



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 111**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/554** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 47/06** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2006.01)  
**A61P 9/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03398006 .1**  
86 Fecha de presentación : **18.09.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1516622**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2005**

54 Título: **Composición farmacéutica de clorhidrato de diltiazem estable para aplicación cutánea y proceso para su preparación.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2008**

73 Titular/es: **TECNIMEDE-SOCIEDADE  
TECNICO-MEDICINAL, S.A.**  
**Rua Prof. Henrique de Barros**  
**Edifício Sagres, 3 A**  
**2685-338 Prior Velho, PT**

72 Inventor/es:  
**Veiga Abreu Rocha, Alexandre Miguel y**  
**Castro de Abreu, Isabel Maria**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 297 111 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Composición farmacéutica de clorhidrato de diltiazem estable para aplicación cutánea y proceso para su preparación.

**Campo de la invención**

La presente invención concierne a una composición farmacéutica de clorhidrato de diltiazem estable para aplicación cutánea, consistiendo de un contenido de desacetildiltiazem de menos de 0,13% (p/p), además un proceso para su preparación.

**Antecedentes de la invención**

El clorhidrato de diltiazem es un bloqueador del canal de calcio. Um aumento en la concentración citoplasmática de iones  $\text{Ca}^{2+}$  provoca un aumento de la contracción del miocardio y del músculo liso vascular. La absorción de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular es más importante para el comienzo de la contracción de células miocárdicas, mientras que la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de los sitios de almacenamiento intracelular también participan en el músculo liso vascular (Goodman and Gilman's, 8<sup>th</sup> edition, 1990).

La degradación *in vitro* de clorhidrato de diltiazem es potenciada en medio ácido y a temperaturas elevadas. El principal producto de degradación es desacetildiltiazem (Martindale The Complete Drug Reference, 32<sup>nd</sup> edition, The Pharmaceutical Press). Este producto de degradación (desacetildiltiazem) tiene cerca de 50% de la potencia del clorhidrato de diltiazem como un vasodilatador (Goodman and Gilman's, 8<sup>th</sup> edition, 1990).

La Patente Europea EP 0 275 054, presentada el 9 de Enero de 1998, se refiere como ejemplo la composición e un proceso de preparación para la formulación de una infusión rectal de clorhidrato de diltiazem al 1%. Esta infusión rectal comprende en su composición de un polímero carboxivinil y un aminoácido (L-valina). De acuerdo con EP 0 275 054 esta formulación, que contiene agua en su composición, tiene un valor de pH de 6,9.

El pedido de Patente Internacional WO 98/36733, presentada el 23 Febrero de 1998, describe una composición farmacéutica para aplicación cutánea, que comprende por lo menos un agente colinérgico o un bloqueador del canal de calcio, para administración anal local, para el tratamiento de alteraciones anales benignas. Esta aplicación de patente se refiere como ejemplos de formulación, una formulación en la forma de un gel que comprende carmelosa de sodio y polietileno glicol, y una formulación en la forma de un emulgel que comprende carbómero, propileno glicol, dimetil sulfóxido y excipientes aceitosos. Ambas formulaciones tienen agua en su composición.

La Patente Europea EP 0 526 561, presentada el 16 de Abril de 1991, revela una composición para administración transdérmica de fármacos. En esta patente, es descrita una formulación conteniendo una solución acuosa de etanol y una cantidad ligeramente en exceso de Octanol.

El clorhidrato de diltiazem es utilizado como un vasodilatador para aplicación cutánea. Sin embargo, las formulaciones que son parte del estado de la técnica son inestables con la formación del producto de degradación de desacetildiltiazem. Como mencionado anteriormente, este producto tiene solo el 50% de capacidad de vasodilatador del clorhidrato de diltiazem, ocasionando consecuentemente una disminución en la actividad vasodilatador de las formulaciones para aplicación cutánea.

**Sumario de la invención**

Es objeto de la presente invención una composición farmacéutica de clorhidrato de diltiazem estable para aplicación cutánea, comprendiendo de un contenido de desacetildiltiazem de menos de 0,3% (p/p) en el producto final, bien como un proceso para su preparación.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención consiste en una pasta de clorhidrato de diltiazem, comprendiendo en su composición solo excipientes aceitosos.

La pasta de clorhidrato de diltiazem que tiene un contenido de desacetildiltiazem de menos de 0,3% (p/p) y que es objeto de la presente invención es obtenida por la fundición de los componentes aceitosos, en que el clorhidrato de diltiazem es dispersado subsecuentemente. De acuerdo con la presente invención, el clorhidrato de diltiazem es dispersado a una temperatura específica, que permite la obtención de una dispersión de sustancia activa homogénea, pero no promueve la formación de desacetildiltiazem.

La composición cualitativa e cuantitativa y la preparación del proceso de acuerdo con la presente invención permite la obtención de una formulación estable durante la vida de almacenamiento, con buenas propiedades para aplicación a la piel y mucosa, y con propiedades de vasodilatador excelentes, debido a su bajo contenido de desacetildiltiazem (< 0,3%).

**Descripción detallada de la invención**

Es un objeto de la presente invención la obtención de una composición farmacéutica estable, apropiada para aplicación cutánea y con un contenido de desacetildiltiazem de menos de 0,3% (p/p). Esto es conseguido por la combinación de clorhidrato de diltiazem a excipientes aceitosos, para uno o más agentes tensoactivos, y uno o más conservantes, en la ausencia de agua o cualquier excipiente acuoso.

El clorhidrato de diltiazem puede ser incluido en la formulación de acuerdo con la invención en concentraciones entre 0,5% y 10% de la masa total de la formulación, preferentemente entre 2% y 6% de la masa total de la formulación.

Los excipientes aceitosos podrán ser seleccionados de los excipientes aceitosos generalmente utilizados en las formas farmacéuticas semisólidas, a condición de que su asociación permite la obtención de una formulación teniendo características apropiadas para aplicación cutánea. Por ejemplo, como excipientes aceitosos, emolientes (Cetiol LC<sup>®</sup>, parafina sólida y/o líquida, aceites vegetales), aglutinantes (alcohol cetostearílico) podrán ser utilizados.

Los agentes tensoactivos podrán ser seleccionados entre aquellos que actúan simultáneamente como tensoactivos e como activadores de la absorción cutánea. Ejemplos de agentes tensoactivos, actuando simultáneamente como promotores de absorción cutánea, son polisorbato 40, polisorbato 80.

El conservante elegido debería ser soluble en uno de los excipientes aceitosos seleccionados. Como conservante, ácido benzoico, ácido sórbico, alcohol feniletílico y clorobutanol podrán ser utilizados.

El valor del pH de la formulación debería variar entre 2,5 y 5, preferiblemente entre 3,5 y 4,5.

La viscosidad final de la formulación debería variar entre 100 mPas y 1500 mPas, preferiblemente 200 mPas y 500 mPas.

De acuerdo con una vía de preparación, el conservante es disuelto en uno de los componentes aceitosos de la formulación. Los excipientes aceitosos sólidos son fundidos a una temperatura que es más alta que su punto de fundición. La temperatura es aumentada de 40°C para 65°C, o preferiblemente de 45°C para 55°C, y la sustancia activa es dispersada homogéneamente. Es enfriada a temperatura ambiente, bajo agitación.

La presente invención es ilustrada por los siguientes ejemplos y dosificaciones.

**Ejemplo 1**

*Solución acuosa de clorhidrato de Diltiazem al 2% (p/p)*

**1 - Composición**

TABLA 1

*Composición cualitativa y cuantitativa de la solución de clorhidrato de diltiazem al 2% (p/p)*

<b>Composición (%) / lote</b>	<b>DILC23- 020161A</b>
<b>Clorhidrato de Diltiazem</b>	2,0
<b>Agua</b>	98,0
<b>TOTAL</b>	100,0

**2 - Preparación**

El clorhidrato de diltiazem fue disuelto en agua. La solución obtenida fue introducida dentro de frascos de vidrio ámbar.

**3 - Evaluación de la estabilidad de la solución**

Los frascos conteniendo la solución fueron almacenados a 25°C/60% RH y a 50°C. La solución fue analizada durante 0, 2, 7 y 12 días. Las pruebas realizadas consistieron en la evaluación del aspecto, determinación del pH, dosificación y compuestos relacionados (de acuerdo con la European Pharmacopoeia monograph, 4th edition, 2002, para clorhidrato de diltiazem).

Los resultados son mostrados en las tablas 4 a 6.

## ES 2 297 111 T3

### Ejemplo 2

*Solución acuosa de clorhidrato de diltiazem al 2% (p/p), conteniendo benzoato de sodio*

#### 5 1 - Composición

TABLA 2

*Composición cualitativa y cuantitativa de la solución de clorhidrato de diltiazem al 2% (p/p)*

10

<b>Composición (%) / lote</b>	<b>DILC23- 020161B</b>
<b>Clorhidrato de Diltiazem</b>	2,0
<b>Agua</b>	97,8
<b>Benzoato de Sodio</b>	0,2
<b>TOTAL</b>	100,0

15

20

#### 2 - Preparación

25

El benzoato de sodio fue disuelto en agua. El clorhidrato de diltiazem fue disuelto en la solución de benzoato de sodio.

La solución obtenida fue introducida dentro de frascos de vidrio ámbar.

30

#### 3 - Evaluación de la estabilidad de la solución

35

Los frascos conteniendo la solución fueron almacenados a 25°C/60% RH y a 50°C. La solución fue analizada durante 0, 2, 7 y 12 días. Las pruebas realizadas consistieron en la evaluación del aspecto, determinación del pH, dosificación y compuestos relacionados (de acuerdo con la European Pharmacopoeia monograph, 4th edition, 2002, para el clorhidrato de diltiazem).

Los resultados son mostrados en las tablas 4 a 6.

40

### Ejemplo 3

*Solución acuosa de clorhidrato de diltiazem al 2% (p/p), conteniendo propileno glicol*

#### 1 - Composición

45

TABLA 3

*Composición cualitativa y cuantitativa de la solución de clorhidrato de diltiazem al 2% (p/p)*

50

<b>Composición (%) / lote</b>	<b>DL6-01006-1C</b>
<b>Clorhidrato de Diltiazem</b>	2,0
<b>Agua</b>	5,0
<b>Propileno glicol</b>	93,0
<b>TOTAL</b>	100,0

55

60

#### 2 - Preparación

65

El clorhidrato de diltiazem fue disuelto en agua. El propileno glicol fue adicionado a la solución.

La solución obtenida fue introducida dentro de frascos de vidrio ámbar.

## ES 2 297 111 T3

### 3 - Evaluación de la estabilidad de la solución

Los frascos conteniendo la solución fueron almacenados a 25°C/60% RH y a 50°C. La solución fue analizada durante 0, 2, 7 y 12 días. Las pruebas realizadas consistieron en la evaluación del aspecto, determinación del pH, dosificación y compuestos relacionados (de acuerdo con la European Pharmacopoeia monograph, 4th edition, 2002, para clorhidrato de diltiazem).

Los resultados son mostrados en las tablas 4 a 6.

Las Tablas 4 a 6 muestran los resultados (aspecto, pH, dosificación y compuestos relacionados) del estudio de estabilidad realizado para la solución referida en el Ejemplo 1, Ejemplo 2 y Ejemplo 3.

Las soluciones obtenidas fueron limpias y incoloras. El aspecto no sufrió algún cambio durante el periodo de almacenamiento.

TABLA 4

*Valores de pH para las soluciones de clorhidrato de diltiazem*

Lote/Condiciones de Almacenamiento	pH					
	0d	2d	7d		12d	
	25°C/60% RH	50°C	25°C/60% RH	50°C	25°C/60% RH	50°C
<i>DILC23-020161A</i>	4,61	4,30	4,72	3,94	4,74	3,80
<i>DILC23-020161B</i>	5,64	5,50	5,40	4,84	5,36	4,76
<i>DL6-01006-1C</i>	4,27	n.p.	n.p.	4,19	n.p.	n.p.

**d** – días; **n.p.**- no realizado

TABLA 5

*Dosificación de clorhidrato de diltiazem en las soluciones*

Lote/Condiciones de Almacenamiento	<sup>(2)</sup> Dosificación ± V.C. (%)					
	0d	2d	7d		12d	
	25°C/60% RH	50°C	25°C/60% RH	50°C	25°C/60% RH	50°C
<i>DILC23-020161A</i>	98,86 ± 0,11	99,32 ± 0,60	98,78 ± 1,59	95,00 ± 0,28	n.p.	n.p.
<i>DILC23-020161B</i>	102,29 ± 1,19	95,84 ± 1,26	97,32 ± 0,06	96,76 ± 0,07	n.p.	n.p.
<i>DL6-01006-1C</i>	100,95 ± 0,22	101,00 ± 0,26	n.p.	99,86 ± 0,33	97,70 ± 0,0048	89,79 ± 0,99

V.C. – coeficiente de variación; **d** – días; **n.p.**- no realizado  
 (2)- media de 2 muestras

# ES 2 297 111 T3

TABLA 6

*Dosificación de los compuestos relacionado en las soluciones de clorhidrato de diltiazem*

Lote/Condiciones de Almacenamiento	Compuestos relacionados (%)							
	0d		2d		7d		12d	
	25°C/60% RH	50°C	25°C/60% RH	50°C	25°C/60% RH	50°C		
<b>DILC23-020161A</b>	0,055 <sup>(1)</sup>	0,527 <sup>(1)</sup>	0,238 <sup>(1)</sup>	1,314 <sup>(1)</sup>	n.p.	n.p.		
<b>DILC23-020161B</b>	0-184 <sup>(1)</sup>	1,837 <sup>(1)</sup> 0,023	1,032 <sup>(1)</sup>	5,339 <sup>(1)</sup>	n.p.	n.p.		
<b>DL6-01006-1C</b>	0,048 <sup>(1)</sup> 0,022	0,079 <sup>(1)</sup> 0,020	n.p.	0,280 <sup>(1)</sup>	0,106 <sup>(1)</sup>	0,428 <sup>(1)</sup>		

d – días; n.p.- no realizado; <sup>(1)</sup> Desacetildiltiazem

De acuerdo con los estudios realizados fue posible concluir que el clorhidrato de diltiazem es inestable en medio acuoso. Esta sustancia activa es hidrolizada en medio ácido o alcalino, con la producción de Desacetildiltiazem, que tiene cerca de 50% de a capacidad vasodilatador del clorhidrato de diltiazem.

## Ejemplo 4

*Gel acuoso de clorhidrato de Diltiazem al 1,0% (p/p)*

El siguiente ejemplo es parte del estado de la técnica (Patente Europea EP 275054) y ira ser utilizada para comparación con la formulación, objeto de la presente invención.

### 1 - Composición

TABLA 7

*Composición cualitativa y cuantitativa del gel de clorhidrato de diltiazem al 1% (p/p)*

Composición (%)/lote	<b>DILC22-020181E</b>
<b>clorhidrato de diltiazem</b>	1,0
<b>Solución de Carbopol 4% (p/p)</b>	12,5
<b>Solución acuosa de L-valina 4% (p/p)</b>	25,0
<b>Solución acuosa de hidróxido de sodio 2% (p/v)</b>	10,0
<b>Agua purificada</b>	51,5
<b>TOTAL</b>	100,0

## ES 2 297 111 T3

### 2 - Preparación

Agua purificada es añadida a la solución acuosa del polímetro de carboxivinilo. Subsecuentemente, el diltiazem es añadido gradualmente bajo agitación. La solución de L-valina es añadida muy lentamente a la mezcla y la mezcla resultante es agitada uniformemente de modo a aumentar la viscosidad. Al final, la solución de hidróxido de sodio es añadida. La mezcla es agitada de modo que es obtenido un gel.

El gel fue empaquetado en frascos de vidrio ámbar.

### 3 - Evaluación de la estabilidad

Los frascos conteniendo la formulación fueron almacenados a 25°C/60%RH y a 50°C, análisis han sido realizadas durante 0 días, 2 días y 8 días. La formulación fue caracterizada con respecto a su aspecto, pH, viscosidad, dosificación y compuestos relacionados (de acuerdo dance con la European Pharmacopoeia monograph, 4th edition, 2002, para el clorhidrato de diltiazem).

Los resultados son mostrados en las tablas 12 a 16.

### Ejemplo 5

#### *Gel acuoso del clorhidrato de Diltiazem al 2,0% (p/p)*

Este ejemplo corresponde a un ejemplo referido en la solicitud de Patente Europea EP 969813 y irá ser utilizada como comparación con la formulación, objeto de la presente invención.

### 1 - Composición

TABLA 8

*Composición cualitativa y cuantitativa del gel de clorhidrato de diltiazem al 2% (p/p)*

<b>Composición/lote</b>	<b><i>DILC22-020181F</i></b>
<b>Clorhidrato de Diltiazem</b>	2,0 g
<b>Carmelosa de sodio</b>	6,0 g
<b>Polietileno glicol</b>	30,0 ml
<b>p-hidroxibenzoato de metilo</b>	150,0 mg
<b>p-hidroxibenzoato de propilo</b>	15,0 mg
<b>Agua purificada (para completar)</b>	s.q.t.
<b>TOTAL</b>	100,0 g
<b>s.q.t. - cantidad suficiente para</b>	

### 2 - Preparación

Los conservantes son disueltos en parte del agua (80°C). Es enfriado hasta temperatura ambiente. El clorhidrato de diltiazem es añadido a la solución obtenida y agitado hasta completa disolución. Seguidamente a la obtención de una solución, el polietileno glicol y la carmelosa de sodio son añadidos. El agua restante es añadida al gel obtenido.

El gel fue empaquetado en frascos de vidrio ámbar.

### 3 - Evaluación de la estabilidad

Los frascos conteniendo el gel fueron almacenados a 25°C/60% RH y 50°C. Análisis fueron realizados durante 0 días, 2 días y 8 días. La formulación fue caracterizada con respecto a su aspecto, pH, viscosidad, dosificación y compuestos relacionados (de acuerdo con a European Pharmacopoeia monograph, 4th edition, 2002, para el clorhidrato de diltiazem).

Los resultados son mostrados en las tablas 12 a 16.

## Ejemplo 6

*Emulgel acuoso de clorhidrato de diltiazem al 2,0% (p/p)*

5 Este ejemplo fue referido en la solicitud de Patente Europea EP 969813 y ira ser utilizado para comparación con la formulación, objeto de la presente invención.

1 - *Composición*

TABLA 9

10 *Composición cualitativa y cuantitativa del emulgel de clorhidrato de diltiazem al 2% (p/p)*

Composición(g)/lote	<i>DILC21-020181B</i>
<b>Clorhidrato de Diltiazem</b>	10,0
<b>Dimetil sulfóxido</b>	250,0
<b>Carbómero</b>	5,0
<b>Parafina sólida blanca</b>	15,0
<b>cetomacrogol</b>	115,0
<b>Propileno glicol</b>	23,0
<b>Solución de p-hidroxibenzoato de metilo</b>	s.q.t..
<b>TOTAL</b>	100,0 g
<b>s.q.t. - cantidad suficiente para</b>	

2 - *Preparación*

45 El propileno glicol es añadido a la solución acuosa de conservante. El carbómero es dispersado en la solución obtenida, de modo que es obtenida una suspensión coloidal. Después, es añadido dimetil sulfóxido sobre agitación fuerte, de modo que es obtenido un gel translúcido.

Por otro lado, los componentes de la fase aceitosa son fundidos.

50 El clorhidrato de diltiazem es disuelto en la restante solución de conservante. La solución de clorhidrato de diltiazem es después añadida al gel. Finalmente, los componentes de fase aceitosa son añadidos al gel.

El emulgel fue empaquetado en frascos de vidrio ámbar.

3 - *Evaluación de la estabilidad*

55 Los frascos conteniendo el emulgel fueron almacenados a 25°C/60% RH y 50°C, han sido realizadas análisis durante 0 días, 2 días, 8 días y 90 días. La formulación fue caracterizada con respecto a su aspecto, pH, viscosidad, dosificación y compuestos relacionados (de acuerdo con la European Pharmacopoeia monograph, 4th edition, 2002, para el clorhidrato de diltiazem).

60 Los resultados son mostrados en las tablas 12 a 16.

65

## Ejemplo 7

*Hidrogel de clorhidrato de diltiazem*

5 El siguiente ejemplo corresponde a un ejemplo referido en la Patente Europea EP 0 526 561 y ira ser utilizado para comparación con la formulación, objeto de la presente invención.

## 1 - Composición

10

TABLA 10

*Composición cualitativa y cuantitativa de hidrogel de clorhidrato de diltiazem*

15

<b>Composición/lote</b>	<b>DILC22-020181G</b>
<b>Clorhidrato de Diltiazem</b>	902,0 mg
<b>Solución acuosa de etanol 25% (v/v)</b>	10,0 ml
<b>Octanol</b>	100,0 ml
<b>Polivinil pirrolidona</b>	1000,0 mg

25

## 2 - Preparación

30

El clorhidrato de diltiazem es disuelto en la solución acuosa de etanol. El octanol es añadido y posteriormente el polivinil pirrolidona es disuelto.

El hidrogel fue empaquetado en frascos de vidrio ámbar

## 3 - Evaluación de la estabilidad

35

Los frascos conteniendo de hidrogel fueron almacenados a 25°C/60% RH y a 50°C, han sido realizadas análisis durante 0 días, 2 días y 8 días. La formulación fue caracterizada con respecto a su aspecto, pH, viscosidad, dosificación y compuestos relacionados (de acuerdo con la European Pharmacopoeia monograph, 4th edition, 2002, para el clorhidrato de diltiazem).

40

Los resultados son mostrados en las tablas 12 a 16.

## Ejemplo 8

45

*Pasta de clorhidrato de diltiazem al 6,0% (p/p)*

## 1 - Composición

50

TABLA 11

*Composición cualitativa y cuantitativa de la pasta de clorhidrato de diltiazem al 6,0% (p/p)*

55

<b>Composición(%)lote</b>	<b>DILC23-020181A</b>
<b>Clorhidrato de Diltiazem</b>	6,00
<b>Cetiol LC® (cococaprilato/caprato)</b>	52,80
<b>Parafina liquida</b>	12,00
<b>Tween 40® (polisorbato 40)</b>	10,00
<b>Lanette O® (alcohol Cetoestearilico)</b>	19,00
<b>Acido benzoico</b>	0,20

65

## ES 2 297 111 T3

### 2 - Preparación

En resumen, en un contenedor de dimensiones apropiadas, el Lanette O<sup>®</sup> (aglutinante), la parafina líquida (emoliente/soporte aceitoso) y el Tween 40<sup>®</sup> (tensoactivo/promotor de la absorción cutánea) son fundidos a 70°C. Después de la obtención de una fase homogénea la temperatura es reducida para 50°C. El Cetiol LC<sup>®</sup> (emoliente) y el ácido benzoico (conservante) son seguidamente añadidos a la fase aceitosa obtenida, bajo agitación. Después de la obtención de una fase aceitosa homogénea, el clorhidrato de diltiazem (sustancia activa) es dispersada sobre agitación fuerte.

La pasta fue empaquetada en tubos de aluminio revestidos de fenol.

### 3 - Evaluación de la estabilidad de la pasta

Los tubos conteniendo la pasta fueron almacenados a 25°C/60% RH y a 50°C, han sido realizadas análisis durante 0 días, 2 días, 8 días y 90 días. La formulación fue caracterizada con respecto a su aspecto, pH, viscosidad, dosificación y compuestos relacionados (de acuerdo con la European Pharmacopoeia monograph, 4th edition, 2002, para el clorhidrato de diltiazem).

Los resultados son mostrados en las tablas 12 a 16.

Tablas 12 a 16 muestran los resultados obtenidos del estudio realizado de la estabilidad (aspecto, pH, viscosidad, dosificación y compuestos relacionados) para las formulaciones referidas en Ejemplo 4, Ejemplo 5, Ejemplo 6, Ejemplo 7 y Ejemplo 8.

TABLA 12

*Aspecto de las formulaciones de clorhidrato de diltiazem*

Lote/Condiciones de almacenamiento	Aspecto					
	0d	2d	8d		90d	
	25°C/ 60% RH	50°C	25°C/ 60% RH	50°C	25°C/ 60% RH	50°C
<b>DILC22-020181E</b>	Gel acuoso blanco				n.p.	
<b>DILC22-020181F</b>	Gel translucido, viscoso, acuoso				n.p.	
<b>DILC21-020181B</b>	Emulgel acuoso blanco				Emulgel acuoso blanco	n.p.
<b>DILC22-020181G</b>	Hidrogel blanco				n.p.	
<b>DILC23-020181A</b>	Pasta blanca brillante	Pasta blanca brillante con sedimentación de clorhidrato de diltiazem	Pasta blanca brillante	Pasta blanca brillante con sedimentación de clorhidrato de diltiazem	Pasta blanca brillante	n.p.
<b>d</b> – días; <b>n.p.</b> - no realizado						

ES 2 297 111 T3

TABLA 13

Valores de pH para las formulaciones de clorhidrato de diltiazem

	Lote/Condiciones de almacenamiento		pH				
	0d	2d	8d		90d		
	25°C/60 % RH	50°C	25°C/60 % RH	50°C	25°C/60 % RH	50°C	
	<i>DILC22-020181E</i>	6,77	6,51	6,52	6,07	n.p.	
	<i>DILC22-020181F</i>	6,15	5,87	5,79	5,44	n.p.	
	<i>DILC21-020181B</i>	4,45	4,48	4,86	4,56	3,36	n.p.
	<i>DILC22-020181G</i>	3,55	3,60	3,30	3,65	n.p.	
	<i>DILC23-020181A</i>	3,15	3,12	3,13	3,10	2,99	n.p.
<b>d – días; n.p.- no realizado</b>							

TABLA 14

Valores de la viscosidad para las formulaciones de clorhidrato de diltiazem

	Lote/Condiciones de almacenamiento		Viscosidad (mPas)		
	0d	2d	8d		
	25°C/60% RH	50°C	25°C/60% RH	50°C	
	<i>DILC22-020181E</i>	54,14	n.p.	84,39	17,39
	<i>DILC22-020181F</i>	3255,21	n.p.	3205,60	2211,34
	<i>DILC21-020181B</i>	1777,11	n.p.	1909,08	1717,22
	<i>DILC22-020181G</i>	9,34	n.p.	8,57	7,72
	<i>DILC23-020181A</i>	228,73	n.p.	256,11	276,72
<b>d – días; n.p.- no realizado</b>					

ES 2 297 111 T3

TABLA 15

*Dosificación de clorhidrato de diltiazem en las formulaciones*

Lote/Condiciones de almacenamiento	<sup>(2)</sup> Dosificación ± V.C. (%)					
	0d	2d	8d		90d	
	25°C/60 % RH	50°C	25°C/60 % RH	50°C	25°C/60 % RH	50°C
<b>DILC22-020181E</b>	94,05 ± 0,96	79,44 ± 0,04	92,72 ± 1,52	n.p.	n.p.	n.p.
<b>DILC22-020181F</b>	96,49 ± 0,08	67,76 ± 0,04	91,70 ± 1,12	n.p.	n.p.	n.p.
<b>DILC21-020181B</b>	98,03 ± 0,08	98,32 ± 0,05	n.p.	99,61 ± 0,77	96,49 ± 0,07	n.p.
<b>DILC22-020181G</b>	97,20 ± 0,58	97,24 ± 0,09	n.p.	97,05 ± 0,69	n.p.	n.p.
<b>DILC23-020181A</b>	98,55 ± 0,89	n.p.	100,99 ± 0,13	98,87 ± 1,45	97,92 ± 0,87	n.p.
V.C.—coeficiente de variación; <b>d</b> —días; <b>n.p.</b> - no realizado <sup>(2)</sup> media de 2 muestras						

TABLA 16

*Dosificación de los compuestos relacionados en las formulaciones de clorhidrato de diltiazem*

Lote/Condiciones de almacenamiento	Compuestos relacionados (%)					
	0d	2d	8d		90d	
	25°C/60 % RH	50°C	25°C/60 % RH	50°C	25°C/60 % RH	50°C
<b>DILC22-020181E</b>	<sup>(1)</sup> 1,783	<sup>(1)</sup> 15,803	<sup>(1)</sup> 7,651	n.p.	n.p.	n.p.
<b>DILC22-020181F</b>	<sup>(1)</sup> 0,882	<sup>(1)</sup> 2,470	<sup>(1)</sup> 2,729	n.p.	n.p.	n.p.
<b>DILC21-020181B</b>	<sup>(1)</sup> 0,046	<sup>(1)</sup> 0,194	n.p.	<sup>(1)</sup> 1,123	1,108	n.p.
<b>DILC22-020181G</b>	<sup>(1)</sup> 0,044	<sup>(1)</sup> 0,319	n.p.	<sup>(1)</sup> 2,202	n.p.	n.p.
<b>DILC23-020181A</b>	<sup>(1)</sup> 0,052	n.p.	<sup>(1)</sup> 0,045	<sup>(1)</sup> 0,067	<sup>(1)</sup> 0,047 0,246	n.p.
<b>d</b> —días; <b>n.p.</b> - no realizado (1) Desacetildiltiazem						

## ES 2 297 111 T3

Inesperadamente, fue verificado que el contenido desacetildiltiazem contenido aumento enormemente para las pertenecientes al estado de la técnica (DILC22-020181E, DILC22-020181F, DILC21-020181B, DILC22-020181G), y consecuentemente el contenido de clorhidrato de diltiazem disminuyo. El aumento de desacetildiltiazem fue verificado incluso para aquellas formulaciones almacenados a 25°C/60% RH, durante un periodo de tiempo de solamente 48 horas.

Incluso más inexplicable fue el hecho de que el contenido de desacetildiltiazem de la formulación de acuerdo con presente invención (DILC23-020181A) fue mantenido debajo de 0,3%, incluso después de 90 días a la temperatura de 25°C.

### Ejemplo 9

#### *Pasta de Clorhidrato de diltiazem al 6,0% (p/p)*

La composición y preparación son idénticas a aquellas descritas para el Ejemplo 8. Esta formulación corresponde al lote número DL6-01006-1V.

#### *1 - Evaluación del a estabilidad de la pasta*

Los tubos conteniendo la pasta fueron almacenados a 25°C/60% RH y a 75°C. La pasta fue analizada durante 0 días, 3 días y 7 días. Las pruebas realizadas consintieron en evaluación de aspecto, determinación del pH, dosificación y compuestos relacionados (de acuerdo con la European Pharmacopoeia monograph, 4th edition, 2002, para el clorhidrato de diltiazem).

Tablas 17 a 21 muestran los resultados (aspecto, pH, dosificación y compuestos relacionados) del estudio de estabilidad acelerado realizado para la pasta del clorhidrato de diltiazem del Ejemplo 9.

TABLA 17

*Aspecto de la pasta de clorhidrato de diltiazem*

Tiempo (días)	Condiciones de almacenamiento	
	25°C/60% RH	75 °C
0	pasta blanca brillante	--
3	--	Pasta blanca brillante, con sedimentación de clorhidrato de diltiazem
7	pasta blanca brillante	

La Tabla 17 describe el aspecto de la pasta almacenada a 25°C/60% RH y a 75°C. Como puede ser verificado, la sedimentación del clorhidrato de diltiazem ocurre a 75°C, debido a la fundición de los excipientes aceitosos. Después de la homogenización durante el periodo de enfriamiento, la pasta readquiere un color blanco brillante.

TABLA 18

*Variación del pH Variación de la pasta de clorhidrato de diltiazem*

Tiempo (días)	Condiciones de almacenamiento	
	25°C/60% RH	75 °C
0	3,16	--
3	--	3,01
7	--	3,17

## ES 2 297 111 T3

El pH de la pasta de clorhidrato de diltiazem al 6% (p/p) permanece inalterado durante el estudio de estabilidad acelerado, incluso después de 7 días a 75°C.

TABLA 19

*Dosificación del clorhidrato de diltiazem*

Tiempo (días)	Condiciones de almacenamiento	
	25°C/60% RH	75 °C
0	100,26 ± 0,360	--
3	--	95,72 ± 2,327
7	--	100,78 ± 1,128

TABLA 20

*Dosificación del ácido benzoico*

Tiempo (días)	Condiciones de almacenamiento	
	25°C/60% RH	75 °C
0	96,52 ± 0,416	--
3	--	95,72 ± 2,327
7	--	96,74 ± 0,318

TABLA 21

*Dosificación de los compuestos relacionados de clorhidrato de diltiazem*

Tiempo (días)	Condiciones de almacenamiento	
	25°C/60% RH	75 °C
0	rrt 0,49 (Ddile)= n.q. <b>Total=n.q.</b>	--
7	--	rrt 0,52 (Ddile)= 0,231 rrt 1,82 = 0,026 <b>Total= 0,257</b>
<b>Ddile</b> – desacetildiltiazem; <b>n.q.</b> - no cuantificable; <b>rrt</b> - tiempo de retención relativo; Limite de cuantificación: Q.L.=0,052%		

## ES 2 297 111 T3

Sorprendentemente, la dosificación del clorhidrato de diltiazem y del conservante ácido benzoico permanece estable, incluso después de 7 días a 75°C (Tablas 19 y 20). Los compuestos relacionados (Tabla 21) sufrieron un ligero aumento después de 7 días a 75°C, pero son mantenidos después de este periodo de tiempo, de acuerdo con la especificación para el producto final ( $\leq 0,3\%$ ).

5

### Ejemplo 10

#### *Pasta de clorhidrato de diltiazem al 6,0% (p/p)*

10

La composición y preparación son idénticas a aquellos descritos para el Ejemplo 8. Este ejemplo corresponde a formulaciones que tienen números de lote DL6-01006-2A, DL6-01006-2B y DL6-01006-2C.

15

#### *1 - Evaluación de la estabilidad de la pasta*

Los tubos conteniendo la pasta fueron almacenados a 25°C/60% RH, 30°C/60% RH y 40°C/75%RH. La pasta fue analizada durante 0 días, 3 meses y 6 meses. Las pruebas realizadas consisten en la evaluación del aspecto, determinación del pH, dosificación y compuestos relacionados (de acuerdo con la European Pharmacopoeia monograph, 4th edition, 2002, para el diltiazem clorhidrato).

20

El aspecto de la pasta permanece inalterado durante el periodo de almacenamiento.

Las Figuras 1 a 12 muestran los resultados (pH, dosificación y compuestos relacionados) del estudio de la estabilidad realizado para la pasta de clorhidrato de diltiazem referida en el Ejemplo 10.

25

Figura 1: Variación del pH durante la estabilidad (6 meses, 25°C/60% RH);

Figura 2: Variación de la dosificación de clorhidrato de diltiazem durante la estabilidad (6 meses, 25°C/60% RH);

30

Figura 3: Variación de la dosificación de ácido benzoico durante la estabilidad (6 meses, 25°C/60% RH);

Figura 4: Variación de los compuestos relacionados (6 meses, 25°C/60% RH);

35

Figura 5: Variación del pH durante la estabilidad (6 meses, 30°C/60% RH);

Figura 6: Variación de la dosificación de clorhidrato de diltiazem durante la estabilidad (6 meses, 30°C/60% RH);

40

Figura 7: Variación de la dosificación de ácido benzoico durante la estabilidad (6 meses, 30°C/60% RH);

Figura 8: Variación de los compuestos relacionados durante la estabilidad (6 meses, 30°C/60% RH);

Figura 9: Variación del pH durante la estabilidad (6 meses, 40°C/75% RH);

45

Figura 10: Variación de la dosificación de clorhidrato de diltiazem durante la estabilidad (6 meses, 40°C/75% RH);

Figura 11: Variación de la dosificación de ácido benzoico durante la estabilidad (6 meses, 40°C/75% RH);

Figura 12: Variación de los compuestos relacionados durante la estabilidad (6 meses, 40°C/75% RH).

50

Figuras 1 a 12 confirman la estabilidad elevada de la formulación desarrollada. El producto mantuvo sus características con respecto a los parámetros estudiados, incluso cuando la pasta fue almacenada a 40°C/75% RH durante 6 meses. El contenido total determinado para los compuestos relacionados fue menos de 0,3% (p/p).

55

60

65

## ES 2 297 111 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica **caracterizada** porque consiste en una pasta de clorhidrato de diltiazem conteniendo en su composición solamente excipientes aceitosos.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende 0,5% a 10% de clorhidrato de diltiazem, relativamente a la massa total de la formulación.
- 10 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende una combinación de uno o mas emolientes como excipientes aceitosos, uno o mas agentes tensoactivos promotores de la absorción cutánea, y uno o mas aglutinantes.
- 15 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende uno o más conservantes solubles en excipientes aceitosos.
- 20 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada** porque coco-caprilato/caprato y la parafina líquida son utilizados como emolientes, alcohol cetosteárico es utilizado como aglutinante, y polisorbato 40 es utilizado como promotor de agente tensoactivos de la absorción cutánea.
- 25 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque comprende ácido benzoico, clorobutanol o alcohol feniletílico como conservante.
7. Una Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque tiene un valor de pH entre 2,5 y 5.
- 30 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque tiene un valor de viscosidad entre 100 mPas y 1500 mPas, a 25°C.
- 35 9. Un proceso para preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el conservante es solubilizado en uno de los excipientes aceitosos, los excipientes aceitosos son fundidos, y para el hecho de que el clorhidrato de diltiazem es añadido a la pasta de excipientes aceitosos en un rango de temperatura de 45°C a 55°C, de tal forma que una dispersión homogénea de la sustancia activa es obtenida.
- 40 10. Utilización de una composición farmacéutica de acuerdo con reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque es para la fabricación de un medicamento para aplicación en la piel y mucosa.
- 45 11. Utilización de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada** porque la mencionada piel y mucosa es la mucosa anorrectal.
- 50
- 55
- 60
- 65

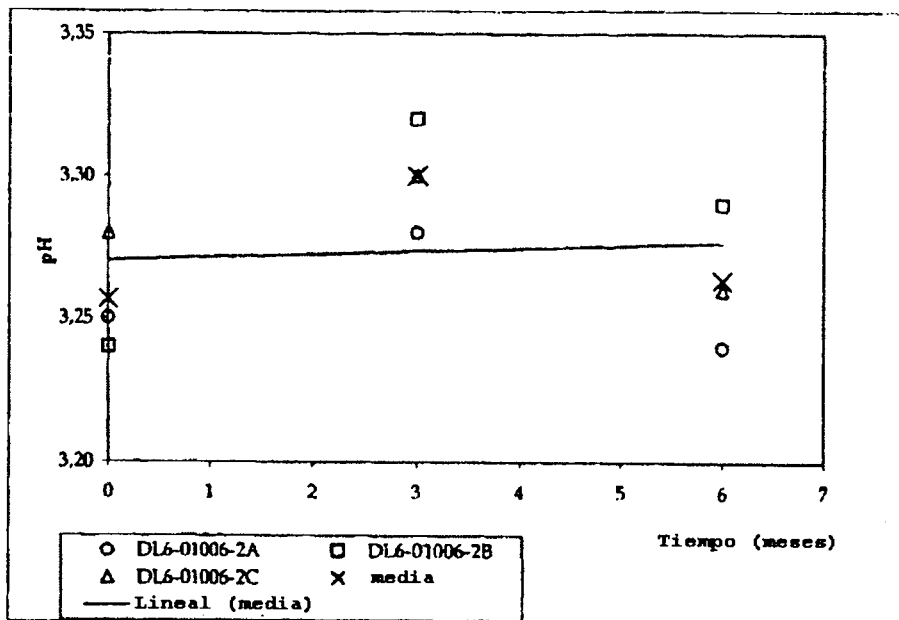


FIGURA 1

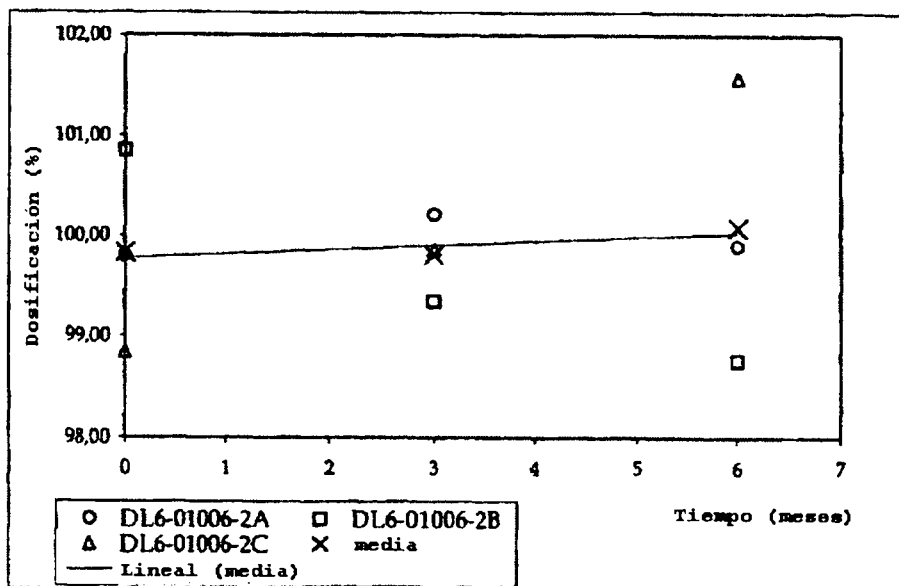


FIGURA 2

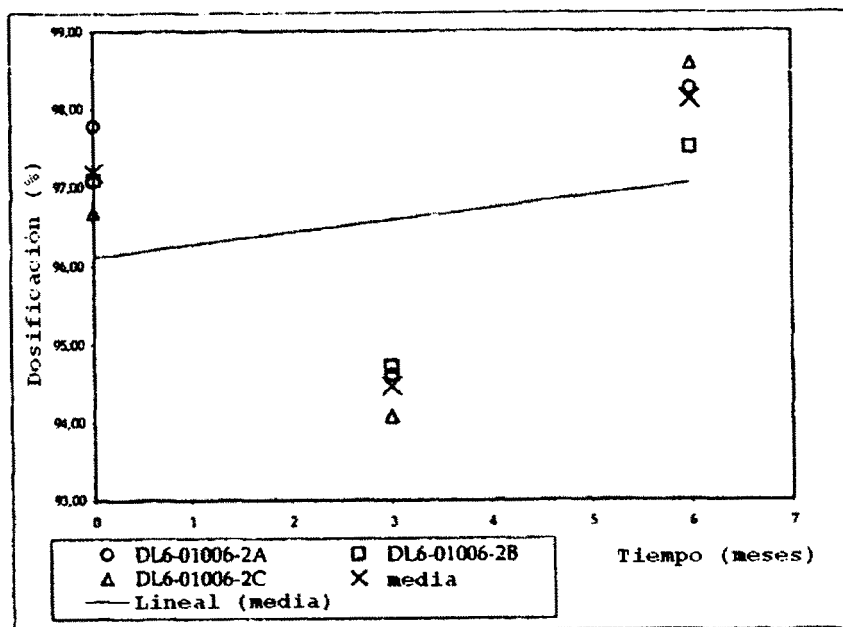


FIGURA 3

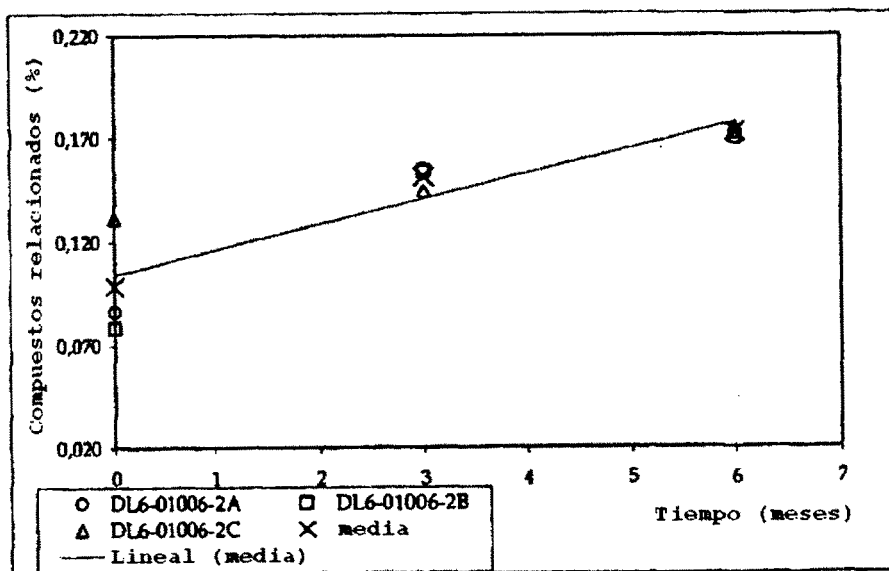


FIGURA 4

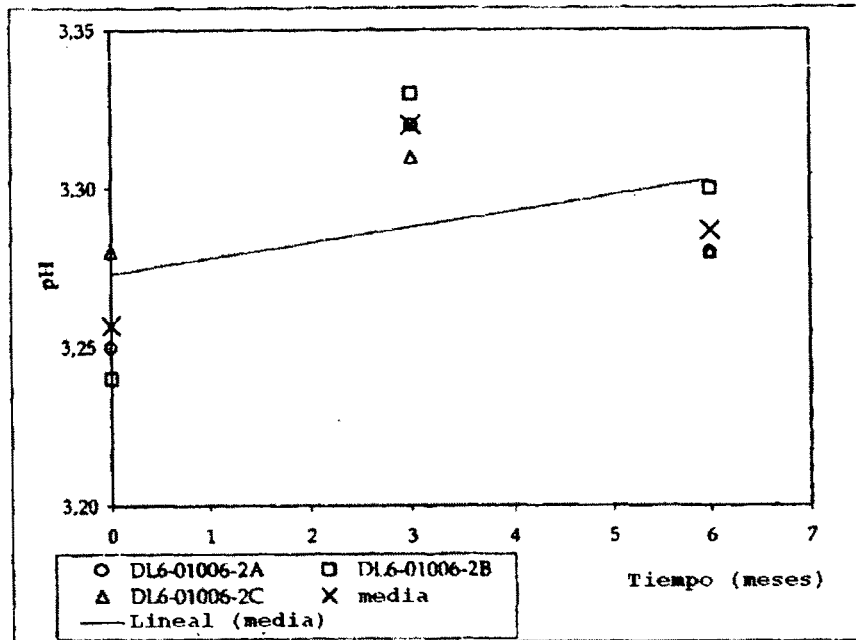


FIGURA 5

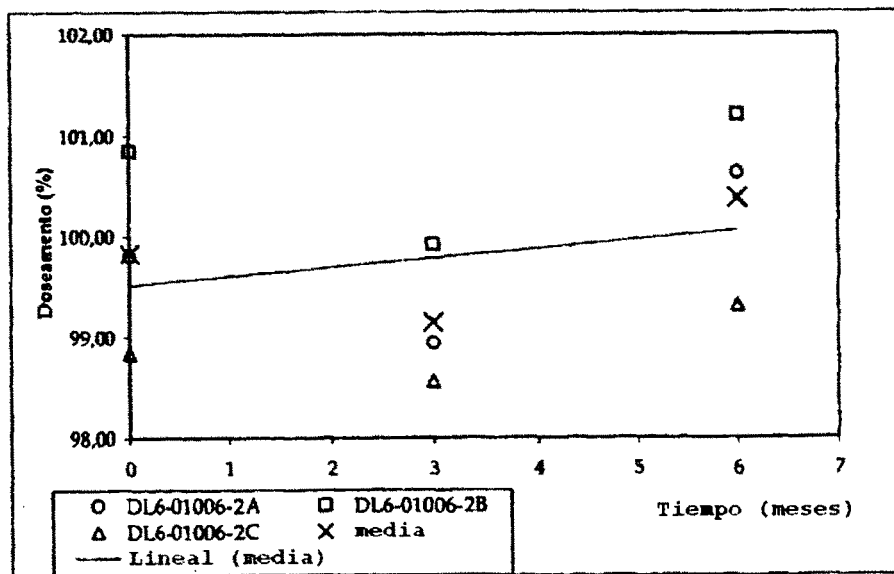


FIGURA 6

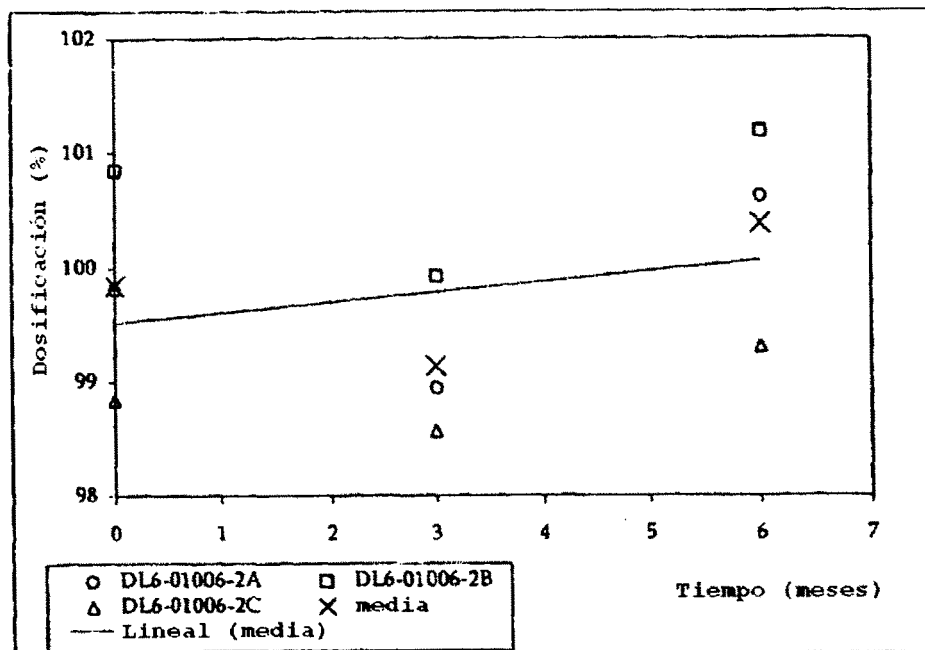


FIGURA 7

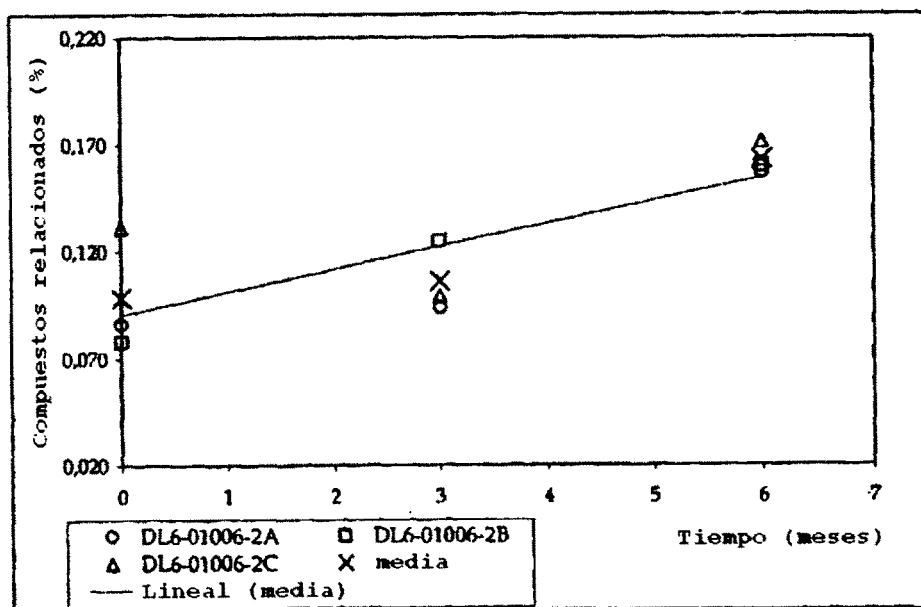


FIGURA 8

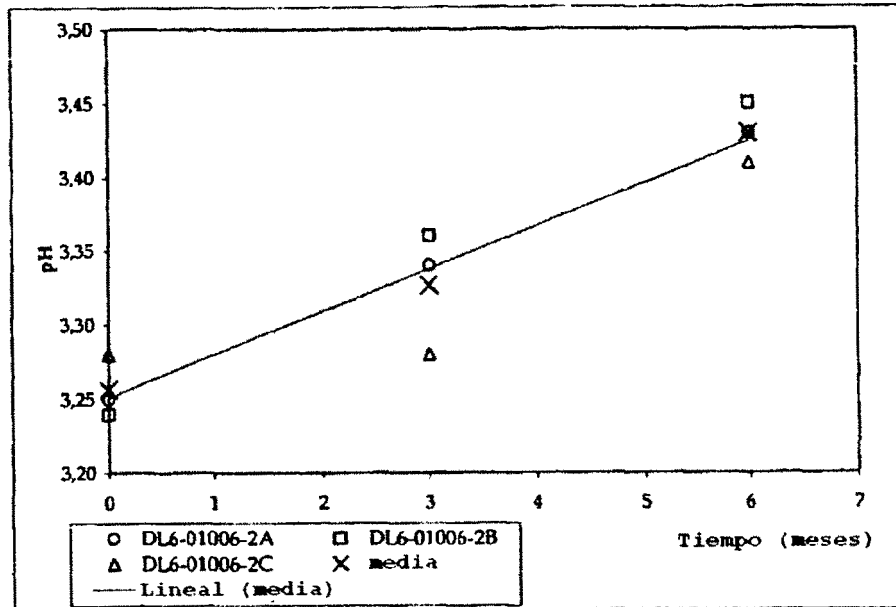


FIGURA 9

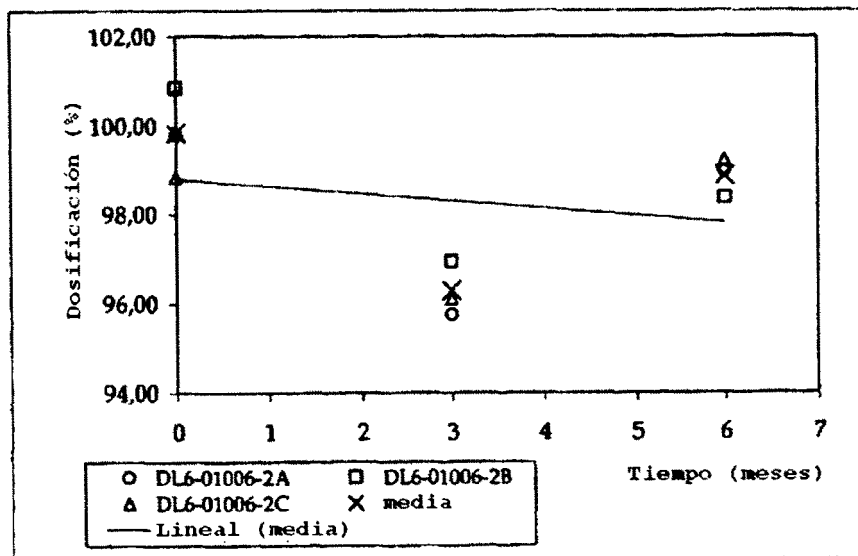


FIGURA 10

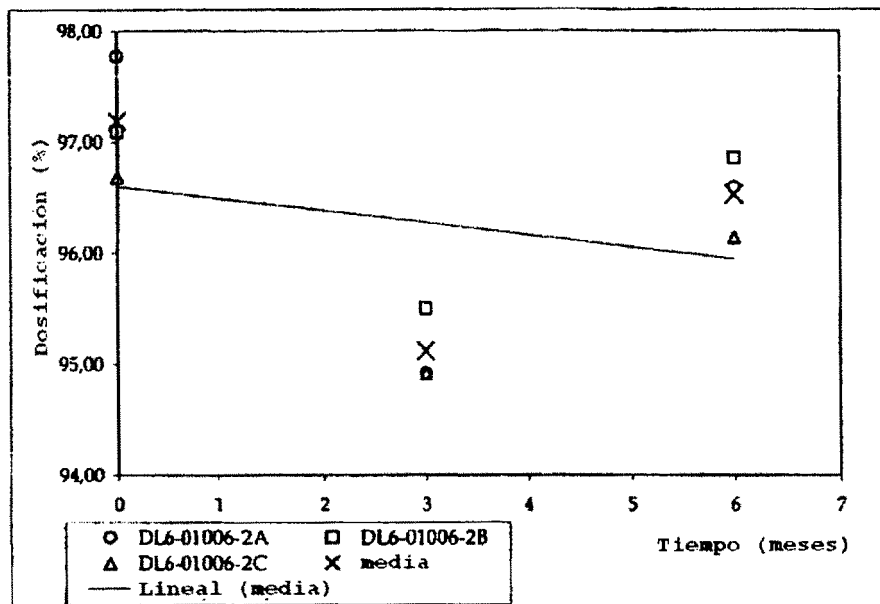


FIGURA 11

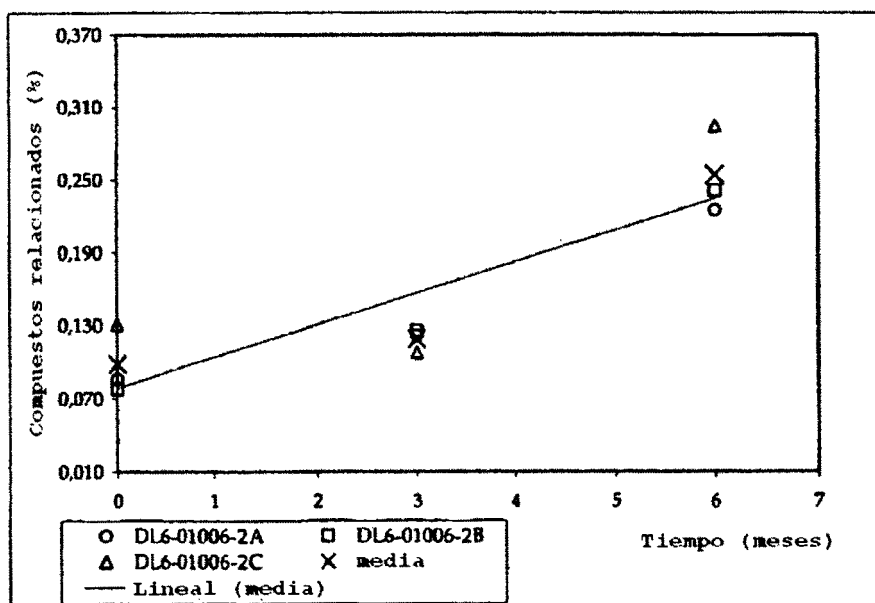


FIGURA 12