

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 997**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 47/14** (2007.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61K 31/4422** (2006.01)  
**A61K 31/554** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2019 PCT/EP2019/060643**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2019 WO19207059**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2019 E 19719880 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024 EP 3784210**

54 Título: **Composición farmacéutica tópica para el tratamiento de fisuras anales y hemorroides**

30 Prioridad:

**25.04.2018 BR 102018008324**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.10.2024**

73 Titular/es:

**FERRING B.V. (100.0%)  
Polaris Avenue144  
2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es:

**DE SOUZA TEIXEIRA, LEONARDO;  
DE FARIA, JEANE ROBERTA SANTANA;  
DE CASTRO MELO NOGUEIRA, GÍLBIA;  
MOREIRA MUNDIM, IRAM;  
MOREIRA REZECK, LAURA;  
PIMENTEL ITAPEMA ALVES, CARINA;  
BRUNO BELLORIO, KARINI;  
RODRIGUES FERNANDES, SARAH;  
PIMENTEL ITAPEMA ALVES, VIVIANE y  
WOOLEY DE MENDONÇA FILHO, ROBERT  
FREDERIC**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 981 997 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 tópica para el tratamiento de fisuras anales y hemorroides

**5 CAMPO DE APLICACIÓN**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica, como se define en las reivindicaciones adjuntas, adecuada para ser usada en la región anal para fisuras anales y hemorroides, incluido el período postoperatorio de hemorroidectomía.

10

**DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA ANTERIOR**

La fisura anal es una enfermedad anorrectal que afecta al menos al 11 % de la población mundial. Esta patología se caracteriza por una laceración o lesión ulcerada en la piel que recubre el canal anal o el margen del ano, y a menudo da como resultado la aparición de espasmos y sangrado durante la evacuación. Además de espasmos y sangrado en la región anal, sus principales síntomas son dolor al defecar, prurito, irritación de la piel en la región anal y prolapso rectal en algunos pacientes. Esta enfermedad también afecta a hombres y mujeres de todas las edades, y sus causas más frecuentes son la dieta, la enfermedad de intestino irritable, la enfermedad de Crohn y los traumatismos locales.

15

20

El tratamiento de la fisura anal comúnmente implica la aplicación de un anestésico para controlar el dolor, el uso de almohadillas terapéuticas, y esperar a que cicatrice la herida (lo que generalmente ocurre dentro de 6 a 8 semanas después del inicio del tratamiento). En algunos casos, dependiendo de la gravedad de la herida, la profundidad de la herida y el grado de hemorragia, el paciente puede someterse a una cirugía para suturar la herida.

25

La fisura anal es una afección distinta de las hemorroides, que consiste en la dilatación de las venas anorrectales submucosales debido a la presión venosa elevada en el plexo hemorroidal. Las hemorroides externas se producen por debajo de la línea pectina, y están cubiertas por epitelio escamoso o cutáneo. Las hemorroides internas, por otro lado, se encuentran en el plexo hemorroidal interno por encima de la línea pectina, y están cubiertas por mucosa columnar o epitelio de transición. Los principales síntomas que presentan los pacientes con enfermedad hemorroidal son: sangrado, prolapso del pezón hemorroidal, dolor o malestar anal, inflamación aguda (trombosis con o sin signos de flebitis), irritación o dermatitis perianal, y sensación de vaciamiento rectal incompleto tras la evacuación.

30

Normalmente, el tratamiento de las hemorroides implica: cambios en los hábitos alimentarios del paciente, una adecuada higiene de la región, y el uso de agentes tópicos tales como antisépticos, vasodilatadores y anestésicos.

35

A continuación se describen otros métodos de tratamiento comunes a las hemorroides y fisuras anales. La aplicación de corticosteroides tópicos puede reducir la inflamación local. Este grupo de fármacos, sin embargo, tiene poca eficacia en el tratamiento de la enfermedad (no hay pruebas clínicas que acrediten la reducción del edema, la hemorragia o la protrusión hemorroidal por el uso de estos fármacos). Sin embargo, los corticoides tópicos tienen como efecto secundario el riesgo de infección y atrofia cutánea.

40

La toxina botulínica ya se ha usado de forma experimental para el tratamiento de las fisuras anales. Los estudios de laboratorio han identificado que su eficacia es similar a la eficacia de los ungüentos de nitrato. Aunque con una menor tasa de efectos adversos, presenta una menor tasa de curación y una mayor recurrencia que la esfinterotomía quirúrgica. El coste del tratamiento es elevado, y la dosis y técnica usadas no están estandarizadas. El uso prolongado de toxina botulínica puede provocar infección, hematoma local, trombosis hemorroidal, y la posibilidad de incontinencia transitoria.

45

La lidocaína, la cincocaína y otros anestésicos de tipo amida se han usado tópicamente para mejorar los síntomas en pacientes con fisuras anales. Los anestésicos del grupo de las amidas son más comunes que otros grupos de anestésicos para aplicación tópica en esta región, ya que no causan reacciones alérgicas ni sensibilización como los anestésicos de tipo éster que se metabolizan en ácido metilparabenzoico.

50

El uso de betanecol para el tratamiento de fisuras proporciona una buena respuesta clínica, con baja aparición de complicaciones y efectos secundarios. Sin embargo, en estudios de laboratorio que comparan betanecol con diltiazem, se ha descubierto que el diltiazem apoya una respuesta clínica exitosa mediante un mayor tiempo entre y menos apariciones de recaída en el tratamiento de fisuras anales y hemorroides.

55

Algunos bloqueadores de los canales de calcio (tales como diltiazem y nifedipino) se han usado en el tratamiento de las fisuras anales y en el postoperatorio de hemorroidectomía al reducir la presión en reposo del esfínter, facilitando la cicatrización de heridas en la región interna y en el borde de la cavidad anal. Un artículo del Dr. Carlos Walter Sobrado de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, Tratamiento de Enfermedades Anorrectales, publicado en noviembre de 2013, afirma que el uso de diltiazem tópico al 2 % en pomada reveló una tasa de curación del 75 %, mientras que el nifedipino tópico al 0,2 % ha logrado una tasa de curación del 80 % al 90 %. E. A. Carapeti, et al. Topical Diltiazem and Btanechol Decrease Anal Sphincter Pressure Without Side Effects, 1999, describen el uso

60

65

de diltiazem para aplicación tópica y oral en el tratamiento de fisuras anales, revelando una preferencia por el uso tópico de la sustancia en una concentración del 2 %.

5 En general, los agentes activos mencionados anteriormente se encuentran disponibles en forma de pomadas individualizadas que consisten en una formulación de vaselina y elementos adicionales tales como Aloe vera, astringentes y antisépticos, que muchas veces inhiben temporalmente los síntomas de la enfermedad, sin resolver la afección de la fisura anal de una manera efectiva y duradera.

10 La vaselina (VASELINE®, vaselina), como excipiente farmacológico más usado en la fabricación de preparados tópicos para el tratamiento de fisuras anales, presenta graves inconvenientes para el tratamiento de fisuras, como se describe más adelante. La vaselina, a pesar de su buena capacidad para extenderla, no se adhiere bien a la piel humana, a menudo gotea (especialmente a temperaturas por encima de 35°C), ensucia la ropa del paciente, y no mantiene los ingredientes activos del fármaco en contacto con la piel humana durante una cantidad de tiempo terapéuticamente suficiente.

15 Además, la necesidad de volver a aplicar cremas, pomadas y geles para el tratamiento de fisuras anales y hemorroides es una queja común en la bibliografía proctológica.

20 Cuando se necesita un tratamiento con más de un ingrediente activo, es ventajoso tener el ingrediente activo en la misma formulación por diversas razones: (i) al adquirir los diferentes medicamentos para diferentes agentes activos, el paciente se ve sometido al inconveniente de la doble aplicación del producto en su región anal (inconveniente que se agrava en la misma proporción de la sensibilidad de las fisuras); (ii) al aplicar el producto con distintos agentes activos, el paciente primero deposita una capa del producto que contiene un primer agente activo sobre las regiones afectadas, después aplica una segunda capa con un segundo agente activo sobre la primera capa (evidentemente, en esta situación, el agente activo de la segunda capa puede sufrir una absorción retardada por la piel humana debido a la presencia de la primera capa); y (iii) al combinar dos agentes activos distintos con excipientes convencionales, el usuario final no puede predecir la interferencia de una fórmula en la otra, interactuando un agente activo con la otra formulación, por ejemplo.

30 El documento WO2017117268A1 proporciona composiciones tópicas y usos de las mismas para el tratamiento de trastornos fibróticos o del tejido conjuntivo que implican cicatrices, acumulaciones de peste subdérmica, o fibrosis. El documento WO9836733A2 describe un agente colinérgico y/o un bloqueador de los canales de calcio administrado localmente en el ano para el tratamiento de trastornos anales benignos, en particular fisuras anales y hemorroides. El documento RO126996A0 se refiere a una crema para el tratamiento de fisuras anales.

35 Sigue existiendo la necesidad de una formulación tópica para uso en fisuras anales y hemorroides que incluya al menos un ingrediente activo que inhiba el dolor y al menos un ingrediente activo para relajar el tono del músculo anal, en la que los dos principios se combinen en una formulación estable y adecuada. Preferiblemente, la formulación mitigaría los inconvenientes e ineficiencias de la vaselina, tales como no gotear después de la aplicación, proporcionar mayor adherencia al paciente durante el tratamiento, y proporcionar estabilidad a los agentes activos.

## OBJETIVOS DE LA INVENCION

45 El objeto de la invención es una formulación que permite la combinación de dos o más fármacos eficaces para el tratamiento de fisuras anales, hemorroides y tratamiento de la región anal. En ciertas realizaciones, la formulación incluye excipientes funcionales para la capacidad de extensión, adhesión y viscosidad apropiadas para la aplicación de un medicamento tópico en la región anal. En ciertas realizaciones, la formulación se puede aplicar eficazmente una vez al día.

## 50 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

55 Se ha descubierto que los geles superan algunos inconvenientes de las formulaciones de pomadas (por ejemplo, aquellas que contienen componentes tales como vaselina líquida y/o sólida). Los geles son sistemas semirrígidos compuestos por una red tridimensional con entrelazamiento de partículas o macromoléculas solvatadas por la fase dispersa. Los geles se pueden clasificar en hidrogeles cuando la fase continua es acuosa, y organogeles cuando la fase continua es un disolvente orgánico.

60 Se ha descubierto además que los organogeles tienen propiedades mejoradas con respecto a los hidrogeles con respecto a los agentes activos contemplados en la presente invención. Se encontró que el agua en la formulación del gel podría causar cambios indeseables tales como: i) la creación de un entorno propicio para la proliferación de microorganismos, que dependen del agua para sobrevivir; (ii) cambio químico directo en los agentes activos mediante reacciones tal como hidrólisis causada por el medio; y (iii) inestabilidad física de la formulación.

65

La presente invención incluye una composición farmacéutica tópica adecuada para la aplicación en la región anal, que comprende: un anestésico local para uso tópico, un dilatador anal (juntos con los "ingredientes activos"), un vehículo no acuoso, y un polímero mucoadhesivo, administrada en un único organogel, como se define adicionalmente en las reivindicaciones adjuntas.

También se describe aquí un procedimiento de fabricación adecuado para la composición farmacéutica tópica, que incluye las siguientes etapas secuenciales:

Etapas 1: En un recipiente adecuado, añadir el vehículo no acuoso, calentar hasta 20°C a 50°C;

Etapas 2: Añada el o los ingredientes activos, y agite;

Etapas 3: Enfríe la disolución, si es necesario, hasta 20°C a 40°C, y déjela aparte;

Etapas 4: Añada el polímero, tal como un polímero mucoadhesivo, junto con el vehículo no acuoso; y

Etapas 5: Opcionalmente, añada un antioxidante al producto de la etapa 4, agite hasta su completa homogeneización.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención incluye una composición farmacéutica tópica adecuada para la aplicación en la región anal, comprendiendo dicha composición farmacéutica los siguientes elementos: un polímero mucoadhesivo, un anestésico local (por ejemplo, para uso tópico), un dilatador anal, y un vehículo, según la reivindicaciones adjuntas. El vehículo es no acuoso. Por "dilatador anal" se entiende un vasodilatador, más específicamente un "bloqueador de los canales de calcio" - a saber, diltiazem o hidrocloreuro de diltiazem - capaz de aplicarse mediante uso tópico, que tiene un efecto local sobre el esfínter anal.

Un "vehículo no acuoso" se refiere a un componente de la formulación que sirve para formar, disolver, suspender o mezclar homogéneamente con otros ingredientes para facilitar su administración o posibilita preparar la forma farmacéutica; estando dicho componente sustancialmente libre de agua. Los compuestos ejemplares para el vehículo no acuoso incluyen, solos o en combinaciones: aceite de triglicérido de ácido caprílico cáprico, éter monoetílico de dietilenglicol, monodiglicérido de cadena media, aceite de ricino, polietilenglicol (PEG, por ejemplo PEG 400), aceite mineral, aceite de coco, ácido oleico, triglicéridos de cadena media, glicérido caprilcaproílico de macrogol-8, propilenglicol, glicerina y derivados de polietilenglicol. Una combinación preferida de compuestos para el vehículo comprende propilenglicol, polietilenglicol 400, éter monoetílico de dietilenglicol y glicéridos caprilcaproílicos de macrogol-8.

Normalmente, los vehículos no acuosos usados en la formulación de la invención son: Propilenglicol y/o polietilenglicol y/o éter monoetílico de dietilenglicol y/o glicérido caprilcaproílico de macrogol-8, que a menudo están en la proporción de 5,0 a 90,0 % p/p, tal como 70 % a 90 % p/p u 80 % a 90% p/p. En ciertas realizaciones, el vehículo no acuoso constituye 70 % a 90 % p/p de la composición total, con 10 % a 20 % p/p (14 % a 18 % p/p) de PEG 400, 25 % a 35 % p/p (30% a 35% p/p) de propilenglicol, 20% a 30% p/p (20% a 25% p/p) de éter monoetílico de dietilenglicol, y 10% a 20% p/p (14% a 18% p/p) de glicéridos caprilcaproílicos de macrogol-8.

Más preferiblemente, la presente invención consiste en un organogel para el tratamiento de fisuras anales y/o hemorroides en el canal anal, con una formulación según las reivindicaciones adjuntas, que consiste en una plataforma mucoadhesiva, un vehículo no acuoso, hidrocloreuro de diltiazem como dilatador anal, y lidocaína (por ejemplo, la sal de hidrocloreuro) como anestésico local.

Un "organogel" es un tipo de gel compuesto por un agente gelificante disperso en un disolvente orgánico (por ejemplo, un vehículo no acuoso).

En una realización, el hidrocloreuro de diltiazem es el dilatador anal, ya que este bloqueador de los canales de calcio ha demostrado ser eficaz para reducir la presión en reposo del esfínter anal. Ya ha mostrado buenos resultados en el tratamiento de la fisura anal crónica y en el tratamiento de las hemorroides, incluso en el postoperatorio de una hemorroidectomía. Los estudios que compararon el uso de diltiazem oral y tópico para disminuir la presión anal máxima encontraron que el tópico era más eficaz, con menos efectos secundarios, y tasas de curación similares a las encontradas con la nitroglicerina tópica.

En ciertas realizaciones, el diltiazem está presente en concentraciones de 0,1 a 10 %, tal como 0,5 a 5 %, particularmente 1 % a 3 %, más particularmente 1 % a 2 % (por ejemplo, 1 %, 2 %).

En ciertas realizaciones, el hidrocloreuro de lidocaína o la lidocaína base es el anestésico.

Normalmente, las concentraciones de los dos agentes activos en la formulación de la invención son: hidrocloreto de lidocaína o lidocaína base, en la proporción de 0,5 % a 5 % p/p; e hidrocloreto de diltiazem en una proporción de 0,1 % a 10 % p/p.

5 La composición incluye 0,5 % a 10 % p/p de los polímeros mucoadhesivos hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa o una mezcla de los mismos.

Además de la combinación de los dos agentes activos antes mencionados en una única composición farmacéutica, la invención también prevé la colocación de tales agentes activos en forma de un gel que tenga una viscosidad, capacidad de extensión y adhesión adecuadas, lo que resuelve los problemas encontrados en el uso de vaselina.

La bioadhesión es un fenómeno interfacial en el que dos materiales, al menos uno de los cuales es de origen biológico, se mantienen unidos durante un período de tiempo prolongado mediante fuerzas interfaciales. La unión puede ser entre un material artificial y un sustrato biológico, tal como la adhesión entre un polímero y una membrana biológica. La adhesión puede definirse como una unión producida por el contacto entre un adhesivo sensible a la presión y una superficie.

La mucoadhesión es una propiedad que surge del uso de polímeros bioadhesivos con capacidad de unirse a sustratos biológicos mediante su unión a la capa mucosa o a la membrana celular. Esta característica permite prolongar el tiempo de residencia de la preparación en el sitio de acción o absorción, mejorando el contacto del fármaco con la piel y/o la barrera epitelial mucosal. Preferiblemente, los polímeros mucoadhesivos usados en la presente invención tienen la capacidad de aumentar el tiempo de residencia tanto en la piel como en la mucosa anal.

El polímero mucoadhesivo es uno o más de alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa,

en el que la composición de la invención incluye 0,5 % a 10 % p/p de los polímeros mucoadhesivos hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa o una mezcla de los mismos.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es un polímero hidrófilo, no iónico, soluble en agua fría, que forma una disolución coloidal viscosa, prácticamente insoluble en agua caliente, en cloroformo, etanol (95 %) y éter, pero soluble en mezclas de etanol y diclorometano, mezclas de metanol y diclorometano, y mezclas de agua y alcohol. Ciertos grados de hidroxipropilmetilcelulosa son solubles en disoluciones acuosas de acetona, mezclas de diclorometano y propano-2-ol y otros disolventes orgánicos. HPMC ejerce cierto poder amortiguador, y puede hacer que los sistemas sean independientes del pH. De los diversos tipos de HPMC, los más usados para preparar sistemas de matriz hinchable son aquellos que tienen un alto grado de viscosidad - HPMC 2208, HPMC 2906 y HPMC 2910, según las especificaciones de USP XXV/NF XX.

La hidroxietilcelulosa (HEC) es un éter no iónico obtenido del procesamiento de pulpa de celulosa o pulpa de celulosa, soluble en agua a temperatura ambiente, usada como espesante de uso general. Es biodegradable, fisiológicamente inerte, y forma un hidrocoloide con diversas aplicaciones en la industria. Es soluble tanto en agua fría como caliente, formando disoluciones transparentes y uniformes. Es prácticamente insoluble en acetona, etanol (95 %), éter, tolueno y la mayoría de los demás disolventes orgánicos. En algunos disolventes polares, tales como glicoles, la hidroxietilcelulosa también se disuelve o es parcialmente soluble. Las disoluciones acuosas de HEC son relativamente estables a pH de 2 a 12, sin cambiar efectivamente la viscosidad. Las disoluciones de hidroxietilcelulosa son menos estables a pH por debajo de 5,0, produciéndose la hidrólisis. A pH altos, puede ocurrir oxidación. La hidroxietilcelulosa está sujeta a degradación enzimática, con la consiguiente pérdida de viscosidad de la disolución. Las enzimas que catalizan esta degradación son producidas por muchas bacterias y hongos presentes en el medio ambiente. Por lo tanto, para el almacenamiento prolongado de dicho excipiente, se debe añadir un conservante antimicrobiano a las disoluciones acuosas. Un polímero de este tipo puede usarse con una amplia variedad de conservantes antimicrobianos solubles en agua. Sin embargo, el pentaclorofenato de sodio produce una disminución inmediata de la viscosidad cuando se añade a disoluciones de HEC.

La hidroxipropilcelulosa (HPC) es un éter de poli(hidroxipropil)celulosa no iónico, parcialmente sustituido, compatible con tensioactivos catiónicos. HPC es muy soluble en agua por debajo de 38°C, formando una disolución coloidal transparente. En agua caliente, es insoluble y precipita en forma de escamas hinchadas a una temperatura entre 40 y 45°C. Es soluble en varios disolventes polares tales como alcoholes de cadena corta (etanol, alcohol isopropílico, etc.) y glicoles, tal como propilenglicol, pero insoluble en glicerol. También es insoluble en hidrocarburos alifáticos tales como aceites e hidrocarburos aromáticos. Es incompatible con metilparabeno y propilparabeno.

Normalmente, para proporcionar un comportamiento de organogel se combinan hidroxipropilmetilcelulosa y/o hidroxietilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa en proporciones de 0,1 a 10 % p/p.

Otro polímero mucoadhesivo adecuado es el alginato de sodio. El alginato es un copolímero lineal compuesto de ácidos  $\alpha$ -L-gulurónico y  $\beta$ -D-manurónico con enlaces 1-4. El material varía ampliamente en términos de su relación entre los restos manurónico (M) y gulurónico (G), así como su estructura de secuencia y grado de polimerización. De

esta forma, el material puede presentar secuencias alternas de restos de MG y bloques que consisten en dos o más restos de M o G. El alginato de sodio es ligeramente soluble en agua, formando una disolución coloidal viscosa. Es prácticamente insoluble en alcohol (95 %), éter, cloroformo, y mezclas de alcohol/agua en las que el contenido de etanol es mayor que 30 % en peso. Además, es prácticamente insoluble en otros disolventes orgánicos y disoluciones acuosas acidificadas en las que el pH es menor que 3. Las características de los geles dependen de la relación M/G y del número de reticulaciones entre las cadenas poliméricas. Los geles se forman en presencia de cationes divalentes tales como  $\text{Ca}^{2+}$  o  $\text{Mg}^{2+}$ , y en presencia de secuencias de restos gularónicos.

En un ejemplo, una formulación de la invención incluye 0,5 a 10 % p/p de hidroxipropilcelulosa (HPC). En otro ejemplo, el alginato de sodio y la hidroxietilcelulosa están presentes en una proporción de 0,5 a 10 % p/p.

En otra realización de la invención, se usa un adyuvante cicatrizante de la piel en la fabricación de la composición farmacéutica. Aunque este elemento no es esencial para la cicatrización de las heridas, su uso puede ayudar en la reparación de los tejidos, favoreciendo una cicatrización más rápida y con mejores resultados. Algunos ejemplos de adyuvantes cicatrizantes de la piel son: papaína, D-pantenol, propóleo, aceite de girasol, alginato cálcico, aceite de semilla de uva, ácido hialurónico, manzanilla o caléndula officinalis. En una realización particular, el adyuvante cicatrizante de la piel es D-pantenol, por ejemplo usado en una proporción de 0,5 a 5 % p/p.

Las formulaciones de la invención también pueden incluir uno o más antioxidantes. Los antioxidantes que pueden usarse incluyen: tocoferol en forma alfa (0,01 a 1,0 % p/p), forma gamma y beta (0,01 a 1,0 % p/p); ácido ascórbico (0,01 a 1,0 % p/p); ácido cítrico monohidratado (0,01 a 1,0 % p/p), palmitato de ascorbilo (0,01 a 1,0 % p/p); hidroxitolueno butilado (0,01 a 1,0 % p/p); hidroxianisol butilado (0,01 a 1,0 % p/p); ácido eritórbito (0,01 a 1,0 % p/p); ácido fumárico (0,01 a 1,0 % p/p); ácido málico (0,01 a 1,0 % p/p); metionina (0,01 a 1,0 % p/p), monoioglicerol (0,01 a 1,0 % p/p); metabisulfito y bisulfito de sodio (0,01 a 1,0% p/p); ácido propiónico galato de propilo (0,01 a 1,0% p/p); ascorbato de sodio (0,01 a 1,0 % p/p); formaldehído sulfoxilato de sodio (0,01 a 1,0 % p/p); sulfito de sodio (0,01 a 1,0 % p/p); tiosulfato de sodio (0,01 a 1,0 % p/p); dióxido de azufre (0,01 a 1,0 % p/p); succinato de timol y polietilenglicol de vitamina E (0,01 a 1,0 % p/p).

El vehículo no acuoso tiene como objeto promover la disolución y aumentar la solubilidad de un ingrediente activo determinado, y, en ciertas realizaciones, mejorar la administración cutánea y percutánea de fármacos. Un polímero mucoadhesivo, disperso en el vehículo en cuestión, forma un organogel. Un organogel es un tipo específico de gel en el que el polímero se hincha y retiene el disolvente orgánico en una red tridimensional. En vista de esto, algunas de las ventajas de usar un medicamento administrado en forma de organogel pueden ser: administración del fármaco de forma dirigida al lugar de acción, período de acción más prolongado, mejora en la administración cutánea y percutánea, facilidad de administración, y no invasivo. Otra ventaja de los organogeles es que, debido al poder adherente de la forma farmacéutica a la piel, permanece durante períodos relativamente largos antes de eliminarse con el lavado, y el contacto normalmente se produce de forma no irritante.

Aunque el agente activo del hidrocloreuro de lidocaína (como anestésico) es un agente activo preferido usado por la presente invención, se pueden usar otros anestésicos en lugar de este fármaco.

Las alternativas a la lidocaína incluyen mepivacaína, etidocaína, lidocaína base, prilocaína, bupivacaína, procaína, clorprocaína, ropivacaína, tetracaína, cocaína, ametocaína y cincocaína. Es preferible usar anestésicos del grupo de las amidas a anestésicos del grupo de ésteres, ya que estos últimos se metabolizan en ácido metilparabenzoico, lo que puede provocar una mayor incidencia de irritación y reacciones alérgicas.

Además, es posible incluir Aloe vera en la formulación de la invención. Este componente actúa simultáneamente como humectante, astringente, emoliente, antiinflamatorio, analgésico y protector de la piel contra los rayos UV, e inmunoestimulante.

#### **Procedimiento de fabricación:**

El procedimiento de fabricación de la composición farmacéutica de la presente invención comprende preferiblemente las siguientes etapas secuenciales:

Etapa 1: En un recipiente adecuado, añadir el vehículo no acuoso, calentar hasta 20°C a 50°C;

Etapa 2: Añada los ingredientes activos (por ejemplo, diltiazem e hidrocloreuro de lidocaína) y agite;

Etapa 3: Enfría la disolución entre 20°C y 40°C, si es necesario, y déjala aparte;

Etapa 4: En otro recipiente, añada el polímero, tal como un polímero mucoadhesivo, al vehículo no acuoso, y agite hasta su completa dispersión;

Etapa 5: Opcionalmente añada un adyuvante cicatrizante junto con el producto de la etapa 4;

## ES 2 981 997 T3

Etapa 6: Opcionalmente, añada un antioxidante al producto de la etapa 5, agite hasta su completa homogeneización.

5 Etapa 7: Verter el producto de la etapa 3 sobre el producto de la etapa 6, y agitar hasta su completa homogeneización.

Una composición particular incluye los siguientes componentes:

<b>Agentes</b>	<b>Cantidad por 1 gramo (g)</b>	<b>%</b>
Hidrocloruro de lidocaína	0,02	2,0
Hidrocloruro de diltiazem	0,02	2,0
Hidroxipropilcelulosa	0,04	4,0
Polietilenglicol 400	0,16	16,0
Propilenglicol	0,32	32,0
D-pantenol	0,05	5,0
Éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol P)	0,2296	22,96
Alfa-tocoferol	0,0005	0,05
Glicéridos caprilcaproílicos de macrogol-8 (Labrasol)	0,16	16,0

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica tópica, que comprende:

5 un polímero mucoadhesivo,  
y un dilatador anal,  
en un vehículo no acuoso;  
en la que la composición es un organogel;  
10 en la que la composición comprende además un anestésico local;  
en la que el dilatador anal es diltiazem o hidrocioruro de diltiazem;  
en la que el polímero mucoadhesivo es uno o más de alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa  
e hidroxipropilcelulosa,  
15 en la que la composición incluye 0,5 % a 10 % p/p de los polímeros mucoadhesivos hidroxipropilcelulosa,  
hidroxietilcelulosa o una mezcla de los mismos, y en la que el vehículo no acuoso está sustancialmente libre de agua.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el anestésico local es uno o más de mepivacaína,  
etidocaína, lidocaína base, hidrocioruro de lidocaína, prilocaína, bupivacaína, procaína, clorprocaína, ropivacaína,  
20 tetracaína, cocaína, ametocaína y cincocaína.

3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que el anestésico local es un anestésico amídico.

4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el anestésico local es  
lidocaína.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que la composición incluye 0,5% a 5% p/p de  
hidrocioruro de lidocaína.

6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición incluye  
30 0,1% a 10% p/p de diltiazem.

7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el anestésico local tópico  
y el dilatador anal se solubilizan en uno o más disolventes orgánicos, y el polímero mucoadhesivo se dispersa en los  
disolventes orgánicos.

8. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además:  
un adyuvante cicatrizante, preferiblemente en la que el adyuvante cicatrizante es uno o más de papaína, D-pantenol,  
propóleo, aceite de girasol o alginato de calcio, ácido hialurónico, manzanilla, aceite de semilla de uva, y Caléndula  
40 officinalis, y/o

un antioxidante seleccionado de uno o más de tocoferol en la forma alfa, gamma y beta; ácido ascórbico; ácido cítrico  
monohidratado; palmitato de ascorbilo; hidroxitolueno butilado; hidroxianisol butilado; ácido eritórbico; ácido fumárico;  
ácido málico; metionina; monotioglicerol; metabisulfito y bisulfito de sodio; ácido propiónico; galato de propilo;  
ascorbato de sodio; formaldehído sulfoxilato de sodio; sulfito de sodio; tiosulfato de sodio; dióxido de azufre; succinato  
de timol y polietilenglicol de vitamina E; preferiblemente en la que la composición incluye 0,01 a 1,0% p/p del  
antioxidante; y/o  
45 en la que la composición incluye 0,5% a 5% p/p de D-pantenol como adyuvante cicatrizante.

9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el vehículo no acuoso  
es uno o más de aceite de triglicérido de ácido caprílico cáprico, éter monoetílico de dietilenglicol, monodiglicérido de  
cadena media, aceite de ricino, aceite mineral, aceite de coco, ácido oleico, triglicéridos de cadena media, glicérido  
50 caprilocaproílico de macrogol-8, propilenglicol, glicerina, y polietilenglicol.

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que la composición incluye 0,5% a 50% p/p del  
vehículo no acuoso.

11. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el anestésico local tópico es hidrocioruro de  
lidocaína; el dilatador anal es hidrocioruro de diltiazem; el vehículo no acuoso comprende al menos uno o más de los  
siguientes: propilenglicol, aceite de coco, ácido oleico, polietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, glicerina,  
triglicéridos de cadena media, glicérido caprilocaproílico de macrogol-8.

12. Una composición farmacéutica tópica que comprende:

	% p/p
Hidrocioruro de lidocaína	2,0
Hidrocioruro de diltiazem	2,0

## ES 2 981 997 T3

	<b>% p/p</b>
Hidroxipropilcelulosa	4,0
Polietilenglicol 400	16,0
Propilenglicol	32,0
D-pantenol	5,0
Éter monoetílico de dietilenglicol	22,96
Alfa-tocoferol	0,05
Glicérido caprilcaproílico de macrogol-8	16,0