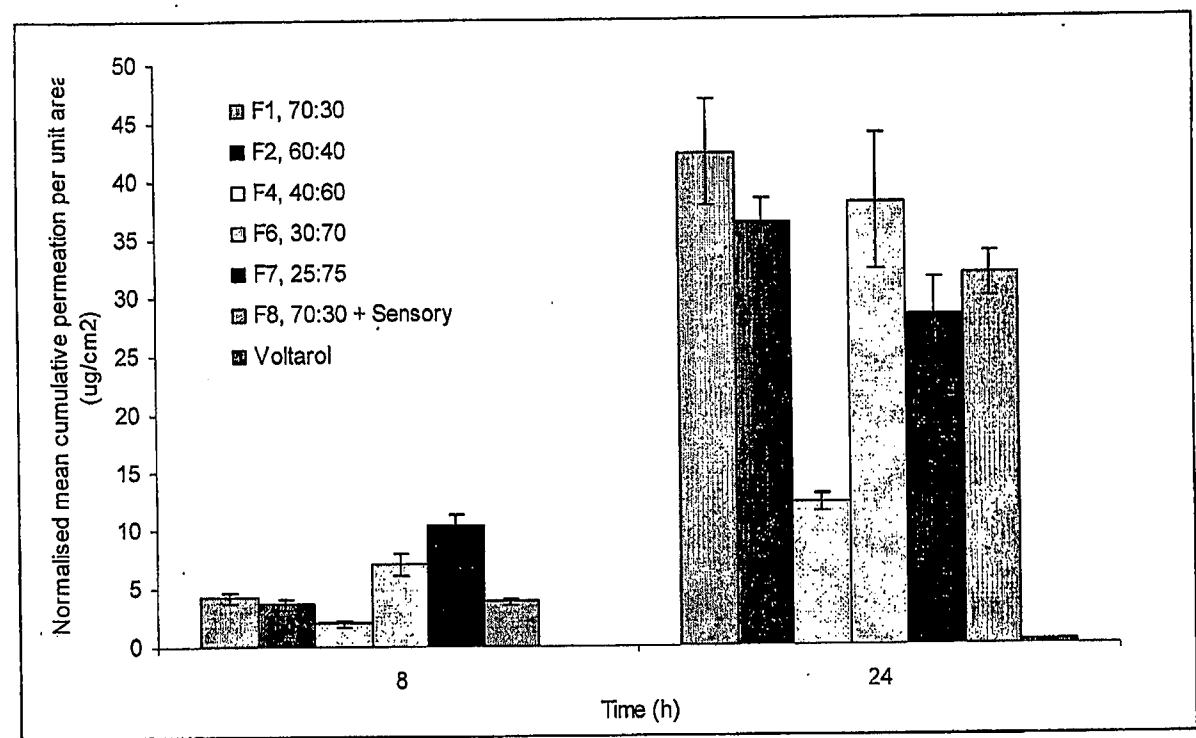
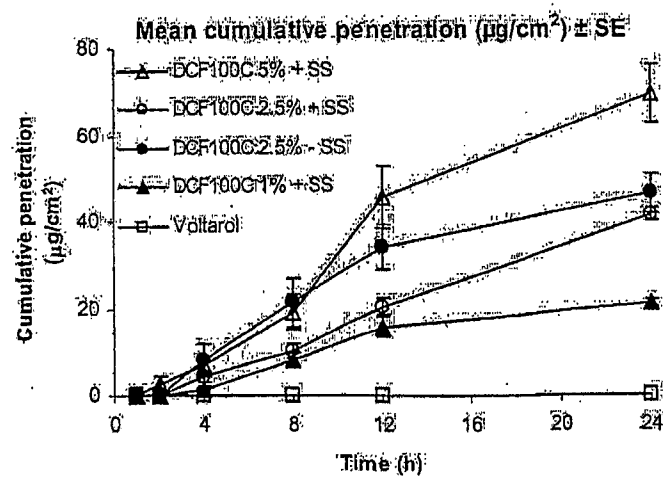


Figure 4:





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **FUTURA MEDICAL DEVELOPMENTS LIMITED**

(72) Inventor(es) **ADRIAN FRANCIS DAVIS**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

0704846.5

13/03/2007

GB

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **18/09/2008**

Fecha de presentación de la solicitud: **15/02/2008**

N° publicación: **WO 2008/110741 A2**

No. de solicitud **PCT/GB2008/000540**

(54) Título: **FORMULACION FARMACEUTICA TOPICA**

17.- Una composición tópica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque tiene uso en un método para el alivio del dolor o inflamación en la aplicación a un sitio objetivo del cuerpo animal o humano.

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	()
- Descripción de la invención	(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	(X)	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	()

COMPLETA (X) INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

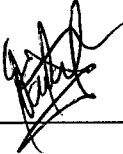
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: 

Fecha: SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-111579- -00000-0000

Fecha: 2009-10-08 14:35:37 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

REFERENCIA	Radicación No.	9 111579
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/000540
	Fecha inicio fase nacional	13/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11603

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. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. 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)

3. 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.

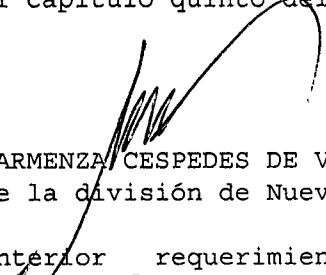
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 111579

e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 16 OCT. 2009
adpall