

SALES TÓPICAS DE AMLODIPINO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ANORRECTALES

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente descripción se refiere a composiciones de gel farmacéuticas tópicas que contienen sales de amlodipino. Las composiciones de gel farmacéutico tópico que contienen sales de amlodipino son adecuadas para su uso en el tratamiento de enfermedades anorrectales tales como hemorroides, fisura anal (aguda y crónica), condiciones dolorosas después de cirugía anorrectal, absceso perianal, hemorroides prolapsadas trombosadas, 10 hematoma perianal, cáncer que invade los esfínteres (cáncer anorrectal), herpes anal, verrugas anales, picazón anal, proctalgia fugaz, estreñimiento, sangrado anal y enfermedad de Crohn u otra enfermedad inflamatoria intestinal relacionada con trastornos anorrectales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- La enfermedad anorrectal se refiere a dolencias del ano y/o recto. Las afecciones más 15 comunes incluyen hemorroides, verrugas anales, fisuras anales, abscesos anorrectales y fístulas anales.

Las hemorroides se desarrollan cuando los tejidos del recto y el ano se hinchan e inflaman. Las hemorroides se pueden ubicar dentro del ano (hemorroides internas) o en el área que rodea el ano (externas). Los síntomas incluyen dolor, inflamación y picazón.

- 20 El tratamiento para los casos leves de hemorroides puede incluir baños de asiento, compresas frías, analgésicos y medicamentos tópicos de venta libre. Para las hemorroides crónicas, existen varias opciones, como bandas de fajado para hemorroides, inyecciones y coagulación infrarroja. Las opciones quirúrgicas como la hemorroidectomía y el engrapado se reservan para los casos más graves.

- 25 El condiloma, o verrugas anales, son causadas por el papiloma viral humano (VPH) y se forman en la piel alrededor del ano. Hay muchos tipos de virus del papiloma. Algunos tipos desarrollan verrugas en las manos y los pies, mientras que otros causan verrugas genitales y anales. Muchas personas no se quejan de complicaciones derivadas de las verrugas anales. Otros se quejan de picazón, sangrado o humedad en la zona anal.

- 30 El tratamiento para las verrugas anales incluye cauterización, ungüentos o un tipo especial de ácido (podofilina o ácido bicloroacético). Son necesarios varios tratamientos para curar las verrugas anales. Incluso si las verrugas han sido "removidas", los virus pueden permanecer en los tejidos de la piel. Las visitas de seguimiento son necesarias durante varios meses.

- 35 Las fisuras anales son pequeños desgarros en el revestimiento del ano. Estos desgarros pueden ser causados por deposiciones duras y secas, diarrea e inflamación. Los síntomas incluyen picazón, dolor y sangrado.

La fisura anal es aguda cuando cicatriza con 4-8 semanas de terapia conservadora. Si esta terapia falla y la fisura se vuelve crónica (S. Schlichtemeier, A. Engel, Aust Prescr, 2016, 39, pp 14).

La incidencia global de fisura anal es de 1.1 por 1000 personas-año y se traduce en un riesgo de vida medio de 7.8. Aproximadamente el 40% de los pacientes desarrollan una fisura anal crónica.

La fisiopatología de las fisuras anales no está del todo clara y entendida. Una explicación científica ampliamente aceptada (MH Madalinski, World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2011, 2 (2), pág.9; MM van Meegdenburg, M. Trzpis, E Heineman, PMA Broens, Medical Hypotheses, 2016, 94, pág.25; M. van Outryve, Acta Chirurgica Belgica, 2006, 106 (5), pág. 517) es que una lesión aguda provoca dolor local y espasmo del esfínter anal interno. Este espasmo y la alta presión resultante del esfínter anal en reposo conducen a una reducción del flujo sanguíneo e isquemia y una mala cicatrización. A menos que este ciclo se rompa, la fisura persistirá o se convertirá en una fisura crónica.

Los médicos coinciden en que una presión en reposo constantemente elevada en el esfínter anal juega un papel crucial en la patogénesis de las fisuras anales. Schouten et. al. (W.R. Schouten, J.W. Briel, J.J. Auwerda, Dis Colon Rectum, 1994, 37, págs. 664) mostraron que las tasas de flujo sanguíneo anodérmico se correlacionaban inversamente con las presiones anales en reposo medidas por flujometría láser Doppler y manometría anorrectal, respectivamente. El aumento de la presión resultó en una disminución del flujo sanguíneo. Los pacientes con fisuras tenían altas presiones en reposo y también bajas tasas de perfusión. Esta baja perfusión se puede atribuir a la escasez de anastomosis arteriolas pequeñas entre las ramas terminales de las arterias rectales inferiores izquierda y derecha dorsalmente. Las fisuras se generan en esta región, cuando la presión del esfínter en reposo es suficientemente mayor que la presión en las pequeñas arteriolas. Por tanto, las fisuras anales crónicas pueden considerarse úlceras isquémicas. Además Maria et. al. (G. Maria, D. Brisinda, M.P. Ruggieru, et al. Surgery, 1999, 126, pág. 535) demostraron anticuerpos antiendoteliales en pacientes con una fisura anal, no en controles. Estos anticuerpos activan el endotelio generando vasoconstricción y actividad procoagulante. Este mecanismo también induce isquemia del anodermo y la formación de una fisura. La etapa final de la fisura como úlcera isquémica es una lesión fibrótica con una papila hipertrófica y un apéndice cutáneo centinela concomitantes. La fibrosis es un obstáculo importante para la curación y puede resultar en una úlcera atónica. La inflamación crónica de la fisura también puede provocar un absceso local y una fistulización.

La mayoría de las fisuras agudas se resuelven con la ayuda de anestésicos locales tópicos y ablandadores de heces. Por otro lado, una proporción se vuelve crónica. Sea cual sea su causa, se sabe que se asocian a un aumento del tono en reposo. Por lo tanto, el

tratamiento de las fisuras se ha dirigido a reducir la presión anal en reposo, lo que a su vez da como resultado un aumento del flujo sanguíneo a la comisura posterior y la curación de la fisura.

El tratamiento tradicional para reducir el tono en el esfínter anal ha sido la dilatación anal en la cual se introducen gradualmente 4 dedos en el ano bajo anestesia general profunda y se separan suavemente rompiendo así las fibras del esfínter interno de forma radial. Los riesgos para la continencia de este enfoque son obvios y se han estimado en un 30% para la incontinencia temporal y hasta un 10% de riesgo de incontinencia fecal permanente. En consecuencia, ha caído en desgracia con la mayoría de los cirujanos. El procedimiento preferido es la esfinterotomía lateral interna, que se puede realizar mediante una técnica abierta o cerrada.

Aunque la esfinterotomía lateral se ha convertido en el estándar de oro para el tratamiento de las fisuras anales, estas complicaciones han impulsado la búsqueda de otros métodos para reducir la presión anal. La investigación se ha dirigido a encontrar un medio de reducir farmacológicamente la presión anal mientras se deja intacto el anillo del músculo esfínter anal interno.

Se ha probado la esfinterotomía química utilizando una variedad de agentes novedosos que incluyen GTN tópico, bloqueadores de los canales de calcio como nifedipina o diltiazem y toxina botulínica. Se descubrió que algunos de estos agentes son eficaces en la curación de la fisura anal crónica con efectos secundarios insignificantes y ahora se consideran como tratamiento de primera línea para la fisura anal crónica.

Solo la pomada de trinitrato de glicerilo (GTN) está aprobada para el tratamiento del dolor moderado a severo asociado con la fisura anal crónica. En tres estudios de fase 3 realizados y presentados a los organismos reguladores de todo el mundo, la curación de las fisuras anales en pacientes tratados con Rectogesic 4 mg/g Rectal Ointment no fue estadísticamente diferente del placebo (Informe de evaluación pública, UK/H/0823/001/MR). Los severos dolores de cabeza causados por la aplicación de GTN dieron como resultado que el 30% de los pacientes suspendieran su uso. Se han probado varias concentraciones de GTN, pero la dosis de 0.2% (x 2-3 al día) ofrece la misma tasa de curación que con concentraciones más altas pero con una menor incidencia de dolor de cabeza. La mejor manera de minimizar y/o eliminar los dolores de cabeza es aplicar el GTN en la zona anal en posición reclinada. Se siente una fiebre o calor inmediato en la cabeza causado por la vasodilatación de los vasos cerebrales que cede con la misma rapidez. Luego, el paciente puede levantarse y reanudar su actividad normal. La aplicación de GTN en el canal anal es innecesaria y causa un dolor indebido, ya que su modo de acción es a través de la absorción de la piel (como nitroglicerina transdérmica para el tratamiento de la angina de pecho). La aplicación de GTN apresuradamente y en posiciones de pie o sentado aumenta la incidencia de

dolores de cabeza (6% vs 56%) y puede resultar en la interrupción prematura del tratamiento (AM Abcarian, H. Abcarian, Internal Medicine Review, 2018, 4 (1), pág.1).

Los CCBs se han utilizado durante muchos años en la enfermedad coronaria porque el bloqueo del canal de calcio produce una relajación del músculo liso en la pared arteriolar.

5 Varios estudios sugieren que los CCB tópicos son tan efectivos como los GTN y tienen menos efectos secundarios (K.N. Zaghiyan y P. Fleshner, Clin Colon Rectal Surg, 2011, 24, pág. 22). A pesar del uso de BCC en el tratamiento de la fisura anal crónica, se encuentra disponible en el mercado un producto aprobado que contiene CCB. En otros casos, solo se pueden utilizar para el tratamiento cremas o ungüentos compuestos que contengan CCB. Los medicamentos
10 compuestos tienen varios inconvenientes, como un número limitado de farmacias de compuestos, los médicos tienen que escribir una "receta" para los CCB compuestos (uso no indicado en la etiqueta) y la concentración de los medicamentos compuestos es muy variable entre las farmacias, las recetas y dentro de cada tubo y carece de reembolso.

Los CCBs reducen la cantidad de calcio que ingresa a las células del corazón y las
15 paredes de los vasos sanguíneos. El calcio pasa a estas células a través de los canales iónicos. Estos canales están bloqueados por CCB, lo que reduce la cantidad de calcio que ingresa a las células del corazón y las paredes de los vasos sanguíneos. Como resultado, los vasos sanguíneos se relajan y el músculo cardíaco recibe más sangre oxigenada, que es la forma en que los CCBs pueden reducir la presión arterial y tratar la angina de pecho. Algunos
20 CCBs también bloquean el paso del calcio a las células conductoras del corazón y tienen el efecto adicional de disminuir la frecuencia cardíaca.

Hay dos clases químicas distintas de CCBs: las dihidropiridinas (como nifedipina y amlodipino) y las no dihidropiridinas (diltiazem y verapamilo). Las dos clases ayudan a relajar y ensanchar las arterias, pero las no dihidropiridinas tienen un efecto adicional sobre el
25 sistema de conducción del corazón y pueden ayudar a controlar ciertos ritmos cardíacos rápidos (como la fibrilación auricular). Esto se debe a que las no dihidropiridinas también bloquean el paso del calcio a las células conductoras del corazón, lo que tiene el efecto de ralentizar la frecuencia cardíaca.

Dirigirse al esfínter anal interno con sales de amlodipino aplicadas tópicamente se
30 basa en el flujo transcutáneo eficaz del fármaco.

Existe una necesidad importante y de larga data de identificar agentes que puedan aplicarse tópicamente para tratar enfermedades anorrectales y que tengan un beneficio favorable para las razones de riesgo. De manera óptima, tales agentes deberían actuar principalmente de forma local, y la absorción sistémica no debería dar como resultado niveles
35 en sangre lo suficientemente altos como para causar un efecto sistémico significativo o toxicidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Se proporciona una composición para el tratamiento tópico de enfermedades anorrectales, que contiene una cantidad terapéutica de un bloqueador del canal de calcio, tal como una sal de amlodipino.

5 También se proporciona una composición para el tratamiento tópico de enfermedades anorrectales preparada por un método que comprende disolver o suspender un bloqueador del canal de calcio, tal como una sal de amlodipino, en una preparación apropiada para administración tópica. También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel que comprende una sal de amlodipino y un portador.

10 También se proporciona un método y una composición para el tratamiento tópico de enfermedades anorrectales que limita los efectos sistémicos significativos y reduce la aparición de eventos adversos causados por las terapias aprobadas actualmente.

También se proporciona una composición farmacéutica en gel tópica para el tratamiento de enfermedades anorrectales como hemorroides, fisura anal (aguda y crónica),
15 condiciones dolorosas después de cirugía anorrectal, absceso perianal, pilas trombosadas prolapsadas, hematoma perianal, cáncer que invade esfínteres (cáncer anorrectal) herpes, verrugas anales, picazón anal, proctalga fugaz, estreñimiento, sangrado anal y enfermedad de Crohn u otros trastornos anorrectales relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal.

20 También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino que comprende:

alrededor de 0.01-1 % en p/p de una sal de amlodipino, medido como la base libre;
alrededor de 5-75 % en p/p de al menos un solvente de glicol;
alrededor de 0.1-10 % en p/p de al menos un agente gelificante;
25 alrededor de 0.001-5 % en p/p de al menos un conservador;
alrededor de 5-75 % en p/p de glicerina;
alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y
alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de besilato de
30 amlodipino que comprende:

alrededor de 0.01-1 % en p/p de besilato de amlodipino, medido como la base libre;
alrededor de 5-75 % en p/p de al menos un solvente de glicol;
alrededor de 0.1-10 % en p/p de hidroxietil celulosa;
alrededor de 5-75 % en p/p de glicerina;
35 alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y
alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de besilato de

amlodipino que comprende:

- alrededor de 0.01-1 % en p/p de besilato de amlodipino, medido como la base libre;
- alrededor de 5-75 % en p/p de propilen glicol;
- alrededor de 0.1-10 % en p/p de al menos un agente gelificante;
- 5 alrededor de 5-75 % en p/p de glicerina;
- alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y
- alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de besilato de amlodipino que comprende:

- 10 alrededor de 0.01-1 % en p/p de besilato de amlodipino, medido como la base libre;
- alrededor de 5-75 % en p/p de propilen glicol;
- alrededor de 0.1-10 % en p/p de hidroxietil celulosa;
- alrededor de 0.01-5 % en p/p de parahidroxibenzoato de metilo;
- alrededor de 5-75 % en p/p de glicerina;
- 15 alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y
- alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

También se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad anorrectal que comprende aplicar tópicamente una composición farmacéutica tópica en gel descrita en la presente a una superficie de la piel de un paciente que necesita de la misma.

- 20 Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada. Con este fin, todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta especificación se incorporan aquí como referencia en la misma medida que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente para ser incorporada como referencia.

25 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

- Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que establece modalidades ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los
- 30 dibujos adjuntos ("FIGURA" en la presente) de los cuales:

La FIGURA 1 muestra las curvas de nivel plasmático medio $\pm$ DE para amlodipino en minicerdos hembras de Gottingen el día 28 cuando se administra por vía oral (oral) o tópicamente como gel farmacéutico al 0.2% (tópico).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 35 Aunque se han mostrado y descrito aquí modalidades preferidas de la presente invención, resultará obvio para los expertos en la técnica que tales modalidades se proporcionan a modo de ejemplo únicamente. A los expertos en la técnica se les ocurrirán ahora numerosas

variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Debe entenderse que se pueden emplear varias alternativas a las modalidades de la invención descritas en este documento al poner en práctica la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos por ellos.

En la siguiente descripción, se establecen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de varias modalidades. Sin embargo, un experto en la técnica comprenderá que la invención se puede poner en práctica sin estos detalles. En otros casos, no se han mostrado o descrito estructuras bien conocidas en detalle para evitar que se enturbien innecesariamente las descripciones de las modalidades. A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la especificación y las reivindicaciones que siguen, la palabra “comprende” y las variaciones de la misma, tales como “comprende” y “comprendiendo” deben interpretarse en un sentido abierto, inclusivo, es decir, como “incluyendo, pero no limitado a. Además, los títulos proporcionados en este documento son solo por conveniencia y no interpretan el alcance o el significado de la invención reivindicada.

La referencia a lo largo de esta especificación a “una modalidad” o “la modalidad” o “algunas modalidades” o “una determinada modalidad” significa que una característica, estructura o característica particular descrita en relación con la modalidad se incluye en al menos una modalidad. Por tanto, las apariciones de las frases “en una modalidad” o “en la modalidad” o “en algunas modalidades” o “en una determinada modalidad” en varios lugares a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma modalidad. Adicionalmente, las características, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más modalidades.

El amlodipino es un calcioantagonista dihidropiridínico que inhibe la entrada transmembrana de iones calcio en el músculo liso vascular y el músculo cardíaco. Los datos experimentales sugieren que el amlodipino se une a los sitios de unión tanto de dihidropiridina como de no dihidropiridina. Los procesos contráctiles del músculo cardíaco y del músculo liso vascular dependen del movimiento de iones de calcio extracelulares hacia estas células a través de canales iónicos específicos. El amlodipino inhibe la entrada de iones calcio a través de las membranas celulares de forma selectiva, con un efecto mayor sobre las células del músculo liso vascular que sobre las células del músculo cardíaco. Los efectos inotrópicos negativos pueden detectarse in vitro, pero estos efectos no se han observado en animales intactos a dosis terapéuticas. La concentración de calcio en suero no se ve afectada por amlodipino. Dentro del intervalo de pH fisiológico, el amlodipino es un compuesto ionizado ($pK_a = 8.6$) y su interacción cinética con el receptor de los canales de calcio se caracteriza por una velocidad gradual de asociación y disociación con el sitio de unión del receptor, lo que da como resultado un inicio gradual del efecto.

El amlodipino es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el músculo liso vascular para provocar una reducción de la resistencia vascular periférica y una reducción de la presión arterial.

Después de la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, el amlodipino produce vasodilatación que resulta en una reducción de la presión arterial en supino y de pie. Estas disminuciones de la presión arterial no van acompañadas de un cambio significativo en la frecuencia cardíaca o los niveles de catecolaminas plasmáticas con la dosificación crónica. Aunque la administración intravenosa aguda de amlodipino disminuye la presión arterial y aumenta la frecuencia cardíaca en los estudios hemodinámicos de pacientes con angina estable crónica, la administración oral crónica de amlodipino en los ensayos clínicos no produjo cambios clínicamente significativos en la frecuencia cardíaca o la presión arterial en pacientes normotensos con angina de pecho.

Con la administración oral crónica una vez al día, la eficacia antihipertensiva se mantiene durante al menos 24 horas. Las concentraciones en plasma se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como en ancianos. La magnitud de la reducción de la presión arterial con amlodipino también se correlaciona con la altura de la elevación previa al tratamiento; por tanto, los individuos con hipertensión moderada (presión diastólica 105-114 mmHg) tuvieron una respuesta un 50% mayor que los pacientes con hipertensión leve (presión diastólica 90-104 mmHg). Los sujetos normotensos no experimentaron cambios clínicamente significativos en la presión arterial (+ 1/-2 mmHg).

El amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular ni la conducción auriculoventricular en animales ni en el hombre intactos. En pacientes con angina estable crónica, la administración intravenosa de 10 mg no alteró significativamente la conducción A-H y H-V ni el tiempo de recuperación del nódulo sinusal después de la estimulación. Se obtuvieron resultados similares en pacientes que recibieron amlodipino y betabloqueantes concomitantes. En estudios clínicos en los que se administró amlodipino en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina de pecho, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos. En ensayos clínicos con pacientes con angina de pecho sola, el tratamiento con amlodipino no alteró los intervalos electrocardiográficos ni produjo grados más altos de bloqueos AV.

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino, la absorción produce concentraciones en plasma máximas entre 6 y 12 horas. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta está entre el 64 y el 90%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve alterada por la presencia de alimentos.

El amlodipino se convierte ampliamente (alrededor del 90%) en metabolitos inactivos a través del metabolismo hepático con un 10% del compuesto original y un 60% de los metabolitos excretados en la orina. Los estudios ex vivo han demostrado que

aproximadamente el 93% del fármaco circulante se une a las proteínas en plasma en pacientes hipertensos. La eliminación del plasma es bifásica con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles en plasma de amlodipino en estado estacionario se alcanzan después de 7 a 8 días de dosis diarias consecutivas.

- 5 La farmacocinética de amlodipino no se ve afectada significativamente por la insuficiencia renal. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal pueden recibir la dosis inicial habitual.

Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con insuficiencia hepática tienen una disminución de la depuración de amlodipino con un aumento resultante en el AUC de aproximadamente el 40-60%, y puede ser necesaria una dosis inicial más baja. Se observó un aumento similar del AUC en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave.

El amlodipino está indicado para el tratamiento de la hipertensión para disminuir la presión arterial, el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica, la angina de pecho vasoespástica confirmada o sospechada y para reducir el riesgo de hospitalización por angina de pecho y para reducir el riesgo de un procedimiento de revascularización coronaria.

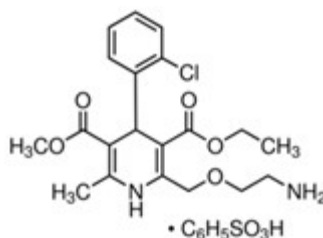
La dosis oral antihipertensiva inicial habitual de amlodipino es de 5 mg una vez al día y la dosis máxima es de 10 mg una vez al día. La dosis recomendada para la angina de pecho crónica estable o vasoespástica es de 5 a 10 mg, y la dosis más baja se sugiere en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia hepática. La mayoría de los pacientes necesitarán 10 mg para obtener un efecto adecuado. La dosis oral antihipertensiva eficaz en pacientes pediátricos de 6 a 17 años es de 2.5 mg a 5 mg una vez al día. No se han estudiado dosis superiores a 5 mg diarios en pacientes pediátricos.

Como se usa en este documento, "sal de amlodipino" se refiere a una sal de adición de ácido de amlodipino. Las sales de adición de ácido se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica y se pueden formar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos adecuados incluyen ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-oxoglutarico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido 4-aminosalicílico, ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico (L) , ácido aspártico (L), ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canfórico (+), ácido canfor-10-sulfónico (+), ácido cáprico (ácido decanoico), ácido caproico (ácido hexanoico), ácido caprílico (ácido octanoico), ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico (D), ácido glucónico (D), ácido glucurónico (D), ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido láctico (DL), ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico (- L), ácido malónico, ácido mandélico (DL), ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nicotínico,

ácido nítrico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido piroglutámico (- L), ácido salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (+ L), ácido tiocianico, ácido toluensulfónico (*p*), y ácido undecilénico.

5 También, como se usa en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “uno/una” y “el/la” incluyen referentes en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

Como se usa en este documento, “besilato de amlodipino” se puede denominar (±)-2-
 [(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarboxilato 3-etil-5-metilo,
 10 monobenzenosulfonato. Su fórmula empírica es $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_5O_3S$, y su fórmula estructural es:



15 El besilato de amlodipino es un polvo cristalino blanco con un peso molecular de 567.1. Es ligeramente soluble en agua y escasamente soluble en etanol. Los comprimidos de besilato de amlodipino se formulan como comprimidos blancos equivalentes a 2.5, 5, y 10 mg
 20 de amlodipino para administración oral. Además del ingrediente activo, besilato de amlodipino, cada comprimido contiene los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, glicolato de almidón de sodio, y estearato de magnesio. El besilato de amlodipino es inestable en solución acuosa. Se hicieron varios intentos para desarrollar formulaciones líquidas disponibles por vía oral (M. Friciu et.al. CJHP, 2016, 69 (4),
 25 pág. 327; I. Kasagić Vujanović, et. al., Contemporary Materials, 2014, V—2 (2014), págs. 214; Z. Z. Stojiljković et.al., Chem. Indiana Chem. Ing. Q., 2014, 20 (2) pág. 295; C. Milap et. al., Nahata, *J Am Pharm Assoc.*, 1999, 39, págs. 375; A. Abdoh et. al., Pharm. Dev. Tecnol., 2004, 9(1), pág.15), sin embargo, hasta la fecha no se han desarrollado formulaciones líquidas estables.

30 Se ha trabajado en el desarrollo de sistemas transdérmicos para antagonistas de los canales de calcio (Zeng, et. al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 2010, 36(6), págs. 724; Y. Jiang, et. al., *Pharmazie*, 2008, 63, págs. 356; Patel et. al., Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2010, 3(1), págs. 31). McDaid et. al. (International Journal of Pharmaceutics, 1996, 133, pág.71) investigó la absorción tópica del besilato de
 35 amlodipino y confirmó que el compuesto era demasiado hidrófilo para una administración transdérmica adecuada utilizando un área conveniente del dispositivo, a pesar del uso de

potenciadores de la penetración y aumento en la termodinámica gradiente a través de varias membranas de control de velocidad por etanol. Se estudió la permeación de amlodipino de una variedad de bases hidrófilas e hidrófobas a través de la piel de ratón sin pelo y se examinó la influencia de los potenciadores de la penetración, lauril sulfato de sodio al 1% y propilenglicol al 20% en una base de gel de carboximetilcelulosa de sodio al 3%. Se realizaron estudios in vivo con conejos para evaluar la idoneidad de un dispositivo tipo reservorio. Empleando datos obtenidos de estudios in vitro que involucraron piel abdominal humana, fue posible predecir el perfil plasmático resultante de la aplicación de un dispositivo similar sobre la piel humana durante un período de 1 semana y se encontró que era inadecuado para uso clínico. No se observaron efectos locales adversos en el modelo animal derivados de la aplicación del dispositivo transdérmico. El nivel plasmático terapéutico de amlodipino estaba en el intervalo de 3-10 ng/ml. La tasa de absorción promedio de 1.24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ por hora daría como resultado una dosis diaria de 0.59 mg de amlodipino administrada utilizando un área de exposición de 20 cm^2 . Esta dosis está por debajo del nivel deseado de ~3.2 mg. Ambos sitios de aplicación en conejos se examinaron visualmente en busca de signos de irritación local después de usar el dispositivo durante 3 días. No se observó irritación local en ninguno de los sitios de aplicación, lo que confirma que el dispositivo fue bien tolerado en la aplicación dérmica incluso después de varios días de uso. Estos resultados no son sorprendentes ya que la actividad inhibidora de los antagonistas de Ca^{2+} en modelos agudos y crónicos de inflamación de una manera dependiente de la dosis es ampliamente conocida.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que las enfermedades anorrectales pueden tratarse mediante formulaciones tópicas que comprenden un bloqueador de los canales de calcio, como las sales de amlodipino. Además, este tratamiento puede dirigirse al lugar de aplicación y al área circundante inmediata sin un efecto sistémico similar significativo.

Se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel que comprende una sal de amlodipino y un portador.

En un aspecto, las composiciones farmacéuticas tópicas en gel comprenden una sal de amlodipino y un portador, con una sal de amlodipino presente a una concentración elegida desde alrededor de 1 % en p/p, alrededor de 0.5 % en p/p, alrededor de 0.2 % en p/p, alrededor de 0.1 % en p/p, alrededor de 0.05% en p/p y 0.01 % en p/p, medido como la base libre.

En una modalidad, el portador comprende al menos un solvente de glicol, al menos un agente gelificante, y al menos un diluyente.

En una modalidad, el portador comprende además uno o más componentes elegidos de conservadores y antioxidantes.

En una modalidad, el portador comprende uno o más componentes elegidos de

hidroxietil celulosa, parahidroxibenzoato de metilo, etanol, agua, propilen glicol, y glicerina.

También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino que comprende:

- alrededor de 0.01-1 % en p/p de una sal de amlodipino, medido como la base libre;
- 5 alrededor de 5-75 % en p/p de al menos un solvente de glicol;
- alrededor de 0.1-10 % en p/p de al menos un agente gelificante; y
- alrededor de 0.001-5 % en p/p de al menos un conservador.

También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino que comprende:

- 10 alrededor de 0.01-1 % en p/p de una sal de amlodipino, medido como la base libre;
- alrededor de 5-75 % en p/p de al menos un solvente de glicol;
- alrededor de 0.1-10 % en p/p de al menos un agente gelificante;
- alrededor de 0.001-5 % en p/p de al menos un conservador; y
- al menos un diluyente.

- 15 En una modalidad, la sal de amlodipino se elige de besilato de amlodipino, maleato de amlodipino, mesilato de amlodipino, adipato de amlodipino, camsilato de amlodipino y nicotinato de amlodipino. En una modalidad, la sal de amlodipino se elige de besilato de amlodipino, maleato de amlodipino, y mesilato de amlodipino. En una modalidad, la sal de amlodipino es besilato de amlodipino.

- 20 En una modalidad, la sal de amlodipino está presente a una concentración elegida desde alrededor de 0.01 % en p/p hasta alrededor de 1 % en p/p, medido como la base libre. En una modalidad, la sal de amlodipino está presente a una concentración elegida desde alrededor de 1 % en p/p, alrededor de 0.5 % en p/p, alrededor de 0.2 % en p/p, alrededor de 0.1 % en p/p, alrededor de 0.05% en p/p y 0.01 % en p/p, medido como la base libre.

- 25 En una modalidad, el al menos un solvente de glicol se elige de propilen glicol, polietilen glicol, etilen glicol, butilen glicol, hexaetilen glicol, y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el solvente de glicol es polietilen glicol.

- En una modalidad, el al menos un solvente de glicol está presente en una cantidad de alrededor de 5-75 % en p/p. En una modalidad, el al menos un solvente de glicol está presente
- 30 en una cantidad de alrededor de 5-50 % en p/p. En una modalidad, el al menos un solvente de glicol está presente en una cantidad de alrededor de 10-40 % en p/p. En una modalidad, el al menos un solvente de glicol está presente en una cantidad de alrededor de 15-30 % en p/p, tal como alrededor de 20-30% en p/p, por ejemplo alrededor de 25% en p/p.

- En una modalidad, el al menos un agente gelificante se elige de carbómeros, goma
- 35 xantana, acacia, tragacanto, alginato de sodio, gelatina, almidones modificados, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa de ftalato, metil celulosa, co-polímeros formados

entre anhídrido maleico y metil vinil éter, derivados de metacrilato, óxido de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, alcohol polivinílico y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el al menos un agente gelificante se elige de carbómeros, goma xantana, acacia, tragacanto, alginato de sodio, gelatina, almidones modificados, hidroxipropil
5 celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa de ftalato, metil celulosa, carboximetil celulosa, co-polímeros formados entre anhídrido maleico and metil vinil éter, derivados de metacrilato, óxido de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, alcohol polivinílico y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el agente gelificante es hidroxietil celulosa.

10 En una modalidad, el al menos un agente gelificante está presente en una cantidad de alrededor de 0.1-10 % en p/p. En una modalidad, el al menos un agente gelificante está presente en una cantidad de alrededor de 0.1-5 % en p/p. En una modalidad, el al menos un agente gelificante está presente en una cantidad de alrededor de 1-5 % en p/p. En una
15 4 % en p/p. En una modalidad, el al menos un agente gelificante está presente en una cantidad de alrededor de 1, alrededor de 2, alrededor de 3, o alrededor de 4 % en p/p.

En una modalidad, el al menos un conservador se elige de metil parabeno, propil parabeno, clorocresol, tomersal, ácido sórbico, sorbato de potasio, parahidroxibenzoato de metilo y mezclas de los mismos.

20 En una modalidad, el conservador es parahidroxibenzoato de metilo.

En una modalidad, el conservador está presente en una cantidad de alrededor de 0.001-5 % en p/p. En una modalidad, el conservador está presente en una cantidad de alrededor de 0.001-1 % en p/p. En una modalidad, el conservador está presente en una cantidad de alrededor de 0.001-0.005 % en p/p, tal como alrededor de 0.001, alrededor de
25 0.002, alrededor de 0.003, alrededor de 0.004, o alrededor de 0.005 % en p/p.

En una modalidad, la composición farmacéutica tópica en gel comprende además al menos un diluyente.

En una modalidad, el al menos un diluyente se elige de etanol, propanol, 2-propanol, agua, glicerina, y mezclas de los mismos.

30 En una modalidad, el al menos un diluyente comprende alrededor de 5-75 % en p/p de glicerina, tal como alrededor de 5-70 % en p/p, alrededor de 5-65 % en p/p, alrededor de 5-60% en p/p, alrededor de 5-55 % en p/p, alrededor de 5-50 % en p/p, alrededor de 5-45% % en p/p, o alrededor de 4-40 % en p/p.

En una modalidad, el al menos un diluyente comprende alrededor de 1-20 % en p/p de
35 etanol, tal como alrededor de 1-15 % en p/p o alrededor de 5-15 % en p/p, por ejemplo, alrededor de 5, alrededor de 6, alrededor de 7, alrededor de 8, alrededor de 9, alrededor de 10, alrededor de 11, alrededor de 12, alrededor de 13, alrededor de 14, o alrededor de 15 %

en p/p.

En una modalidad, el al menos un diluyente comprende alrededor de 10-40 % en p/p de agua, tal como alrededor de 10-35 % en p/p o 15-30 % en p/p, por ejemplo, alrededor de 15, alrededor de 16, alrededor de 17, alrededor de 18, alrededor de 19, alrededor de 20, alrededor de 21, alrededor de 22, alrededor de 23, alrededor de 24, alrededor de 25, alrededor de 26, alrededor de 27, alrededor de 28, alrededor de 29, o alrededor de 30 % en p/p.

En una modalidad, el al menos un diluyente es una mezcla de glicerina, etanol, y agua.

En una modalidad, el al menos un diluyente es una mezcla de alrededor de 5-75 % en p/p de glicerina; alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y alrededor de 10-40 % en p/p de agua. En

una modalidad, el al menos un diluyente es una mezcla de alrededor de 30-50 % en p/p de glicerina, alrededor de 5-15 % en p/p de etanol, y alrededor de 15-35 % en p/p de agua. En

una modalidad, el al menos un diluyente es una mezcla de alrededor de 20-30 % en p/p de glicerina, alrededor de 5-15 % en p/p de etanol, y alrededor de 15-35 % en p/p de agua. En

una modalidad, el al menos un diluyente es una mezcla de alrededor de 40 % en p/p de glicerina, alrededor de 9-10 % en p/p de etanol, y alrededor de 20-25 % en p/p de agua.

En una modalidad, la composición tópica en gel comprende además un anestésico local tal como lidocaína o agente anti-inflamatorio tal como inhibidores COX, COX-1 o COX-2 o sus mezclas.

En una modalidad, la composición tópica en gel puede comprender además al menos uno o más ingredientes o excipientes adicionales seleccionados de antioxidantes, alcalinizadores o agentes alcalinizantes, agentes amortiguadores, agentes hidratantes, humectantes, tensoactivos, agentes neutralizantes, agentes quelantes, y emolientes. En una

modalidad, la composición tópica en gel puede comprender además al menos uno o más ingredientes o excipientes adicionales seleccionados de agentes amortiguadores, agentes hidratantes, humectantes, tensoactivos, agentes neutralizantes, agentes quelantes, y emolientes.

En una modalidad, la composición farmacéutica tópica en gel comprende además al menos un antioxidante. En una modalidad, el al menos un antioxidante se elige de edetato disódico, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, propil galato, edetato trisódico, derivados de tocoferol, hidroxil tolueno butilado, hidroxil anisol butilado, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el al menos un antioxidante está presente en una cantidad igual a o menor que 5% en p/p. En una modalidad, la composición farmacéutica en gel no incluye al menos un antioxidante.

En una modalidad, la composición farmacéutica tópica en gel comprende además al menos un alcalinizador o agente alcalinizante.

En una modalidad, el al menos un alcalinizador o agente alcalinizante incluye

compuestos básicos orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos de sales básicas inorgánicas incluyen hidróxido de amonio, sales de metales alcalinos, y sales de metales alcalinotérreos, tales como óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de aluminio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio y combinaciones de los mismos.

En una modalidad, el alcalinizador o agente alcalinizante es una solución acuosa de hidróxido de sodio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas tópicas en gel comprenden además o se co-administran con esteroides tal como prednisolona, busenonida o hidrocortisona, anestésicos tal como ácido acetilsalicílico, lignocaína de acción local, y reconfortantes.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas tópicas en gel comprenden además componentes típicos usados en fisuras existentes o tratamiento hemorroidal, tal como óxido de zinc, benzoato de bencilo, óxido de bismuto, subgalato de bismuto o bálsamo del Perú.

En un aspecto, la composición farmacéutica tópica en gel comprende una sal de amlodipino, hidroxietil celulosa, parahidroxibenzoato de metilo, etanol, agua, propilen glicol, y glicerina con la sal de amlodipino presente a una concentración elegida desde alrededor de 1 % en p/p, alrededor de 0.5 % en p/p, alrededor de 0.2 % en p/p, alrededor de 0.1 % en p/p, alrededor de 0.05% en p/p y 0.01 % en p/p, medido como la base libre.

En un aspecto, la composición farmacéutica tópica en gel consiste esencialmente de sal de amlodipino, hidroxietil celulosa, parahidroxibenzoato de metilo, etanol, agua, propilen glicol, y glicerina con la sal de amlodipino presente a una concentración elegida desde alrededor de 1 % en p/p, alrededor de 0.5 % en p/p, alrededor de 0.2 % en p/p, alrededor de 0.1 % en p/p, alrededor de 0.05% en p/p y 0.01 % en p/p, medido como la base libre.

También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino que comprende:

- alrededor de 0.01-1 % en p/p de una sal de amlodipino, medido como la base libre;
- alrededor de 5-75 % en p/p de al menos un solvente de glicol;
- alrededor de 0.1-10 % en p/p de al menos un agente gelificante;
- alrededor de 0.001-5 % en p/p de al menos un conservador;
- alrededor de 5-75 % en p/p de glicerina;
- alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y
- alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino que comprende:

- alrededor de 0.01-1 % en p/p de un besilato de amlodipino, medido como la base libre;

alrededor de 5-75 % en p/p de al menos un solvente de glicol;
 alrededor de 0.1-10 % en p/p de al menos un agente gelificante;
 alrededor de 0.001-5 % en p/p de al menos un conservador;
 alrededor de 5-75 % en p/p de glicerina;

- 5 alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y
 alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino que comprende:

- alrededor de 0.01-1 % en p/p de una sal de amlodipino, medido como la base libre;
 10 alrededor de 5-75 % en p/p de propilen glicol;
 alrededor de 0.1-10 % en p/p de al menos un agente gelificante;
 alrededor de 5-75 % en p/p de glicerina;
 alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y
 alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

- 15 También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino que comprende:

- alrededor de 0.01-1 % en p/p de besilato de amlodipino, medido como la base libre;
 alrededor de 5-75 % en p/p de propilen glicol;
 alrededor de 0.1-10 % en p/p de al menos un agente gelificante;
 20 alrededor de 5-75 % en p/p de glicerina;
 alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y
 alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino que comprende:

- 25 alrededor de 0.01-1 % en p/p de una sal de amlodipino, medido como la base libre;
 alrededor de 5-75 % en p/p de propilen glicol;
 alrededor de 0.1-10 % en p/p de hidroxietil celulosa, carbómeros, carboximetil
 celulosa, o una mezcla de los mismos;
 alrededor de 0.01-5 % en p/p de parahidroxibenzoato de metilo;
 30 alrededor de 5-75 % en p/p de una glicerina;
 alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y
 alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino que comprende:

- 35 alrededor de 0.01-1 % en p/p de un besilato de amlodipino, medido como la base libre;
 alrededor de 5-75 % en p/p de propilen glicol;
 alrededor de 0.1-10 % en p/p de hidroxietil celulosa, carbómeros, carboximetil

celulosa, o una mezcla de los mismos;

alrededor de 0.01-5 % en p/p de parahidroxibenzoato de metilo;

alrededor de 5-75 % en p/p de una glicerina;

alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y

5 alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino que comprende:

alrededor de 0.01-1 % en p/p de una sal de amlodipino, medido como la base libre;

alrededor de 5-75 % en p/p de propilen glicol;

10 alrededor de 0.1-10 % en p/p de hidroxietil celulosa;

alrededor de 0.01-5 % en p/p de parahidroxibenzoato de metilo;

alrededor de 5-75 % en p/p de una glicerina;

alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y

alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

15 También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino que comprende:

alrededor de 0.01-1 % en p/p de besilato de amlodipino, medido como la base libre;

alrededor de 5-75 % en p/p de propilen glicol;

alrededor de 0.1-10 % en p/p de hidroxietil celulosa;

20 alrededor de 0.01-5 % en p/p de parahidroxibenzoato de metilo;

alrededor de 5-75 % en p/p de glicerina;

alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y

alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

25 También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino que comprende:

alrededor de 0.01-1 % en p/p de sal de amlodipino, medido como la base libre;

alrededor de 5-75 % en p/p de al menos un solvente de glicol;

alrededor de 0.1-10 % en p/p de hidroxietil celulosa;

alrededor de 5-75 % en p/p de glicerina;

30 alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y

alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

También se proporciona una composición farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino que comprende:

alrededor de 0.01-1 % en p/p de besilato de amlodipino, medido como la base libre;

35 alrededor de 5-75 % en p/p de al menos un solvente de glicol;

alrededor de 0.1-10 % en p/p de hidroxietil celulosa;

alrededor de 5-75 % en p/p de glicerina;

alrededor de 1-20 % en p/p de etanol; y

alrededor de 10-40 % en p/p de agua.

En una modalidad, la formulación farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino se almacena de manera estable a temperatura ambiente por un periodo de al menos 24 meses con 95 – 105% de límite de criterio de ensayo.

En una modalidad, la formulación farmacéutica tópica en gel de una sal de amlodipino se almacena de manera estable a una temperatura de 2-8°C por un periodo de al menos 24 meses con 95 – 105% de límite de criterio de ensayo.

En otro aspecto, las impurezas de degradación (sustancias relacionadas) de una sal de amlodipino en la formulación farmacéutica tópica en gel es menos de alrededor de 2.5 % para un periodo de almacenamiento de al menos 24 meses a temperatura ambiente.

En otro aspecto, las impurezas de degradación (sustancias relacionadas) de una sal de amlodipino en la formulación farmacéutica tópica en gel es menos de alrededor de 2.5 % para un periodo de almacenamiento de al menos 24 meses a una temperatura de alrededor de 2-8°C.

En otro aspecto, la biodisponibilidad relativa de sal de amlodipino aplicada de manera tópica en la formulación farmacéutica tópica en gel es menos de 10% comparado con la administración oral. La administración tópica de la formulación farmacéutica en gel por 28 días resulta en no tolerancia local de hallazgos histopatológicos.

En una modalidad, la viscosidad de corte de la composición farmacéutica tópica en gel está en el intervalo de alrededor de 5 hasta 30 Pas medido a 10 s^{-1} de velocidad de corte por un reómetro Kinexus Pro (Malvern Instruments Ltd.).

En una modalidad, el pH de la composición farmacéutica tópica en gel está en el intervalo de alrededor de 4.0-8.0.

En una modalidad, la densidad de la composición farmacéutica tópica en gel está en el intervalo de alrededor de 0.9-1.5 g/ml.

En una modalidad, la composición en gel farmacéutica tópica se formula como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, rocíos, espumas, aceites, aerosoles, supositorios o enemas.

En una modalidad, la composición farmacéutica en gel tópico se aplica a las áreas afectadas de la piel a un paciente que padece enfermedades anorrectales tales como hemorroides, fisuras anales y afecciones dolorosas después de una cirugía anorrectal.

En el presente documento se describen composiciones de gel farmacéuticas tópicas para su uso en el tratamiento de enfermedades anorrectales tales como hemorroides, fisura anal (aguda y crónica), condiciones dolorosas después de cirugía anorrectal, absceso perianal, hemorroides trombosadas prolapsados, hematoma perianal, cáncer que invade los esfínteres (cáncer anorrectal), herpes anal, verrugas anales, picazón anal, proctalgia fugaz,

estreñimiento, sangrado anal y enfermedad de Crohn u otros trastornos anorrectales relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal.

También se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad anorrectal que comprende aplicar tópicamente una composición farmacéutica en gel tópico de una
5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 a la superficie de la piel de un paciente que lo necesita.

En una modalidad, la enfermedad anorrectal se elige entre hemorroides, fisura anal (aguda y crónica), condiciones dolorosas después de cirugía anorrectal, absceso perianal, pilas trombosadas prolapsadas, hematoma perianal, cáncer que invade los esfínteres (cáncer
10 anorrectal), herpes anal, verrugas anales, picazón anal, proctalgia fugaz, estreñimiento, sangrado anal y enfermedad de Crohn u otra enfermedad inflamatoria intestinal relacionada con trastornos anorrectales.

También se describe en el presente documento un método para la fabricación de una formulación tópica en gel de una sal de amlodipino. El método de fabricación comprende los
15 siguientes pasos:

agitar el al menos un diluyente, el al menos un disolvente de glicol, la sal de amlodipino, el al menos un conservador y el al menos un agente gelificante para formar un gel; y añadir agua hasta el peso/volumen total deseado.

En una modalidad, el método de fabricación comprende las siguientes etapas:
20 mezclar y homogeneizar etanol, disolvente de glicol y agua;
disolver una sal de amlodipino y un conservador en etanol, disolvente de glicol y agua;
agregar el agente gelificante a la solución disuelta;
mezclar y homogeneizar la solución para obtener un gel;
añadir glicerina al gel con agitación continua;
25 añadir agua hasta el peso/volumen total deseado.

En una modalidad, el método para la fabricación de una formulación de gel tópico de una sal de amlodipino comprende los siguientes pasos:
mezclar y homogeneizar etanol, disolvente de glicol y agua;
disolver una sal de amlodipino y parahidroxibenzoato de metilo en etanol, disolvente
30 de glicol y agua;
añadir hidroxietilcelulosa a la solución (b) completamente disuelta;
mezclar y homogeneizar la solución para obtener un gel;
añadir glicerina al gel con agitación continua;
añadir agua hasta el peso/volumen total deseado.

35 Los ejemplos que siguen no pretenden limitar el alcance de la presente invención, pero leídos junto con la descripción detallada y general anterior, proporcionan una mayor comprensión de la presente invención y un esquema de un proceso para preparar las

composiciones de la invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Preparación de composiciones de gel farmacéutico tópico de besilato de amlodipino usando carbómero

Se prepararon composiciones de gel farmacéutico tópico de besilato de amlodipino usando carbómero como agente gelificante. Las composiciones de los geles preparados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Composiciones de gel farmacéuticas tópicas preparadas con carbómero

	Muestra No.		
	#1	#2	#3
pH	7	6	5
Componente	Cantidad (% en p/p)		
Besilato de amlodipino	0.100 - 0.200	0.100 - 0.200	0.100 - 0.200
Carbómero (980 NF o 971 or Ultrez 10)	1.000	1.010	0.950
Etanol	5.910	4.950	5.510 - 5.610
Parahidroxibenzoato de metilo	0.002	0.002	0.002
Glicerina	5.000	5.060	4.760
Hidróxido de sodio	0.410	0.270	0.120
Agua	87.470 - 87.570	88.500 - 88.600	88.460

Proceso del ejemplo # 1: se disolvieron 0,2 - 0,4 g de besilato de amlodipino en 9.8 g de etanol. Se añadieron 87.8 -87.6 g de agua a la solución y se mezcló bien. Se añadieron 2 g de carbómero a la solución preparada y se agitó bien hasta que se disolvió por completo. Por separado, se disolvieron 0.828 g de hidróxido de sodio en 107.2 g de agua y se añadieron 2 mL de solución etanólica de parahidroxibenzoato de metilo al 0.2%. Las dos soluciones se mezclaron para formar un gel. Se añadieron 10 g de glicerol al gel y se homogeneizó bien.

Proceso del ejemplo # 2: se disolvieron 0.2–0.4 g de besilato de amlodipino en 9.8 g de etanol. Se añadieron 87.8 -87.6 g de agua a la solución y se mezcló bien. Se añadieron 2 g de carbómero a la solución preparada y se agitó bien hasta que se disolvió por completo. Por separado, se disolvieron 0.540 g de hidróxido de sodio en 107.5 g de agua y se añadieron 2 mL de solución etanólica de parahidroxibenzoato de metilo al 0.2%. Las dos soluciones se mezclaron para formar un gel. Se añadieron 10 g de glicerol al gel y se homogeneizó bien.

Proceso del ejemplo # 3: Se disolvieron 0.2 g de carbómero en 100 g de agua. Se disolvieron 0.25 g de hidróxido de sodio en 86 g de agua. Las dos soluciones se mezclaron para formar un gel. Se añadieron al gel 2 mL de solución etanólica de parahidroxibenzoato de

metilo al 0.2%, 10 g de glicerol y 9.9-10 g de solución etanólica de besilato de amlodipino al 2-4% y se homogeneizó bien.

EJEMPLO 2

Preparación de composiciones de gel farmacéutico tópico de besilato de amlodipino usando carboximetilcelulosa

Se prepararon composiciones de gel farmacéutico tópico de besilato de amlodipino usando carboximetilcelulosa como agente gelificante. Las composiciones de los geles preparados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Composiciones de gel farmacéuticas tópicas preparadas utilizando carboximetilcelulosa

Muestra No.	
#4	
pH	7
Componente	Cantidad (% en p/p)
Besilato de amlodipino	0.100 - 0.200
Carboximetil celulosa	2.090
Etanol	6.150
Parahidroxibenzoato de metilo	0.001
Glicerina	5.210
Agua	86.3400 - 86.440

Proceso del ejemplo # 4: Se disolvieron 0.1-0.2 g de besilato de amlodipino en 4.9 g de etanol y luego se añadieron a la solución 5 g de solución etanólica de parahidroxibenzoato de metilo al 0.2% y 87.8-87.9 g de agua. Se añadieron 2 g de carboximetilcelulosa a la solución para formar un gel. Se homogeneizaron 5 g de glicerol en el gel.

EJEMPLO 3

Preparación de composiciones de gel farmacéutico tópico de besilato de amlodipino usando hidroxietilcelulosa

Se prepararon composiciones de gel farmacéutico tópico de besilato de amlodipino usando hidroxietilcelulosa como agente gelificante. Las composiciones de los geles preparados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Composiciones de gel farmacéutico tópico preparadas usando hidroxietilcelulosa

Muestra No.			
	#5	#6	#7
pH	7	7	7
Componente	Cantidad (% en p/p)		

	22		
	Besilato de amlodipino	0.10 - 0.20	0.14 - 0.28 0.14 - 0.28
	Hidroxietil celulosa	2.00	2.00 2.00
	Etanol	5.91	10.86 9.60
	Parahidroxibenzoato de metilo	0.002	0.002 0.100
5	Glicerina	5.00	40.00 40.00
	Propilen glicol	0	0 25.00
	Agua	86.89 - 86.99	46.86 - 47.00 23.02 - 23.16

Proceso del ejemplo 5: Se disolvieron 0.2-0.4 g de besilato de amlodipino en 9.8 g de etanol y luego se añadieron a la solución 2 g de solución etanólica de parahidroxibenzoato de metilo al 0.2% y 173.6-173.8 g de agua. Se añadieron 4 g de hidroxietilcelulosa a la solución preparada y se mezclaron bien para formar un gel. Se homogeneizaron 10 g de glicerol en el gel.

Proceso del ejemplo 6: Se disolvieron 0.14-0.28 g de besilato de amlodipino en 9.86 g de etanol y luego se añadió 1 g de solución etanólica de parahidroxibenzoato de metilo al 0.2% y 46.95-47.00 g de agua a la solución. Se añadieron 2 g de hidroxietilcelulosa a la solución y se mezcló bien para formar un gel. Se homogeneizaron 40 g de glicerol en el gel.

Proceso del ejemplo 7: Se mezclaron bien 9.6 g de etanol, 25 g de propilenglicol y 23.02-23.16 g de agua. Se disolvieron 0.14-0.28 g de besilato de amlodipino y 0.1 g de parahidroxibenzoato de metilo en la mezcla de disolventes. Se añadieron 2 g de hidroxietilcelulosa a la mezcla de disolvente y se mezcló bien para formar un gel. Se homogeneizaron 40 g de glicerol en el gel.

EJEMPLO 4

Preparación de composiciones de gel farmacéutico tópico de maleato de amlodipino y mesilato de amlodipino usando hidroxietilcelulosa

Se prepararon composiciones en gel farmacéuticas tópicas de maleato de amlodipino y mesilato de amlodipino usando hidroxietilcelulosa como agente gelificante. Las composiciones de los geles preparados se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Composiciones de gel farmacéutico tópico preparadas usando hidroxietilcelulosa pero diferentes sales de amlodipino, no besilato de amlodipino

	Muestra No.	
	#8	#9
pH	7	7
Componente	Cantidad (% en p/p)	
Maleato de amlodipino	0.13 – 0.26	0
Mesilato de amlodipino	0	0.12 – 0.25

	Hidroxietil celulosa	2.00	2.00
	Etanol	9.60	9.60
	Parahidroxibenzoato de metilo	0.004	0.004
	Glicerina	40.00	40.00
5	Propilen glicol	25.00	25.00
	Agua	23.14 - 23.27	23.15 - 23.27

Proceso del ejemplo 8: Se mezclaron bien 9.6 g de etanol, 25 g de propilenglicol y 23.14-23.27 g de agua. Se disolvieron 0.13-0.26 g de maleato de amlodipino y 0.004 g de parahidroxibenzoato de metilo en la mezcla de disolventes. Se añadieron 2 g de hidroxietilcelulosa a la mezcla de disolvente y se mezcló bien para formar un gel. Se homogeneizaron 40 g de glicerol en el gel.

Proceso del ejemplo 9: Se mezclaron bien 9.6 g de etanol, 25 g de propilenglicol y 23.15-23.27 g de agua. Se disolvieron 0.12-0.258 g de mesilato de amlodipino y 0.004 g de parahidroxibenzoato de metilo en la mezcla de disolventes. Se añadieron 2 g de hidroxietilcelulosa a la mezcla de disolvente y se mezcló bien para formar un gel. Se homogeneizaron 40 g de glicerol en el gel.

EJEMPLO 5

Las composiciones de gel farmacéutico tópico de besilato de amlodipino preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1-4 se almacenaron en un vial cerrado a TA y 4°C para investigar la estabilidad. En diferentes momentos, se realizaron pruebas de sustancias relacionadas mediante el método RP-HPLC. Las composiciones de gel farmacéutico tópico de besilato de amlodipino preparadas usando hidroxietilcelulosa fueron más estables en comparación con la composición preparada usando carbómero. Los geles farmacéuticos tópicos de diferentes sales de amlodipino preparados usando hidroxietilcelulosa mostraron un perfil de descomposición diferente después de 1 mes de almacenamiento a 4°C y TA. Solo el gel de besilato de amlodipino preparado usando hidroxietilcelulosa tenía un perfil de degradación satisfactorio en ambas condiciones de almacenamiento. (Tabla 5).

Tabla 5. Descomposición de amlodipino en diferentes composiciones de gel farmacéutico tópico en el tiempo. El contenido de besilato de amlodipino de la muestra # 1-5 es del 0.1%.

Muestra No.	Degradación después del almacenamiento a 4°C (%)					Degradación después del almacenamiento a TA (%)				
	1	2	1 mes	2 meses	3 meses	1	2	1 mes	2 meses	3 meses
	semanas	semanas				semana	semanas			
#1	-	-	0.50	-	1.18	-	-	2.07	-	5.22

5	#2	-	-	0.21	-	1.71	-	-	1.85	-	6.79
	#3	0.53	-	-	-	-	2.60	-	-	-	-
	#4	-	0.14	-	-	-	-	12.07	-	-	-
	#5	-	-	0.19	0.38	-	-	-	0.46	0.98	-
	#6	-	-	0.24	-	-	-	-	0.31	-	-
	#7	-	-	0.19	-	0.32	-	-	0.44	-	0.68
	#8	-	-	0.20	-	-	-	-	0.93	-	-
	#9	-	-	0.28	-	-	-	-	0.33	-	-

10 EJEMPLO 6

Permeabilidad in vitro de las composiciones de gel farmacéutico tópico de besilato de amlodipino

Se investigó la permeabilidad in vitro de geles de besilato de amlodipino, mesilato de amlodipino y maleato de amlodipino usando la medición de diálisis. El compartimento donante
 15 contenía 4000 mg de composición farmacéutica en gel tópico, mientras que el medio receptor era solución amortiguadora de fosfato, pH 7.4 (100 mL). La medición se realizó a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. La membrana de diálisis era un tubo de diálisis SnakeSkin, MWCO 3.5 K (35 mm de I.D. seco). La composición farmacéutica en gel tópico de besilato de amlodipino preparada usando
 20 hidroxietilcelulosa mostró una permeabilidad in vitro significativamente mayor en comparación con las composiciones preparadas con diferentes sales de amlodipino o usando carbómero como agente gelificante. El contenido de amlodipino del compartimento receptor fue 1.7 veces mayor para las composiciones de gel farmacéutico tópico de besilato de amlodipino preparadas usando hidroxietilcelulosa en comparación con otros geles (Tabla 6).

25 **Tabla 6.** Permeabilidad in vitro de geles de besilato de amlodipino, mesilato de amlodipino y maleato de amlodipino

Permeabilidad del gel del ejemplo			Permeabilidad del gel del ejemplo		
#1			#7		
t (min)	API disuelto en el compartimento receptor (%)		API disuelto en el compartimento receptor (%)		
15	2.15		1.21		
30	4.92		7.04		
60	11.21		19.53		
120	26.90		48.02		
180	40.64		68.49		
240	51.08		86.44		

Permeabilidad del gel del ejemplo #8		Permeabilidad del gel del ejemplo #9
t (min)	API disuelto en el compartimiento receptor (%)	API disuelto en el compartimiento receptor (%)
15	0.77	0.54
30	3.25	2.75
60	10.19	9.35
120	29.29	28.78
180	42.00	40.47
240	56.11	52.64

EJEMPLO 7

Estudio de tolerancia dérmica de 28 días seguido de un período de recuperación de 8 días en minicerdos

Métodos

El propósito de este estudio fue obtener información sobre la tolerancia dérmica local y la irritación dérmica de la composición farmacéutica en gel tópico de amlodipino al 0.2% p/p en minicerdos administrada dos veces al día por vía tópica (dérmica) durante un período de 28 días y evaluar la reversibilidad de cualquier efecto después de un período de recuperación de 8 días. Además, se investigó el perfil farmacocinético de la exposición sistémica.

Se midió el gel de amlodipino o el placebo en espátulas de plástico y se extendió de manera homogénea en los sitios de tratamiento izquierdo y derecho (área de tratamiento: aproximadamente 20 cm²). Los sitios de aplicación no estaban ocluidos.

Investigación farmacocinética: Se recogieron aproximadamente 3 mL de sangre en viales de plástico que contenían K3-EDTA como anticoagulante en los siguientes puntos de tiempo después del último tratamiento: 0 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 16 h, 24 h, 36 h y 48 h después del tratamiento (11 muestras/animal). El amlodipino se cuantificó en plasma de minicerdo utilizando un método LC-MS/MS confiable desarrollado en ATRC. El análogo deuterado de amlodipino (Amlodipino-d4) sirvió como estándar interno (IS). Las proteínas en plasma se precipitaron con metanol y el sobrenadante se sometió a separación cromatográfica de fase inversa con elución en gradiente. Después de la ionización por electropulverización en modo positivo, el analito se detectó en modo MRM en las siguientes transiciones: Amlodipino: 409.10 → 238.15 m/z, IS: 413.10 → 238.15 m/z, Intervalo de calibración: 50 pg/mL - 50 ng/mL, LLOQ: 50 pg/mL. El análisis farmacocinético se realizó utilizando un software Phoenix WinNonlin® versión 6.3 validado (Pharsight Corporation, E.U.A). Las curvas de nivel plasmático individual y medio frente al tiempo se evaluaron utilizando un método no

compartimental. Los resultados se muestran en la FIGURA 1 y la Tabla 7. Se concluyó que la administración tópica repetida durante 28 días de gel de amlodipino al 0.2% resultó en una exposición sistémica total muy baja. Al final de la administración repetida, todas las concentraciones en plasma medidas permanecieron por debajo de 300 pg/mL y los valores medios de C_{max} y AUC_{0-24h} fueron alrededor del 5% de los obtenidos después de la administración oral repetida de la misma dosis.

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos tras la administración oral de comprimidos de amlodipino o la administración tópica de gel farmacéutico tópico al 0.2% en minicerdos hembras de Göttingen.

	Animal No.	#1	#2	#3	#4	Media	S.D.
Oral, día 28, 2 mg/día	AUC	36.3495	46.079	62.522	55.6115	50.1405	11.4006
	t _{max}	4.0	4,0	6.0	4.0	4.5	1
	C _{max}	2.39	3.48	3.52	4.05	3.36	0.6969
Tópica, día 28, 2 mg/día	AUC	0.918	3.9941	3.744	1.015	2.417775	1.6794
	t _{max}	36.0	0.0	4.0	4.0	4.0	16.7730
	C _{max}	0.0765	0.265	0.276	0.0683	0.17145	0.1145

Viabilidad, mortalidad y signos clínicos: La viabilidad, la mortalidad y los signos clínicos se registraron tres veces al día (una antes y dos veces después del primer tratamiento) en los días de tratamiento y dos veces en los días sin tratamiento. No se produjo mortalidad durante el transcurso del estudio. No se observaron signos clínicos relacionados con el gel de amlodipino durante el estudio.

Peso corporal: La medición del peso corporal se realizó dos veces durante el período de aclimatación y luego en los días de tratamiento antes de la administración. No hubo diferencia relacionada con el elemento de prueba en el aumento de peso corporal entre los animales tratados con placebo y gel de amlodipino.

Tolerancia local: el área de piel tratada de los animales (en ambos lados) se observó dos veces al día durante el tratamiento (antes de los tratamientos) y los períodos de recuperación para evaluar la tolerancia local con especial atención al eritema, edema, inflamación, hipersensibilidad, infección, formación de biopelícula, isquemia, necrosis, erisipela y celulitis. No se observaron hallazgos de tolerancia local relacionados con el gel de amlodipino o el placebo en los sitios de tratamiento durante todo el estudio.

Necropsia: al final del período de recuperación (el día 37 del estudio). No se observaron hallazgos macroscópicos relacionados con el gel de amlodipino o el placebo en ningún animal durante la necropsia.

Histopatología: Exámenes histopatológicos completos de muestras de los sitios de

tratamiento de todos los animales. No se observaron efectos o toxicidad relacionados con el tratamiento después de 28 días de exposición dérmica y 8 días de recuperación con placebo o gel de amlodipino.

En conclusión, el estudio de tolerancia dérmica con gel de amlodipino tópico (dérmico) dos veces al día a un nivel de dosis de 2 mg/animal/tratamiento en minicerdos durante un período de 28 días no produjo efectos adversos. De acuerdo con los resultados, la dosis de 2 mg/animal/tratamiento fue bien tolerada en todos los animales.

A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención, y sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede realizar varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

15

20

25

30

35