

(11) Número de Publicação: **PT 1516622 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/554 (2007.10) **A61K 9/06** (2007.10)
A61K 47/06 (2007.10) **A61K 47/44** (2007.10)
A61P 9/08 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.09.18**

(30) Prioridade(s):

(43) Data de publicação do pedido: **2005.03.23**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.10.24**
024/2008

(73) Titular(es):

**TECNIMEDE - SOCIEDADE TÉCNICO-
MEDICINAL, S.A.**

**RUA PROFESSOR HENRIQUE DE BARROS,
EDIFÍCIO SAGRES, 3º A 2685-338**

PT

(72) Inventor(es):

ALEXANDRE MIGUEL VEIGA ABREU ROCHA
ISABEL MARIA CASTRO DE ABREU

PT

PT

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE CLORIDRATO DE DILTIAZEM PARA
APLICAÇÃO CUTÂNEA E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE CLORIDRATO DE DILTIAZEM PARA APLICAÇÃO CUTÂNEA E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica estável de cloridrato de diltiazem para aplicação cutânea, compreendendo na sua composição apenas excipientes oleosos e um conteúdo dum desacetildiltiazem inferior a 0,3% (p/p), no produto final.

A invenção também se refere a um processo para a preparação da referida composição.

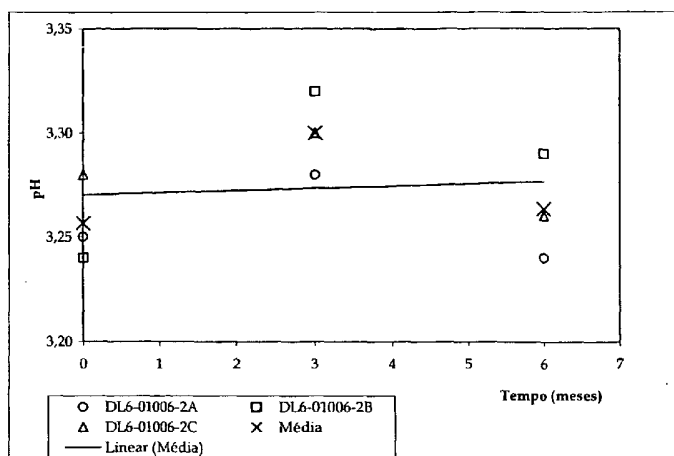


Figura 1

DESCRIÇÃO**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE CLORIDRATO DE DILTIAZEM PARA APLICAÇÃO CUTÂNEA E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"**

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica estável de cloridrato de diltiazem para aplicação cutânea, contendo um teor de desacetildiltiazem inferior a 0,3% (m/m), bem como a um processo para a sua preparação.

Descrição do Estado da Técnica

O cloridrato de diltiazem é um bloqueador dos canais de cálcio. Um aumento na concentração de iões Ca^{2+} no citoplasma provoca o aumento da contracção do miocárdio e do músculo vascular liso. A entrada de Ca^{2+} extracelular é mais importante na iniciação da contracção das células do miocárdio, enquanto a libertação de Ca^{2+} dos sítios de armazenamento intracelular também participa no músculo vascular liso (Goodman and Gilman's, 8^a edição, 1990).

A degradação do cloridrato de diltiazem *in vitro* é potenciada em meio ácido e temperaturas elevadas. O principal produto de degradação é o desacetildiltiazem (Martindale The Complete Drug Reference, 32^a edição, The Pharmaceutical Press). Este produto de degradação (desacetildiltiazem) apresenta cerca de 50% da potência do cloridrato de diltiazem como vasodilatador (Goodman and Gilman's, 8th edition, 1990).

A patente europeia EP 0275054, depositada em 9 de Janeiro de 1988, refere como exemplo a composição e o processo de fabrico para a formulação de uma infusão rectal de cloridrato de diltiazem a 1%. Esta infusão rectal

compreende na sua composição um polímero carboxivinílico e um aminoácido (L-valina). De acordo com o descrito no documento EP 0275054, esta formulação que contém água na sua composição, apresenta um valor de pH de 6,9.

O pedido de patente internacional WO 98/36733, depositado em 23 de Fevereiro de 1998, refere-se a uma composição farmacêutica para aplicação cutânea que apresenta pelo menos um agente colinérgico ou um bloqueador dos canais de cálcio, para administração local no ânus, para o tratamento de desordens anais benignas. Neste pedido de patente são referidos como exemplos de formulações, uma formulação sob a forma de um gel que compreende carmelose sódica e polietilenoglicol e uma formulação sob a forma de emulgel que compreende carbómero, propilenoglicol, dimetilsulfóxido e excipientes oleosos. Ambas as formulações apresentam água na sua composição.

A patente europeia EP 0526561, depositada em 16 de Abril de 1991, divulga uma composição para administração transdérmica de fármacos. Nesta patente é descrita uma formulação que contém uma solução aquosa de etanol e um ligeiro excesso de octanol.

O cloridrato de diltiazem é utilizado como vasodilatador para aplicação cutânea. No entanto, as formulações que fazem parte do estado da técnica apresentam instabilidade com formação do produto de degradação desacetildiltiazem. Como acima referido, este produto apresenta apenas 50% da capacidade vasodilatadora do cloridrato de diltiazem, o que provoca a diminuição da acção vasodilatadora das formulações para aplicação cutânea.

Sumário da Invenção

É objecto da presente invenção uma composição farmacêutica estável de cloridrato de diltiazem para aplicação cutânea, compreendendo um teor de desacetildiltiazem inferior a 0,3% (p/p) no produto acabado, assim como um processo para a sua preparação.

A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção consiste numa pasta de cloridrato de diltiazem, que apresenta na sua composição apenas excipientes oleosos.

A pasta de cloridrato de diltiazem que apresenta um teor de desacetildiltiazem inferior a 0,3% (p/p) e que é objecto da presente invenção é obtida através da fusão dos componentes oleosos, nos quais é posteriormente disperso o cloridrato de diltiazem. De acordo com a presente invenção, o cloridrato de diltiazem é disperso a uma temperatura específica, a qual permite a obtenção de uma dispersão homogénea da substância activa, mas não potencia a formação de desacetildiltiazem.

A composição qualitativa e quantitativa e o processo de preparação, de acordo com a presente invenção permitem obter uma formulação estável durante o período de armazenamento, com boas propriedades para aplicação na pele ou nas mucosas e que apresenta excelentes propriedades vasodilatadoras, por apresentar um baixo teor (< 0,3%) de desacetildiltiazem.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção tem como objectivo a obtenção de uma composição farmacêutica estável, adequada para aplicação cutânea e que apresente um teor de desacetildiltiazem inferior a 0,3% (p/p). Este objectivo é alcançado por meio

da associação do cloridrato de diltiazem a excipientes de natureza oleosa, a um ou mais agentes tensioactivos e um ou mais conservantes, na ausência de água ou qualquer outro excipiente aquoso.

O cloridrato de diltiazem poderá ser incluído na formulação de acordo com a presente invenção, em concentrações que variem entre 0,5% e 10% da massa total da formulação, mais preferencialmente entre 2% a 6% da massa total da formulação.

Os excipientes oleosos podem ser seleccionados de entre os excipientes oleosos habitualmente utilizados nas formas farmacêuticas semi-sólidas, desde que a sua associação permita a obtenção de uma formulação com características adequadas à aplicação cutânea. Como excipientes oleosos podem, por exemplo, ser utilizados emolientes (Cetiol LC[®], parafina sólida e/ou parafina líquida, óleos vegetais), espessantes (álcool cetosteárico).

Os agentes tensioactivos podem ser seleccionados entre os que actuam simultaneamente como tensioactivos e promotores de absorção cutânea. Como agentes tensioactivos, que são em simultâneo promotores da absorção cutânea podem, por exemplo, ser utilizados o polissorbato 40, o polissorbato 80.

O conservante seleccionado deverá ser solúvel num dos excipientes oleosos seleccionados. Como conservantes podem ser utilizados o ácido benzóico, o ácido sórbico, o álcool feniletílico e o clorobutanol.

O pH da formulação deve variar entre 2,5 e 5, mais preferencialmente entre 3,5 a 4,5.

A viscosidade final da formulação deverá estar compreendida entre 100 mPas e 1500 mPas, mais preferencialmente entre 200 mPas e 500 mPas.

Segundo um modo de preparação, dissolve-se o conservante num dos componentes oleosos da formulação. Fundem-se os excipientes oleosos que se encontrem no estado sólido, a uma temperatura acima do seu ponto de fusão. Desce-se a temperatura para 40°C a 65°C, ou mais preferencialmente para 45°C a 55°C e dispersa-se a substância activa de forma homogénea. Deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente, sob agitação.

A presente invenção é ilustrada pelos exemplos e ensaios a seguir apresentados.

EXEMPLO 1: Solução aquosa de cloridrato de diltiazem a 2% (p/p)

1 - Composição

TABELA 1: Composição qualitativa e quantitativa da solução de cloridrato de diltiazem a 2% (p/p)

Composição (%)/lote	<i>DIIC23-020161A</i>
Cloridrato de diltiazem	2,0
Água	98,0
TOTAL	100,0

2 - Modo de preparação

O cloridrato de diltiazem foi dissolvido na água.

A solução obtida foi acondicionada em frascos de vidro âmbar.

3 - Avaliação da estabilidade da solução

Os frascos contendo a solução foram armazenados a 25°C/60% HR e a 50°C. A solução foi analisada aos 0 dias, 2 dias, 7 dias e 12 dias. Os ensaios efectuados consistiram na avaliação do aspecto, determinação do pH, avaliação do doseamento e compostos relacionados (de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia, 4ª edição, 2002, para o cloridrato de diltiazem).

Os resultados encontram-se apresentados nas Tabelas 4 a 6.

EXEMPLO 2: Solução aquosa de cloridrato de diltiazem a 2% (p/p), contendo benzoato de sódio

1 - Composição

TABELA 2: Composição qualitativa e quantitativa da solução de cloridrato de diltiazem a 2% (p/p)

Composição (%)/lote	<i>DIIC23-020161B</i>
Cloridrato de diltiazem	2,0
Água	97,8
Benzoato de sódio	0,2
TOTAL	100,0

2 - Modo de preparação

Dissolveu-se o benzoato de sódio na água. O cloridrato de diltiazem foi dissolvido na solução de benzoato de sódio.

A solução obtida foi acondicionada em frascos de vidro âmbar.

3 - Avaliação da estabilidade da solução

Os frascos contendo a solução foram armazenados a 25°C/60% HR e 50°C. A solução foi analisada aos 0 dias, 2 dias, 7 dias e 12 dias. Os ensaios efectuados consistiram na avaliação do aspecto, determinação do pH, avaliação do doseamento e compostos relacionados (de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia, 4ª edição, 2002, para o cloridrato de diltiazem).

Os resultados encontram-se apresentados nas Tabelas 4 a 6.

EXEMPLO 3: Solução aquosa de cloridrato de diltiazem a 2% (p/p), contendo propilenoglicol

1 - Composição

TABELA 3: Composição qualitativa e quantitativa da solução de cloridrato de diltiazem a 2% (p/p)

Composição (%)/lote	DL6-01006- 1C
Cloridrato de diltiazem	2,0
Água	5,0
Propilenoglicol	93,0
TOTAL	100,0

2 - Modo de preparação

Dissolveu-se o cloridrato de diltiazem na água. À solução obtida foi adicionado o propilenoglicol.

A solução obtida foi acondicionada em frascos de vidro âmbar.

3 - Avaliação da estabilidade da solução

Os frascos contendo a solução foram armazenados a 25°C/60% HR e 50°C. A solução foi analisada aos 0 dias, 2 dias, 7 dias e 12 dias. Os ensaios efectuados consistiram

na avaliação do aspecto, determinação do pH, avaliação do doseamento e compostos relacionados (de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia, 4ª edição, 2002, para o cloridrato de diltiazem).

Os resultados encontram-se apresentados nas Tabelas 4 a 6.

As Tabelas 4 a 6 apresentam os resultados (aspecto, pH, doseamento e compostos relacionados) do estudo de estabilidade efectuado para as soluções mencionadas no EXEMPLO 1, EXEMPLO 2 e EXEMPLO 3.

Obtiveram-se soluções incolores límpidas. O aspecto manteve-se inalterado durante o período de armazenamento.

TABELA 4: Valores de pH das soluções de cloridrato de diltiazem

Lote/ Condições de armazenamento	pH					
	0 d	2 d	7 d		12 d	
	25°C/60% HR	50°C	25°C/ 60% HR	50°C	25°C/60% HR	50°C
<i>DIIC23-020161^a</i>	4,61	4,30	4,72	3,94	4,74	3,80
<i>DIIC23-020161B</i>	5,64	5,50	5,40	4,84	5,36	4,76
<i>DL6-01006-1C</i>	4,27	n.e.	n.e.	4,19	n.e.	n.e.

d - dias; **n.e.** - não efectuado

TABELA 5: Doseamento do cloridrato de diltiazem nas soluções

Lote/ Condições de armazenamento	⁽²⁾ Doseamento ± C.V. (%)					
	0 d	2 d	7 d		12 d	
	25°C/60% HR	50°C	25°C/60% HR	50°C	25°C/60% HR	50°C
<i>DIIC23-020161A</i>	98,86 ± 0,11	99,32 ± 0,60	98,78 ± 1,59	95,00 ± 0,28	n.e.	n.e.
<i>DIIC23-020161B</i>	102,29 ± 1,19	95,84 ± 1,26	97,32 ± 0,06	96,76 ± 0,07	n.e.	n.e.
<i>DL6-01006-1C</i>	100,95 ± 0,22	101,00 ± 0,26	n.e.	99,86 ± 0,33	97,70 ± 0,048	89,79 ± 0,99

C.V. - Coeficiente de variação; **d** - dias; **n.e.** - não efectuado; ⁽²⁾ - média de 2 amostras

TABELA 6: Doseamento dos compostos relacionados nas soluções de cloridrato de diltiazem

Lote / Condições de armazenamento	Compostos relacionados (%)					
	0 d	2 d	7 d		12 d	
	25°C/60% HR	50°C	25°C/60% HR	50°C	25°C/60% HR	50°C
<i>DIIC23-020161A</i>	0,055 ⁽¹⁾	0,527 ⁽¹⁾	0,238 ⁽¹⁾	1,314 ⁽¹⁾	n.e.	n.e.
<i>DIIC23-020161B</i>	0,184 ⁽¹⁾	1,837 ⁽¹⁾ 0,023	1,032 ⁽¹⁾	5,339 ⁽¹⁾	n.e.	n.e.
<i>DL6-01006-1C</i>	0,048 ⁽¹⁾ 0,022	0,079 ⁽¹⁾ 0,020	n.e.	0,280 ⁽¹⁾	0,106 ⁽¹⁾	0,428 ⁽¹⁾

d - dias; **n.e.** - não efectuado; ⁽¹⁾ Desacetildiltiazem

Através dos estudos efectuados foi possível concluir que o cloridrato de diltiazem é instável em meio aquoso. Esta substância activa hidroliza-se quer em meio ácido quer em meio alcalino, com a formação de desacetildiltiazem, o qual

apresenta aproximadamente 50% da capacidade vasodilatadora do cloridrato de diltiazem.

EXEMPLO 4: Gel aquoso de cloridrato de diltiazem a 1,0% (p/p)

O exemplo a seguir apresentado faz parte do estado da técnica (patente europeia EP 275054) e será utilizado para comparação com a formulação, objecto da presente invenção.

1 - Composição

TABELA 7: Composição qualitativa e quantitativa do gel de cloridrato de diltiazem a 1% (m/m)

Composição (%) / lote	<i>DILC22-020181E</i>
Cloridrato de diltiazem	1,0
Solução de carbopol a 4% (p/p)	12,5
Solução aquosa de L-valina a 4% (p/p)	25,0
Solução aquosa de hidróxido de sódio a 2% (p/v)	10,0
Água purificada	51,5
TOTAL	100,0

2 - Modo de preparação

À solução aquosa de polímero carboxivinílico adiciona-se água purificada. Depois, adiciona-se gradualmente o cloridrato de diltiazem, sob agitação. A esta mistura é adicionada muito lentamente a solução de L-valina e a mistura resultante é uniformemente agitada de modo a aumentar a viscosidade. Finalmente, adiciona-se a solução de hidróxido de sódio. A mistura é agitada de modo a obter um gel.

O gel foi acondicionado em frascos de vidro âmbar.

3 - Avaliação da estabilidade

Os frascos contendo a formulação foram armazenados a 25°C/60%HR e 50°C, tendo sido realizadas análises aos 0 dias, 2 dias e 8 dias. A formulação foi caracterizada relativamente ao aspecto, pH, viscosidade, doseamento e compostos relacionados (de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia, 4ª edição, 2002, para o cloridrato de diltiazem).

Os resultados encontram-se apresentados nas tabelas 12 a 16.

EXEMPLO 5: Gel aquoso de cloridrato de diltiazem a 2,0% (p/p)

O presente exemplo consiste num exemplo mencionado no pedido de patente europeia EP 969813 e será utilizado para comparação com a formulação, objecto da presente invenção.

1 - Composição

TABELA 8: Composição qualitativa e quantitativa do gel de cloridrato de diltiazem a 2% (m/m)

Composição / lote	<i>DILC22-020181F</i>
Cloridrato de diltiazem	2,0 g
Carmelose sódica	6,0 g
Polietilenoglicol	30,0 ml
p-hidroxibenzoato de metilo	150,0 mg
p-hidroxibenzoato de propilo	15,0 mg
Água purificada (completar)	q.b.p.
TOTAL	100,0 g

q.b.p. - quanto baste para

2 - Modo de preparação

Dissolvem-se os conservantes em parte da água (80°C). Deixa-se arrefecer até atingir a temperatura ambiente. À solução obtida adiciona-se o cloridrato de diltiazem e agita-se até dissolução completa. Após obtenção de uma solução adiciona-se o polietilenoglicol e a carmelose sódica. Ao gel obtido adiciona-se a água restante.

O gel foi acondicionado em frascos de vidro âmbar.

3 - Avaliação da estabilidade

Os frascos contendo o gel foram armazenados a 25°C/60%HR e 50°C. Foram realizadas análises aos 0 dias, 2 dias e 8 dias. A formulação foi caracterizada relativamente ao aspecto, pH, viscosidade, doseamento e compostos relacionados (de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia, 4^a edição, 2002, para o cloridrato de diltiazem).

Os resultados encontram-se apresentados nas tabelas 12 a 16.

EXEMPLO 6: Emulgel aquoso de cloridrato de diltiazem a 2,0% (m/m)

Este exemplo foi mencionado no pedido de patente europeia EP 969813 e será utilizado para comparação com a formulação, objecto da presente invenção.

1 - Composição

TABELA 9: Composição qualitativa e quantitativa do emulgel de cloridrato de diltiazem a 2% (p/p)

Composição (g)/lote	<i>DILC21-020181B</i>
Cloridrato de diltiazem	10,0
Dimetilsulfóxido	250,0
Carbómero	5,0
Parafina branca sólida	15,0
Cetomacrogel	115,0
Propilenoglicol	23,0
Solução de p-hidroxibenzoato de metilo	q.b.p.
TOTAL	500

q.b.p - quanto baste para

2 - Modo de preparação

Junta-se o propilenoglicol à solução aquosa de conservante. Na solução obtida dispersa-se o carbómero, de modo a obter uma suspensão coloidal. Junta-se depois o dimetilsulfóxido agitando vigorosamente de modo a obter um gel translúcido.

Por outro lado, fundem-se os componentes da fase oleosa.

O cloridrato de diltiazem é dissolvido na solução de conservante remanescente.

A solução de cloridrato de diltiazem é de seguida adicionada ao gel. Por fim adicionam-se os componentes da fase oleosa ao gel.

O emulgel foi acondicionado em frascos de vidro âmbar.

3 - Avaliação da estabilidade

Os frascos contendo o emulgel foram armazenados a 25°C/60%HR e 50°C, tendo sido realizadas análises aos 0 dias, 2 dias, 8 dias e 90 dias. A formulação foi caracterizada relativamente ao aspecto, pH, viscosidade, doseamento e compostos relacionados (de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia, 4ª edição, 2002, para o cloridrato de diltiazem).

Os resultados encontram-se apresentados nas tabelas 12 a 16.

EXEMPLO 7: Hidrogel de cloridrato de diltiazem

O exemplo a seguir apresentado, consiste num exemplo mencionado na patente europeia EP 0 526 561 e será utilizado para comparação com a formulação, objecto da presente invenção.

1 - Composição

TABELA 10: Composição qualitativa e quantitativa do hidrogel de cloridrato de diltiazem

Composição/lote	<i>DILC22-020181G</i>
Cloridrato de diltiazem	902,0 mg
Solução aquosa de etanol a 25% (v/v)	10,0 ml
Octanol	100,0 ml
Polivinil pirrolidona	1000,0 mg

2 - Modo de preparação

Dissolve-se o cloridrato de diltiazem na solução aquosa de etanol. Adiciona-se o octanol e de seguida dissolve-se a polivinil pirrolidona.

O hidrogel foi acondicionado em frascos de vidro âmbar.

3 - Avaliação da estabilidade

Os frascos contendo o hidrogel foram armazenados a 25°C/60%HR e 50°C, tendo sido realizadas análises aos 0 dias, 2 dias e 8 dias. A formulação foi caracterizada relativamente ao aspecto, pH, viscosidade, doseamento e compostos relacionados (de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia, 4ª edição, 2002, para o cloridrato de diltiazem).

Os resultados encontram-se apresentados nas tabelas 12 a 16.

EXEMPLO 8: Pasta de cloridrato de diltiazem a 6,0% (p/p)

1 - Composição

TABELA 11: Composição qualitativa e quantitativa da pasta de cloridrato de diltiazem a 6,0% (p/p)

Composição (%)/lote	<i>DILC23-020181^a</i>
Cloridrato de diltiazem	6,00
Cetiol IC[®] (coco-caprilato/caprato)	52,80
Parafina líquida	12,00
Tween 40[®] (polissorbato 40)	10,00
Composição (%)/lote	<i>DILC23-020181^a</i>
Lanette O[®] (álcool cetosteárico)	19,00
Ácido benzóico	0,20

2 - Modo de preparação

Resumidamente, em recipiente de dimensões adequadas, funde-se a 70°C a Lanette O[®] (espessante), a parafina líquida (emoliente/veículo oleoso) e o Tween 40[®]

(tensioactivo/promotor da absorção cutânea). Após obtenção de uma fase homogénea diminui-se a temperatura para 50°C. À fase oleosa obtida adiciona-se, agitando, o Cetiol LC[®] (emoliente) e o ácido benzóico (conservante). Após obtenção de uma fase oleosa homogénea, dispersa-se, agitando fortemente, o cloridrato de diltiazem (substância activa).

A pasta foi acondicionada em bisnagas de alumínio com revestimento fenólico.

3 - Avaliação da estabilidade da pasta

As bisnagas contendo a pasta foram armazenadas a 25°C/60%HR e 50°C, tendo sido realizadas análises aos 0 dias, 2 dias, 8 dias e 90 dias. A formulação foi caracterizada relativamente ao aspecto, pH, viscosidade, doseamento e compostos relacionados (de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia, 4^a edição, 2002, para o cloridrato de diltiazem).

Os resultados encontram-se apresentados nas tabelas 12 a 16.

As tabelas 12 a 16 apresentam os resultados (aspecto, pH, viscosidade, doseamento e compostos relacionados) do estudo de estabilidade efectuado para as formulações mencionadas no EXEMPLO 4, EXEMPLO 5, EXEMPLO 6, EXEMPLO 7 e EXEMPLO 8.

TABELA 12: Aspecto das formulações de cloridrato de diltiazem

Lote/ Condições de armazena- mento	Aspecto					
	0 d	2 d	8 d		90 d	
	25°C/ 60% HR	50°C	25°C/ 60% HR	50°C	25°C/ 60% HR	50°C
<i>DILC22-020181E</i>	Gel aquoso de cor branca				n.e.	
<i>DILC22-020181F</i>	Gel aquoso, viscoso, translúcido				n.e.	
<i>DILC21-020181B</i>	Emulgel aquoso de cor branca				Emulgel aquoso de cor branca	n.e.
<i>DILC22-020181G</i>	Hidrogel de cor esbranquiçada				n.e.	
<i>DILC23-020181A</i>	Pasta de cor branca brilhante	Pasta de cor branca brilhante com sedimentação do cloridrato de diltiazem	Pasta de cor branca brilhante	Pasta de cor branca brilhante com sedimentação do cloridrato de diltiazem	Pasta de cor branca brilhante	n.e.

d - dias; **n.e.** - não efectuado

TABELA 13: Valores de pH das formulações de cloridrato de diltiazem

Lote / Condições de armazenamento	pH					
	0 d	2 d	8 d		90 d	
	25°C/60% HR	50°C	25°C/60% HR	50°C	25°C/60% HR	50°C
<i>DILC22-020181E</i>	6,77	6,51	6,52	6,07	n.e.	
<i>DILC22-020181F</i>	6,15	5,87	5,79	5,44	n.e.	
<i>DILC21-020181B</i>	4,45	4,48	4,86	4,56	3,36	n.e
<i>DILC22-020181G</i>	3,55	3,60	3,30	3,65	n.e.	
<i>DILC23-020181A</i>	3,15	3,12	3,13	3,10	2,99	n.e

d - dias; **n.e.** - não efectuado

TABELA 14: Valores de viscosidade das formulações de cloridrato de diltiazem

Lote / Condições de armazenamento	Viscosidade (mPas)			
	0 d	2 d	8 d	
	25°C/60% HR	50°C	25°C/60% HR	50°C
<i>DILC22-020181E</i>	54,14	n.e.	84,39	17,39
<i>DILC22-020181F</i>	3255,21	n.e.	3205,60	2211,34
<i>DILC21-020181B</i>	1777,11	n.e.	1909,08	1717,22
<i>DILC22-020181G</i>	9,34	n.e.	8,57	7,72
<i>DILC23-020181A</i>	228,73	n.e.	256,11	276,72

d - dias; **n.e.** - não efectuado

TABELA 15: Doseamento do cloridrato de diltiazem nas formulações

Lote / Condições de armazenamento	⁽²⁾ Doseamento ± C.V. (%)					
	0 d	2 d	8 d		90 d	
	25°C/60% HR	50°C	25°C/60% HR	50°C	25°C/60% HR	50°C
<i>DILC22-020181E</i>	94,05 ± 0,96	79,44 ± 0,04	92,72 ± 1,52	n.e.	n.e.	n.e.
<i>DILC22-020181F</i>	96,49 ± 0,08	67,76 ± 0,04	91,70 ± 1,12	n.e.	n.e.	n.e.
<i>DILC21-020181B</i>	98,03 ± 0,08	98,32 ± 0,05	n.e.	99,61 ± 0,77	96,49 ± 0,07	n.e.
<i>DILC22-020181G</i>	97,20 ± 0,58	97,24 ± 0,09	n.e.	97,05 ± 0,69	n.e.	n.e.
<i>DILC23-020181A</i>	98,55 ± 0,89	n.e.	100,99 ± 0,13	98,87 ± 1,45	97,92 ± 0,87	n.e.

C.V. - Coeficiente de variação; **d** - dias; **n.e.** - não efectuado; ⁽²⁾ - média de 2 amostras

TABELA 16: Doseamento dos compostos relacionados nas formulações de cloridrato de diltiazem

Lote / Condições de armazenamento	Compostos relacionados (%)					
	0 d	2 d	8 d		90 d	
	25°C/60% HR	50°C	25°C/60% HR	50°C	25°C/60% HR	50°C
<i>DILC22-020181E</i>	⁽¹⁾ 1,783	⁽¹⁾ 15,803	⁽¹⁾ 7,651	n.e.	n.e.	n.e.
<i>DILC22-020181F</i>	⁽¹⁾ 0,882	⁽¹⁾ 2,470	⁽¹⁾ 2,729	n.e.	n.e.	n.e.
<i>DILC21-020181B</i>	⁽¹⁾ 0,046	⁽¹⁾ 0,194	n.e.	⁽¹⁾ 1,123	1,018	n.e.
<i>DILC22-020181G</i>	⁽¹⁾ 0,044	⁽¹⁾ 0,319	n.e.	⁽¹⁾ 2,202	n.e.	n.e.
<i>DILC23-020181A</i>	⁽¹⁾ 0,052	n.e.	⁽¹⁾ 0,045	⁽¹⁾ 0,067	⁽¹⁾ 0,047 0,246	n.e.

d - dias; **n.e.** - não efectuado; (1) desacetildiltiazem

Inesperadamente, verificou-se que o teor de desacetildiltiazem aumentava muito para as formulações pertencentes ao estado da arte (*DILC22-020181E*, *DILC22-020181F*, *DILC21-020181B*, *DILC22-020181G*), verificando-se uma conseqüente diminuição do teor de cloridrato de diltiazem. O aumento de desacetildiltiazem foi observado mesmo para as formulações armazenadas a 25°C/60%HR, durante um período de apenas 48 horas.

Ainda mais inesperado foi o facto do teor de desacetildiltiazem para a formulação que é objecto da presente invenção (*DILC23-020181A*) se manter abaixo dos 0,3%, mesmo após 90 dias à temperatura de 25°C.

EXEMPLO 9: Pasta de cloridrato de diltiazem a 6,0% (m/m)

A composição e modo de preparação são idênticos aos apresentados no EXEMPLO 8. Esta formulação corresponde ao número de lote DL6-01006-1V.

1 - Avaliação da estabilidade da pasta

As bisnagas contendo a pasta foram armazenadas a 25°C/60% HR e 75°C. A pasta foi analisada aos 0 dias, 3 dias e 7 dias. Os ensaios efectuados consistiram na avaliação do aspecto, determinação do pH, avaliação do doseamento e compostos relacionados (de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia, 4ª edição, 2002, para o cloridrato de diltiazem).

As Tabelas 17 a 21 apresentam os resultados (aspecto, pH, doseamento e compostos relacionados) do estudo de estabilidade acelerada efectuado para a pasta de cloridrato de diltiazem mencionada no EXEMPLO 9.

TABELA 17: Aspecto da pasta de cloridrato de diltiazem

Tempo (dias)	Condições de armazenamento	
	25°C/60%HR	75°C
0	Pasta de cor branca brilhante	--
3	--	Pasta de cor branca brilhante, que apresenta sedimentação do cloridrato de diltiazem
7	Pasta de cor branca brilhante	

Na Tabela 17 pode observar-se a descrição do aspecto da pasta armazenada a 25°C/60%HR e 75°C. Como se pode verificar, a 75°C ocorre sedimentação do cloridrato de diltiazem, devido à fusão dos excipientes oleosos. Após homogeneização durante o período de arrefecimento, a pasta volta a adquirir uma cor branca brilhante.

TABELA 18: Variação do pH da pasta de cloridrato de diltiazem

Tempo (dias)	Condições de armazenamento	
	25°C/60%HR	75°C
0	3,16	--
3	--	3,01
7	--	3,17

O pH da pasta de cloridrato de diltiazem doseada a 6% (p/p) manteve-se inalterado durante o estudo de estabilidade acelerada, mesmo após 7 dias a 75°C.

TABELA 19: Doseamento do cloridrato de diltiazem

Tempo (dias)	Condições de armazenamento	
	25°C/60%HR	75°C
0	100,26 ± 0,360	--
3	--	95,72 ± 2,327
7	--	100,78 ± 1,128

TABELA 20: Doseamento do ácido benzóico

Tempo (dias)	Condições de armazenamento	
	25°C/60%HR	75°C
0	96,52 ± 0,416	--
3	--	95,72 ± 2,327
7	--	96,74 ± 0,318

TABELA 21: Doseamento dos compostos relacionados do cloridrato de diltiazem

Tempo (dias)	Condições de armazenamento	
	25°C/60%HR	75°C
0	trr 0,49 (Ddilc) = n.q. Total = n.q.	--
7	--	trr 0,52 (Ddilc) = 0,231 trr 1,82 = 0,026 Total = 0,257

n.q.- não quantificável; **Ddilc** - Desacetildiltiazem; **trr** - tempo de retenção relativo; Limite de quantificação: L.Q. = 0,052%

Surpreendentemente, o doseamento do cloridrato de diltiazem e do conservante ácido benzóico mantém-se estável, mesmo após 7 dias a 75°C (Tabelas 19 e 20). Os compostos relacionados (Tabela 21) aumentam ligeiramente após 7 dias a 75°C, mas mantém-se ao fim deste período de tempo, de acordo com a especificação para o produto acabado ($\leq 0,3\%$).

EXEMPLO 10: Pasta de cloridrato de diltiazem a 6,0% (p/p)

A composição e modo de preparação são idênticos aos apresentados no EXEMPLO 8. Este exemplo corresponde às formulações que apresentam os números de lote DL6-01006-2A, DL6-01006-2B e DL6-01006-2C

1 - Avaliação da estabilidade da pasta

As bisnagas contendo a pasta foram armazenados a 25°C/60% HR, 30°C/60% HR e 40°C/75% HR. A pasta foi analisada no tempo 0 dias, 3 meses e 6 meses. Os ensaios efectuados consistiram na avaliação do aspecto, determinação do pH, avaliação do doseamento e compostos relacionados (de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia, 4ª edição, 2002, para o cloridrato de diltiazem).

O aspecto da pasta manteve-se inalterado durante o período de armazenamento.

As Figuras 1 a 12 apresentam os resultados (pH, doseamento e compostos relacionados) do estudo de estabilidade efectuado para a pasta de cloridrato de diltiazem mencionada no EXEMPLO 10.

FIGURA 1: Variação do pH durante a estabilidade (6 meses, 25°C/60%HR);

FIGURA 2: Variação do doseamento do cloridrato de diltiazem durante a estabilidade (6 meses, 25°C/60%HR);

FIGURA 3: Variação do doseamento ácido benzóico durante a estabilidade (6 meses, 25°C/60%HR);

FIGURA 4: Variação dos compostos relacionados (6 meses, 25°C/60%HR);

FIGURA 5: - Variação do pH durante a estabilidade (6 meses, 30°C/60%HR);

FIGURA 6: Variação do doseamento do cloridrato de diltiazem durante a estabilidade (6 meses, 30°C/60%HR);

FIGURA 7: Variação do doseamento do ácido benzóico durante a estabilidade (6 meses, 30°C/60%HR);

FIGURA 8: Variação dos compostos relacionados durante a estabilidade (6 meses, 30°C/60%HR);

FIGURA 9: Variação do pH durante a estabilidade (6 meses, 40°C/75%HR);

FIGURA 10: Variação do doseamento do cloridrato de diltiazem durante a estabilidade (6 meses, 40°C/75%HR);

FIGURA 11: Variação do doseamento do ácido benzóico durante a estabilidade (6 meses, 40°C/75%HR);

FIGURA 12: Variação dos compostos relacionados durante a estabilidade (6 meses, 40°C/75%HR).

As Figuras 1 a 12 comprovam a elevada estabilidade da formulação desenvolvida. Mesmo quando a pasta foi armazenada a 40°C/75%HR durante 6 meses, o produto manteve as suas características relativas aos parâmetros estudados. O teor total determinado para os compostos relacionados foi inferior a 0,3% (p/p).

Lisboa, 23 de Janeiro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica caracterizada por consistir numa pasta de cloridrato de diltiazem, compreendendo na sua composição apenas excipientes oleosos.
2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender 0,5% a 10% de cloridrato de diltiazem, relativamente à massa total da formulação.
3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender como excipientes oleosos uma associação de um ou mais emolientes, um ou mais agentes tensioactivos promotores da absorção cutânea e um ou mais espessantes.
4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender um ou mais conservantes solúveis em excipientes oleosos.
5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada por se utilizar o coco-caprilato/caprato e a parafina líquida como emolientes, o álcool cetosteárilico como espessante e o polissorbato 40 como agente tensioactivo promotor da absorção cutânea.
6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada por compreender como conservantes o ácido benzóico, o clorobutanol ou o álcool feniletílico.
7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por apresentar um valor de pH compreendido entre 2,5 e 5.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por apresentar um valor de viscosidade compreendido entre 100 mPas e 1500 mPas, a 25°C.

9. Processo de preparação da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se solubilizar o conservante num dos excipientes oleosos, fundir os excipientes oleosos, e adicionar o cloridrato de diltiazem à pasta de excipientes oleosos a uma temperatura compreendida entre os 45°C e os 55°C, de modo a obter uma dispersão homogénea da substância activa.

10. Utilização da composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 1 a 8, caracterizada por se destinar à produção de um medicamento para aplicação na pele e na mucosa.

11. Utilização da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, caracterizada por a pele e a mucosa mencionadas serem da mucosa anorectal.

Lisboa, 23 de Janeiro de 2008

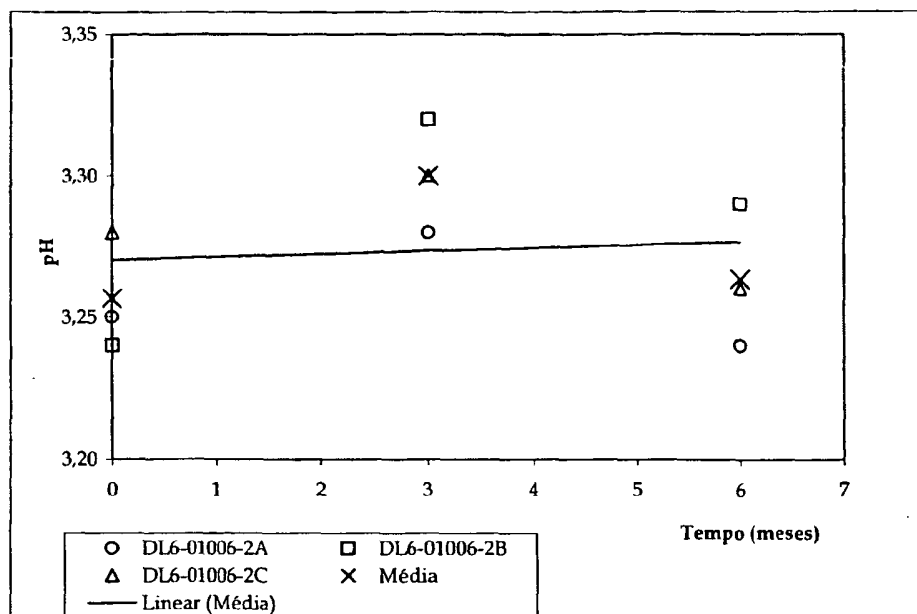


Figura 1

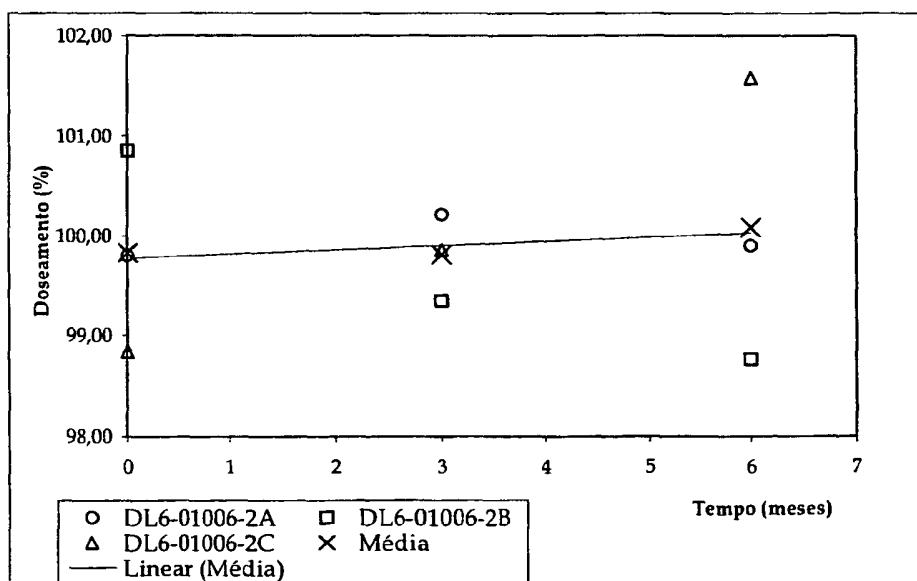


Figura 2

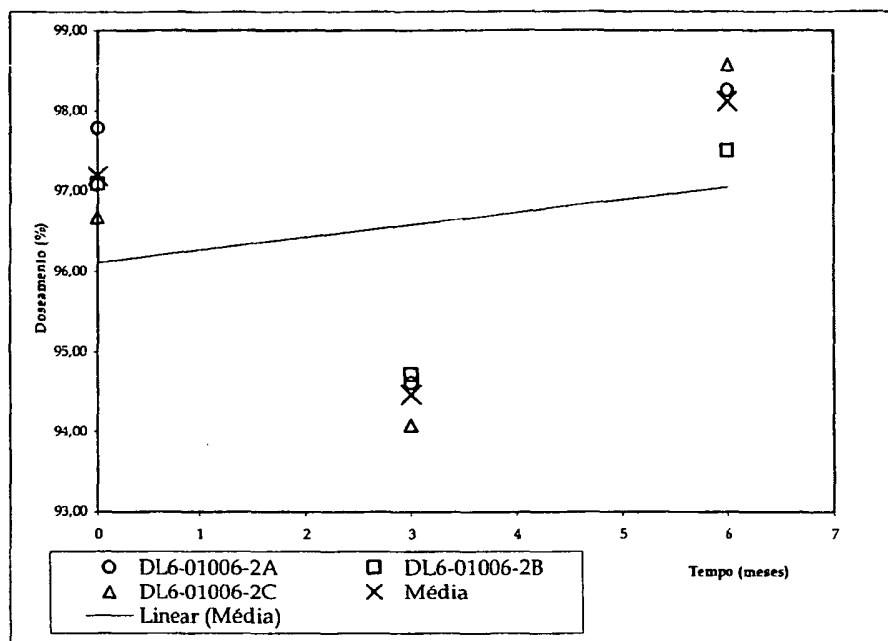


Figura 3

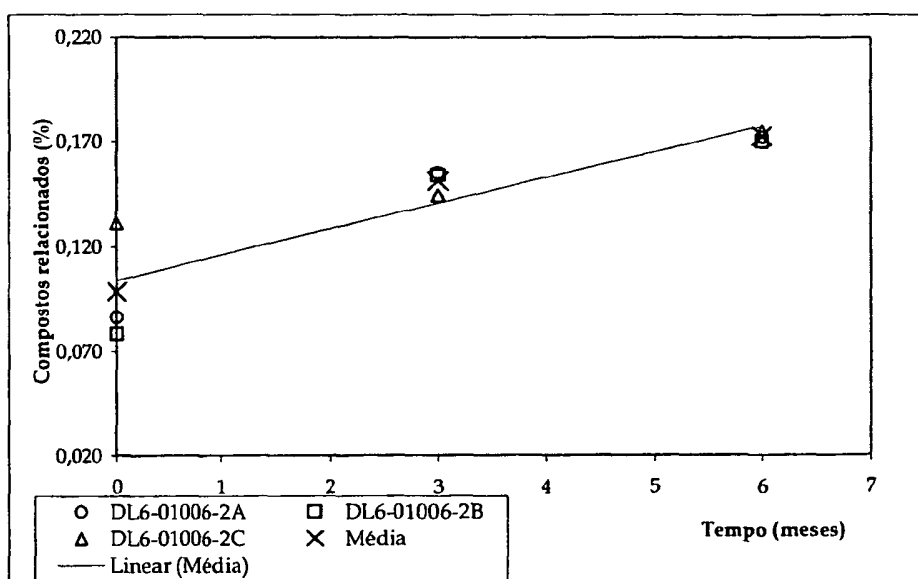


Figura 4

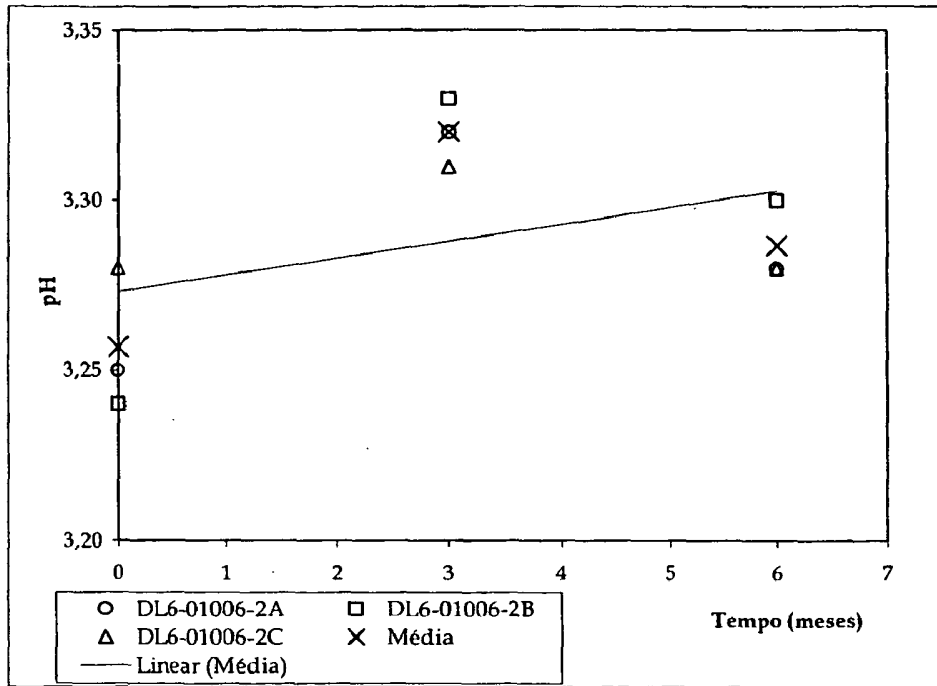


Figura 5

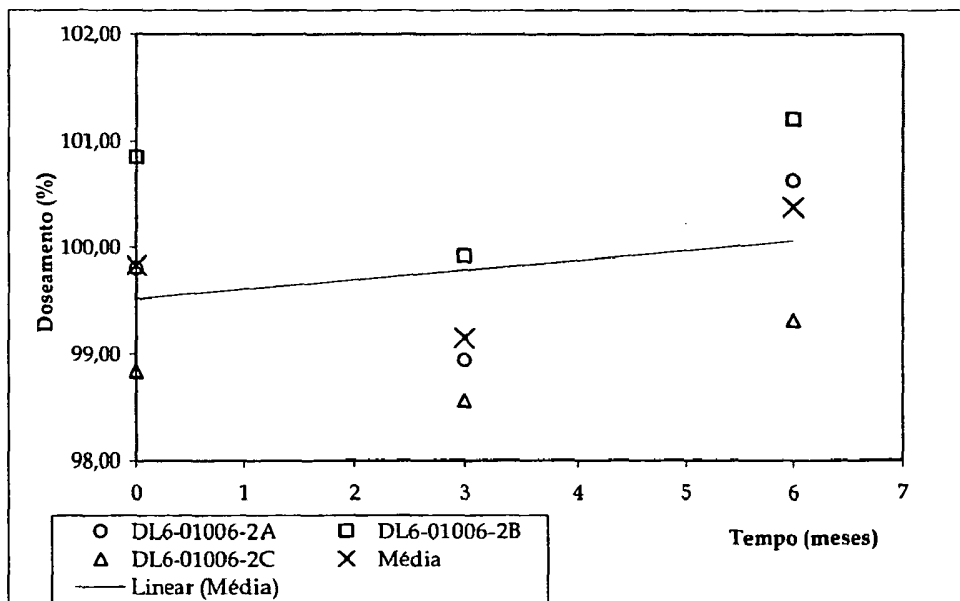


Figura 6

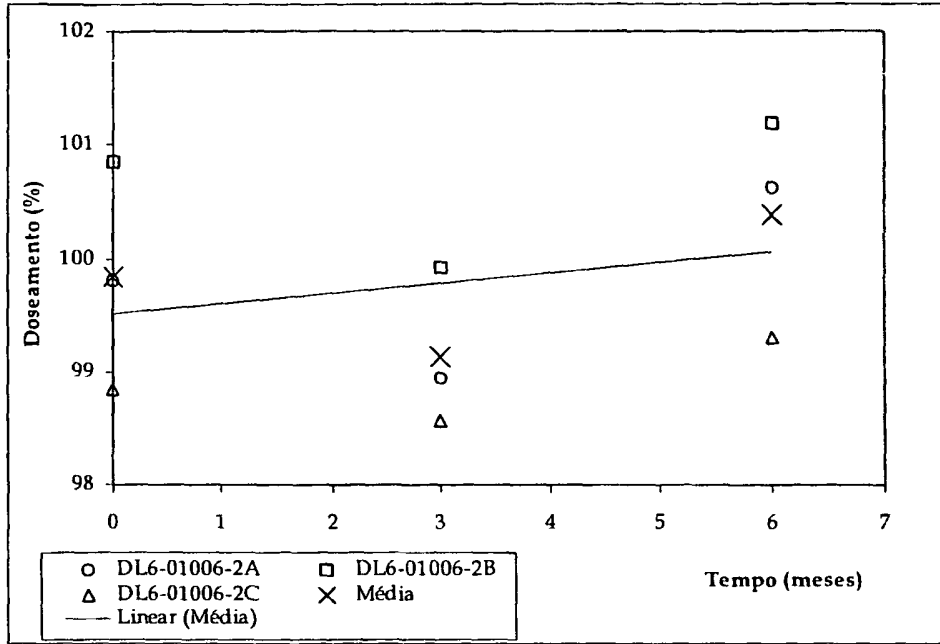


Figura 7

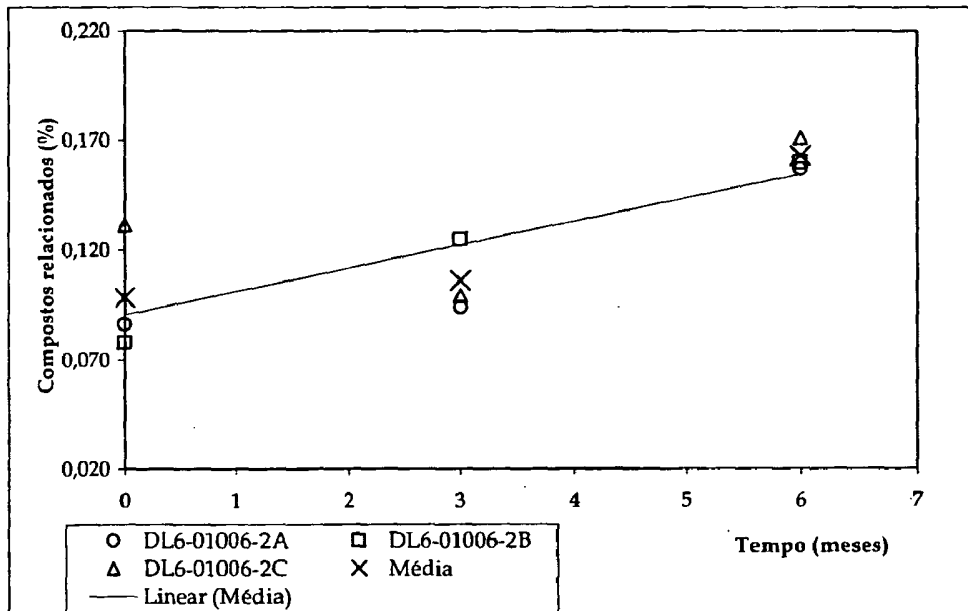


Figura 8

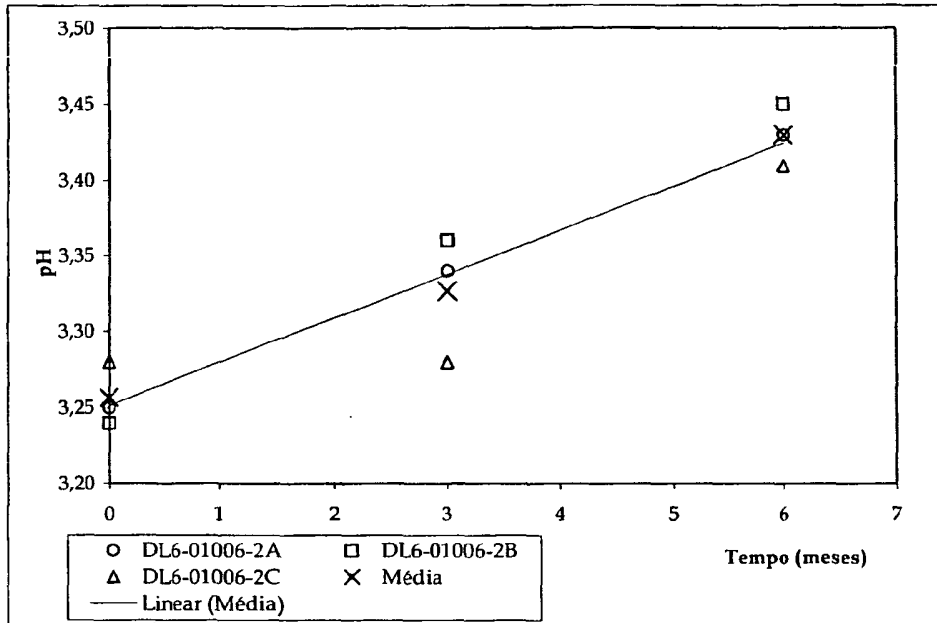


Figura 9

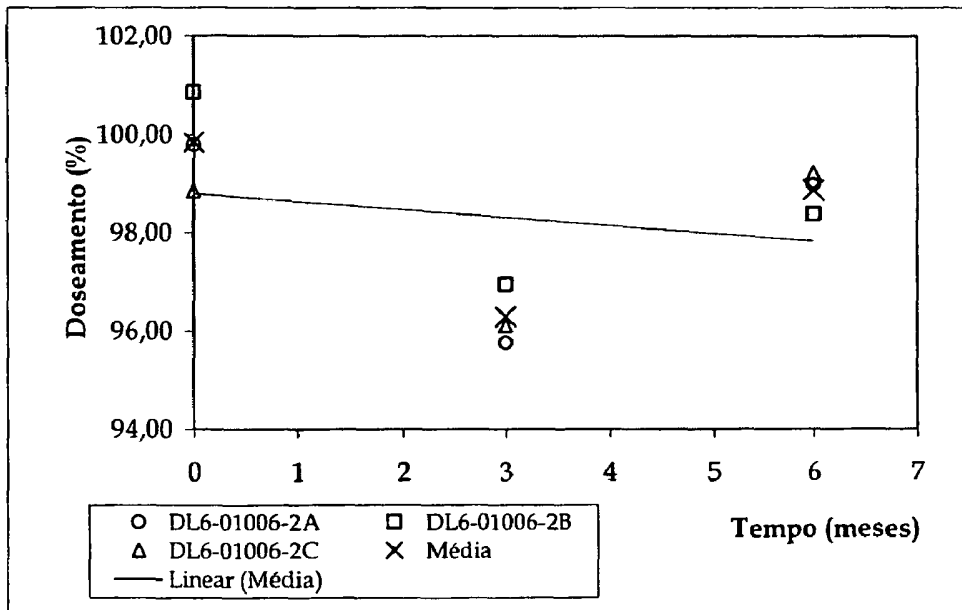


Figura 10

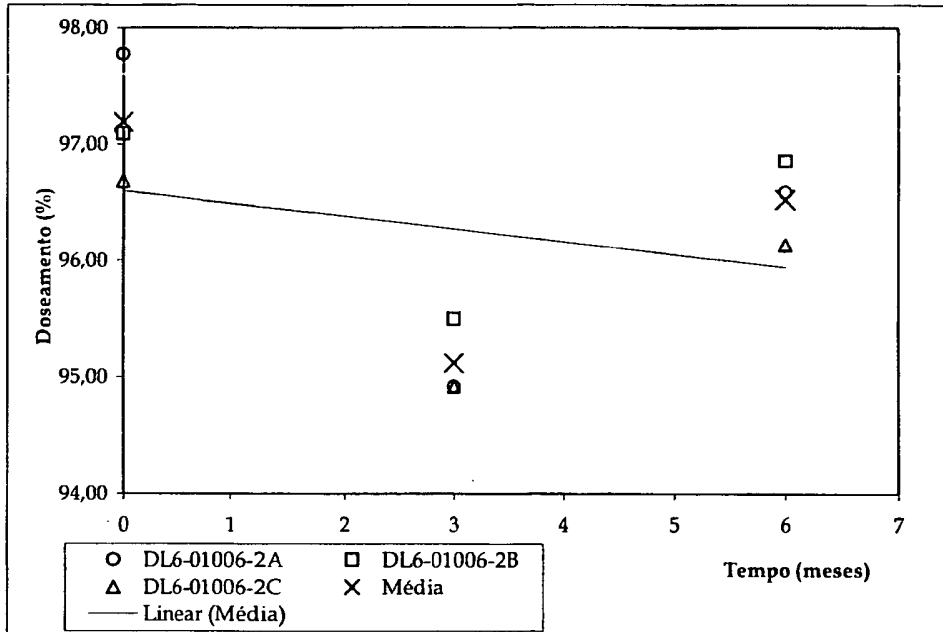


Figura 11

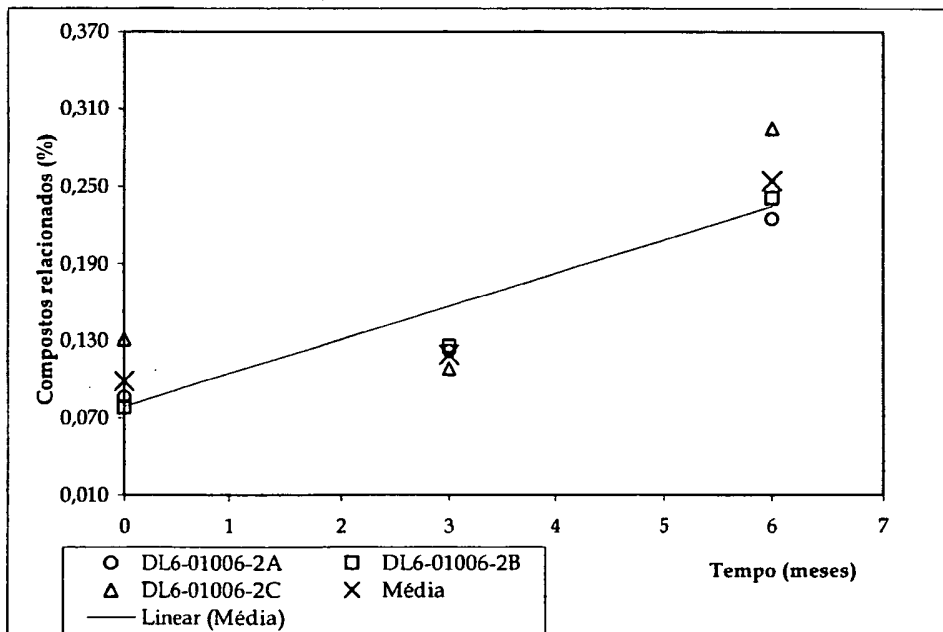


Figura 12