

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 585**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2012** E 12179426 (7)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016** EP 2556826

54 Título: **Formulación de multiparticulado de liberación modificada de diltiazem HCl**

30 Prioridad:

08.08.2011 IT FI20110172

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

03.04.2017

73 Titular/es:

**VALPHARMA S.P.A. (100.0%)
Via Ranco, 112
47899 Serravalle, SM**

72 Inventor/es:

**VALDUCCI, ROBERTO;
ALIGHIERI, TIZIANO y
AVANESSIAN, SEROZH**

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 607 585 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

Formulación de multiparticulado de liberación modificada de diltiazem HCl.

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, en particular a formulaciones de diltiazem HCl.

10 Técnica anterior

[0002] El concepto de la modificación de la contracción del músculo cardíaco y el músculo liso mediante el bloqueo del transporte de iones de calcio es la base para la creación de un grupo amplio y heterogéneo de fármacos denominado en su conjunto como antagonistas de calcio.

15

[0003] Estos fármacos, que también se llaman bloqueantes de la entrada de calcio, desactivan el interruptor de la contracción, tanto en el miocardio como en el músculo liso, mediante la inhibición del paso a través de la membrana celular.

20 [0004] El efecto resultante es la relajación, sobre todo, del lecho arterial, así como efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos sobre el corazón.

[0005] Químicamente, las moléculas capaces de activar el bloqueo del canal de calcio pertenecen a varias clases de compuestos químicos, algunos de los cuales han sido fármacos de referencia establecidos durante algún tiempo:

25

- derivados de fenilacetoniitrilo, tal como verapamilo
- derivados de dihidropiridina, tal como nifedipina
- benzotiazepina, tal como diltiazem.

30 [0006] Verapamilo y diltiazem ejercen una disminución de la velocidad del nodo sinoatrial y la depresión de la contracción atrioventricular, efectos atribuidos a una disminución de la capacidad de recuperación de los canales.

[0007] En la práctica, el tiempo necesario para el canal para volver a adquirir su capacidad de activación aumenta.

35 [0008] Los antagonistas del calcio se usan ampliamente en el tratamiento de arritmia, estados de angina e hipertensión.

[0009] En particular, diltiazem, que produce una reducción de 5 a 10 mmHg de la presión sanguínea arterial después de la administración oral, se utiliza para el tratamiento de la insuficiencia coronaria, estados de angina, para la terapia postinfarto, y para tratar la hipertensión. Tras la administración oral, la absorción es rápida y total, con efectos manifiestos en 30-60 minutos y un considerable metabolismo de primer paso en el hígado, lo que reduce la biodisponibilidad a aproximadamente el 40 %.

40

[0010] La variabilidad interindividual es significativa.

45

[0011] Las dosis medias varían desde 180 a 360 mg/día, dividido en un promedio de 3-4 administraciones, repetidas en el transcurso del día.

[0012] Dado que la mayoría de estos pacientes están por lo general en terapias multifactoriales, se ha prestado mucha atención a limitar las molestias debido a administraciones repetidas y sostenidas.

50

[0013] Se conocen diversas formulaciones de diltiazem HCl de liberación modificada a partir de la técnica anterior. Muchas de estas formulaciones son del tipo multiparticulado, cuyos microgránulos comprenden núcleos inertes a los que se ha aplicado el principio activo y después se han revestido apropiadamente con membranas de liberación controlada (documentos US 5344657, WO2005/016317, WO 97/23219, US 2003/0003149, US 7067151, WO 00/04883, WO 96/29992, US 5622716, WO 93/00093).

55

[0014] El documento US 5670172 describe formulaciones farmacéuticas que contienen diltiazem de liberación controlada, comprendiendo dichas formulaciones un núcleo de diltiazem y un agente de esferonización, estando dicho núcleo recubierto con una capa que permite la liberación controlada de diltiazem.

60

[0015] El documento EP 1 125586 describe comprimidos que contienen diltiazem de liberación controlada en los

que el revestimiento exterior está hecho de metilcelulosa y ácido esteárico.

5 **[0016]** El problema técnico aún no resuelto en la técnica anterior es el de disponer de una formulación de diltiazem HCl que, en una dosis y volumen mínimo adecuados, se puede administrar como una administración diaria individual garantizando al mismo tiempo, por medio de una liberación sostenida adecuada, los niveles terapéuticos del fármaco durante el transcurso del día.

Sumario de la invención

10 **[0017]** La presente invención resuelve los productos que se han mencionado anteriormente por medio de gránulos que comprenden diltiazem HCl, estando dichos gránulos caracterizados por:

- 15 a. un núcleo interno de diltiazem HCl que tiene un diámetro medio de 500-710 μm ;
b. una capa de diltiazem HCl que rodea esféricamente el núcleo, aplicada al núcleo pulverizando una suspensión que contiene diltiazem HCl en polvo;
c. un revestimiento externo que es capaz de proporcionar una liberación sostenida de diltiazem HCl;

20 teniendo dichos gránulos un diámetro medio de 1000-1200 micrómetros y un título de diltiazem HCl mayor de o igual al 90 % en peso.

[0018] Los gránulos, como se ha descrito anteriormente, están adaptados a la preparación de formulaciones farmacéuticas de multiparticulado de liberación sostenida que comprenden diltiazem HCl.

25 **[0019]** Por lo tanto, un objeto adicional de la invención es una formulación farmacéutica que comprende diltiazem HCl, comprendiendo dicha formulación farmacéutica los gránulos como se ha descrito anteriormente.

[0020] La presente invención está caracterizada por las siguientes ventajas:

- 30 - la formulación de multiparticulado (es decir, que comprende los gránulos de acuerdo con la invención) es excelente para estabilizar el tránsito gastrointestinal;
- la concentración de diltiazem HCl particularmente alta de los gránulos permite una correcta dosificación mediante la administración de un volumen mínimo;
- el perfil de liberación sostenida de los gránulos de la invención es adecuado para mantener niveles terapéuticos óptimos con la administración de 1 dosis/día.

35 **[0021]** Un objeto adicional de la presente invención es un proceso para preparar los gránulos de la invención, comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas:

- 40 i) preparar los núcleos a) de diltiazem HCl usando granulación, extrusión, secado y cribado;
ii) agrandar/redondear los núcleos obtenidos a partir de la etapa i) aplicando la capa b) pulverizando una suspensión de diltiazem HCl en polvo;
iii) revestir exteriormente los gránulos agrandados obtenidos a partir de la etapa ii) con un revestimiento adaptado para proporcionar una liberación sostenida de diltiazem HCl.

45 Descripción detallada de la invención

[0022] El núcleo a) se obtiene por granulación, extrusión, secado y cribado.

50 **[0023]** El núcleo a) consiste básicamente en al menos un 95 % en peso de diltiazem HCl, hasta el 5 % en peso de agentes de unión adecuados y posiblemente cantidades insignificantes de residuos de disolventes de procesamiento; en los que los porcentajes dados se calculan sobre el peso total del núcleo.

55 **[0024]** La capa b) consiste básicamente en al menos un 95 % de diltiazem HCl, hasta el 5 % en peso de agentes de unión adecuados y posiblemente cantidades insignificantes de residuos de disolventes de procesamiento; en los que los porcentajes dados se calculan sobre el peso total de la capa b).

[0025] La capa b) aplicada al núcleo a) agranda y redondea los gránulos.

60 **[0026]** En los gránulos de acuerdo con la invención, el conjunto del núcleo a) y la capa b) presentan una forma prácticamente esférica de diámetros medios de 1000-1200 micrómetros, un título de diltiazem HCl de más de o igual al 95 % en peso, más preferiblemente más de o igual al 97 %.

[0027] El núcleo a) tiene una densidad mayor que la capa b). La densidad diferente de las dos capas se ha observado y evaluado explorando una sección de un gránulo con un microscopio de electrones.

[0028] El núcleo a) se obtiene preferiblemente por medio de las siguientes etapas:

- i-1) granulación de diltiazem HCl en polvo en presencia de disolventes adecuados;
- i-2) extrusión de la suspensión obtenida a partir de la etapa i-1) a través de un tamiz de 1300 micrómetros;
- i-3) secado de los gránulos obtenidos a partir de la etapa i-2);
- i-4) mediante un tamiz vibratorio, selección de los gránulos obtenidos a partir de la etapa i-3 a través de un tamiz con orificios de 500-710 micrómetros de diámetro.

[0029] La granulación i-1) tiene lugar preferiblemente añadiendo al diltiazem HCl en polvo, por ejemplo, en un granulador de alta velocidad, una solución de un agente de unión en un disolvente adecuado, preferiblemente una mezcla de agua y un disolvente alcohólico (por ejemplo etanol).

[0030] La extrusión i-2) tiene lugar preferiblemente a temperatura ambiente (20-25 °C) mediante forzado a través de un tamiz con orificios del tamaño adecuado (por ejemplo, 1300 micrómetros).

[0031] La capa b) que rodea el núcleo del gránulo se aplica (véase la etapa ii del proceso que se ha mencionado anteriormente) por pulverización de una suspensión que contiene HCl diltiazem en polvo, estando dicho polvo preferiblemente suspendido en un disolvente alcohólico, y siendo etanol aún más preferiblemente el disolvente alcohólico utilizado. La suspensión puede comprender además agentes de unión adecuados.

[0032] El polvo de diltiazem HCl usado para aplicar la capa b) puede comprender ventajosamente, por razones obvias de economía y la optimización de la cantidad de principio activo, los gránulos rechazados durante el cribado i-4) y después reducidos a polvo por micronización.

[0033] Los agentes de unión para la granulación y la pulverización son preferiblemente povidona, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), sacarosa, lactosa u otros azúcares similares.

[0034] El revestimiento c) adaptado para proporcionar una liberación sostenida de diltiazem HCl es una capa fina o película, y preferiblemente comprende

- un polímero seleccionado entre etil celulosa, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxibutil celulosa, carboximetil celulosa sódica, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, ftalato de acetato de celulosa, acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona, acetoftalato de polivinilo y polietilenglicol;
- en combinación con
- un compuesto lipófilo seleccionado entre parafina y ácidos grasos con 12 a 20 átomos de carbono.

[0035] Aún más preferiblemente, el revestimiento c) comprende metil celulosa y ácido esteárico. El revestimiento puede comprender adicionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables o diluyentes, por ejemplo talco.

[0036] La aplicación del revestimiento puede tener lugar mediante los métodos habituales con el uso de disolventes adecuados, tal como acetona.

[0037] Los gránulos de acuerdo con la invención mostraron una liberación que es sostenida durante 24 horas. Por lo tanto, tal liberación está particularmente adaptada para la administración de dosis diarias del fármaco.

[0038] Las formulaciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la invención pueden ser comprimidos, cápsulas o suspensiones orales que comprenden los gránulos de acuerdo con la invención.

[0039] La presente invención se entenderá mejor a la luz de los siguientes ejemplos posibles.

55 PARTE EXPERIMENTAL

Ejemplo 1

[0040] El polvo de diltiazem HCl se introduce en el granulador de alta velocidad, y la solución que contiene povidona en etanol/agua se comienza a añadir en las siguientes cantidades:

diltiazem HCl 4000 g.

ES 2 607 585 T3

Povidona	112 g.	12,73 %
BG etanol	448 g.	50,90 %
Agua purificada	320 g.	36,37 %

[0041] Después de añadir al polvo de diltiazem el conjunto de la solución que se ha descrito previamente, la suspensión obtenida se fuerza a través de un tamiz de 1300 micrómetros. Los gránulos obtenidos de esta manera se secan en un armario de secado.

5

[0042] Al final del secado, los gránulos obtenidos de esta manera se gradúan por medio de un tamiz vibrador dotado de tamices que tienen orificios de 500 y 710 micrómetros de diámetro. Los gránulos obtenidos que están fuera de estos límites se micronizan y se aplican para conformar gránulos, que constituyen los núcleos.

10 Ejemplo 2

[0043] Una porción de los núcleos producidos en el Ejemplo 1 se introducen en una bandeja de revestimiento y se agrandan/redondean pulverizando una suspensión alcohólica que contiene diltiazem HCl en polvo, gránulos micronizados (rechazados por ser de gran tamaño o tamaño reducido) obtenidos en el Ejemplo 1 y povidona en estas cantidades:

15

Núcleos de diltiazem HCl	200 g.
Diltiazem HCl en polvo	500 g.
Gránulos micronizados en polvo	800 g.
Povidona	53 g.
BG etanol	5412 g.

Después, se revisten 1000 g de los gránulos obtenidos en una bandeja de revestimiento con una solución de etil celulosa/ácido esteárico de la siguiente composición:

20

Etil celulosa	21 g.	3 %
Ácido esteárico	2,1 g.	0,3 %
Acetona	658,9 g.	94,13 %
Talco	18 g.	2,57 %

Condiciones operativas:

Temperatura de aire de entrada:	45 °C
Temperatura de aire de salida:	25-30 °C
Temperatura de los núcleos:	25-30 °C

El análisis de estos gránulos produjo los siguientes resultados: Rendimientos de HCl 0,1 M

1ª hora	9,9 %
4ª hora	25,0 %
8ª hora	51,2 %
16ª hora	88,1 %
24ª hora	99,9 %

25

Ejemplo 3

[0044] Una porción de los núcleos producidos en el Ejemplo 1 se introduce en una bandeja de revestimiento y se agranda/redondea aplicando diltiazem HCl en polvo, gránulos micronizados (rechazados por ser de gran tamaño o tamaño reducido) obtenidos en el Ejemplo 1 lavando los gránulos que se han mencionado anteriormente con una solución alcohólica de povidona, en estas cantidades:

30

gránulos de diltiazem HCl	200 g.	
Diltiazem HCl en polvo	500 g.	
Gránulos micronizados en polvo	800 g.	
Povidona	53 g.	17,9 %
BG etanol	243 g.	82,1 %

Después, se revisten 1000 g de los gránulos obtenidos en una bandeja de revestimiento con una solución de etil celulosa/ácido esteárico de la siguiente composición:

35

Etil celulosa	21 g.	3 %
---------------	-------	-----

ES 2 607 585 T3

Ácido esteárico	2,1 g.	0,3 %
Acetona	658,9 g.	94,13 %
Talco	18 g.	2,57 %

Condiciones operativas:

Temperatura de aire de entrada:	45 °C
Temperatura de aire de salida:	25-30 °C
Temperatura de los núcleos:	25-30 °C

El análisis de estos gránulos produjo los siguientes resultados: Rendimientos de HCl 0,1 M

1ª hora	13,6 %
4ª hora	28,9 %
8ª hora	61,6 %
16ª hora	81,3 %
24ª hora	99,7 %

5

Ejemplo 4

[0045] Una porción de los núcleos producidos en el Ejemplo 1 se introduce en un lecho fluido dotado de una inserción de rotor y se agrandan/redondean pulverizando una suspensión alcohólica que contiene diltiazem HCl en polvo, gránulos micronizados (rechazados por ser de gran tamaño o tamaño reducido) obtenidos en el Ejemplo 1 y povidona en estas cantidades:

gránulos de diltiazem HCl	200 g.
Diltiazem HCl en polvo	500 g.
Gránulos micronizados en polvo	800 g.
Povidona	53 g.
BG etanol	5412 g.

Después, se revisten 1000 g de los gránulos obtenidos en un lecho fluido dotado de una inserción wurster con una solución de etil celulosa/ácido esteárico de la siguiente composición:

15

Etil celulosa	21 g.	3 %
Ácido esteárico	2,1 g.	0,3 %
Acetona	658,9 g.	94,13 %
Talco	18 g.	2,57 %

Condiciones operativas:

Temperatura de aire de entrada:	45 °C
Temperatura de aire de salida:	25-30 °C
Temperatura de los núcleos:	25-30 °C

El análisis de estos gránulos produjo los siguientes resultados: Rendimientos de HCl 0,1 M

1ª hora	12,0 %
4ª hora	24,7 %
8ª hora	52,1 %
16ª hora	79,5 %
24ª hora	92,3 %

20

Ejemplo 5

[0046] Una porción de los gránulos producidos en el Ejemplo 1 se introduce en un lecho fluido dotado de una inserción de rotor y se agranda/redondea lavando los gránulos que se han mencionado anteriormente con una solución alcohólica de povidona, en estas cantidades:

gránulos de diltiazem HCl	200 g.	
Diltiazem HCl en polvo	500 g.	
Gránulos micronizados en polvo	800 g.	
Povidona	53 g.	17,9 %
BG etanol	243 g.	82,1 %

Después, se revisten 1000 g de los gránulos obtenidos en un lecho fluido dotado de una inserción wurster con una solución de etil celulosa/ácido esteárico de la siguiente composición:

ES 2 607 585 T3

Etil celulosa	21 g.	3 %
Ácido esteárico	2,1 g.	0,3 %
Acetona	658,9 g.	94,13 %
Talco	18 g.	2,57 %

Condiciones operativas:
Temperatura de aire de entrada: 40 °C
Temperatura de aire de salida: 25-30 °C
Temperatura de los núcleos: 25-30 °C

5 El análisis de estos gránulos produjo los siguientes resultados: Rendimientos de HCl 0,1 M

1ª hora	12,0 %
4ª hora	24,2 %
8ª hora	54,1 %
16ª hora	77,6 %
24ª hora	96,2 %

Ejemplo 6

[0047] El polvo de diltiazem HCl se introduce en una bandeja de revestimiento, y la solución de povidona en etanol/agua comienza a pulverizarse en las siguientes cantidades:

diltiazem HCl	4000 g.	
Povidona	112 g.	12,73 %
BG etanol	448 g.	50,90 %
Agua purificada	320 g.	36,37 %

[0048] Después de pulverizar el conjunto de la solución que se ha descrito previamente sobre el polvo de diltiazem, la suspensión obtenida se fuerza a través de un tamiz de 1300 micrómetros. Los gránulos obtenidos de esta manera se secan en un armario de secado.

[0049] Al final del secado, los gránulos obtenidos de esta manera se gradúan por medio de un tamiz vibrador dotado de tamices que tienen orificios de 500 y 710 micrómetros de diámetro. Los gránulos obtenidos que están fuera de estos límites se micronizan y se aplican para conformar gránulos.

Ejemplo 7

[0050] Una porción de los gránulos producidos en el Ejemplo 6 se introducen en una bandeja de revestimiento y se agrandan/redondean pulverizando una suspensión alcohólica que contiene diltiazem HCl en polvo, gránulos micronizados (rechazados por ser de gran tamaño o tamaño reducido) obtenidos en el Ejemplo 1 y povidona en estas cantidades:

Núcleos de diltiazem HCl	200 g.
Diltiazem HCl en polvo	500 g.
Gránulos micronizados en polvo	800 g.
Povidona	53 g.
BG etanol	5412 g.

Después, se revisten 1000 g de los gránulos obtenidos en una bandeja de revestimiento con una solución de etil celulosa/ácido esteárico de la siguiente composición:

Etil celulosa	21 g.	3 %
Ácido esteárico	2,1 g.	0,3 %
Acetona	658,9 g.	94,13 %
Talco	18 g.	2,57 %

Condiciones operativas:
Temperatura de aire de entrada: 40 °C
Temperatura de aire de salida: 25-30 °C
Temperatura de los núcleos: 25-30 °C

El análisis de estos gránulos produjo los siguientes resultados: Rendimientos de HCl 0,1 M

ES 2 607 585 T3

1ª hora	10,1 %
4ª hora	28,7 %
8ª hora	2860,1 %
16ª hora	86,2 %
24ª hora	98,7 %

Ejemplo 8

- 5 **[0051]** Una porción de los gránulos producidos en el Ejemplo 6 se introduce en una bandeja de revestimiento y se agranda/redondea aplicando diltiazem HCl en polvo, gránulos micronizados en polvo (rechazados por ser de gran tamaño o tamaño reducido) obtenidos en el Ejemplo 6 lavando los gránulos que se han mencionado anteriormente con una solución alcohólica de povidona, en estas cantidades:

Gránulos de diltiazem HCl	200 g.	
Diltiazem HCl en polvo	500 g.	
Gránulos micronizados en polvo	800 g.	
Povidona	53 g.	17,9 %
BG etanol	243 g.	82,1 %

- 10 Después, se revisten 1000 g de los gránulos obtenidos en una bandeja de revestimiento con una solución de etil celulosa/ácido esteárico de la siguiente composición:

Etil celulosa	21 g.	3 %
Ácido esteárico	2,1 g.	0,3 %
Acetona	658,9 g.	94,13 %
Talco	18 g.	2,57 %

Condiciones operativas:

Temperatura de aire de entrada:	40 °C
Temperatura de aire de salida:	25-30 °C
Temperatura de los núcleos:	25-30 °C

15

El análisis de estos gránulos produjo los siguientes resultados: Rendimientos de HCl 0,1 M

1ª hora	11,2 %
4ª hora	27,7 %
8ª hora	67,6 %
16ª hora	89,7 %
24ª hora	101,3 %

Ejemplo 9

- 20 **[0052]** Una porción de los núcleos producidos en el Ejemplo 6 se introduce en un lecho fluido dotado de una inserción de rotor y se agrandan/redondean pulverizando una suspensión alcohólica que contiene diltiazem HCl en polvo, gránulos micronizados (rechazados por ser de gran tamaño o tamaño reducido) obtenidos en el Ejemplo 6 y povidona en estas cantidades

gránulos de diltiazem HCl	200 g.
Diltiazem HCl en polvo	500 g.
Gránulos micronizados en polvo	800 g.
Povidona	53 g.
BG etanol	5412 g

25

Después, se revisten 1000 g de los gránulos obtenidos en un lecho fluido dotado de una inserción wurster con una solución de etil celulosa/ácido esteárico de la siguiente composición:

Etil celulosa	21 g.	3 %
Ácido esteárico	2,1 g.	0,3 %
Acetona	658,9 g.	94,13 %
Talco	18 g.	2,57 %

30

Condiciones operativas:

Temperatura de aire de entrada:	40 °C
---------------------------------	-------

ES 2 607 585 T3

Temperatura de aire de salida: 25-30 °C
Temperatura de los núcleos: 25-30 °C

El análisis de estos gránulos produjo los siguientes resultados: Rendimientos de HCl 0,1 M

1ª hora	9,9 %
4ª hora	23,8 %
8ª hora	55,1 %
16ª hora	78,7 %
24ª hora	98,4 %

Ejemplo 10

5

[0053] Una porción de los gránulos producidos en el Ejemplo 6 se introduce en un lecho fluido dotado de una inserción de rotor y se agranda/redondea aplicando diltiazem HCl en polvo, gránulos micronizados (rechazados por ser de gran tamaño o tamaño reducido) obtenidos en el Ejemplo 6, lavando los gránulos que se han mencionado anteriormente con una solución alcohólica de povidona, en estas cantidades:

10

gránulos de diltiazem HCl	200 g.	
Diltiazem HCl en polvo	500 g.	
Gránulos micronizados en polvo	800 g.	
Povidona	53 g.	17,9 %
BG etanol	243 g.	82,1 %

Después, se revisten 1000 g de los gránulos obtenidos en un lecho fluido dotado de una inserción wurster con una solución de etil celulosa/ácido esteárico de la siguiente composición:

Etil celulosa	21 g.	3 %
Ácido esteárico	2,1 g.	0,3 %
Acetona	658,9 g.	94,13 %
Talco	18 g.	2,57 %

15

Condiciones operativas:

Temperatura de aire de entrada: 40 °C
Temperatura de aire de salida: 25-30 °C
Temperatura de los núcleos: 25-30 °C

El análisis de estos gránulos produjo los siguientes resultados: Rendimientos de HCl 0,1 M

1ª hora	10,0 %
4ª hora	25,9 %
8ª hora	57,7 %
16ª hora	83,6 %
24ª hora	102,3 %

Ejemplo 11

[0054] El diltiazem HCl en polvo se introduce en una bandeja de revestimiento, y la solución de povidona en etanol/agua comienza a pulverizarse en las siguientes cantidades:

diltiazem HCl	10000 g.	
Povidona	280 g.	12,73 %
BG etanol	1120 g.	50,90 %
Agua purificada	800 g.	36,37 %

25

[0055] Después de pulverizar el conjunto de la solución que se ha descrito previamente sobre el diltiazem en polvo, la suspensión obtenida se fuerza a través de un tamiz de 1300 micrómetros. Los gránulos obtenidos de esta manera se secan en un armario de secado.

30 **[0056]** Al final del secado, los gránulos obtenidos de esta manera se gradúan por medio de un tamiz vibrador dotado de tamices que tienen orificios de 500 y 710 micrómetros de diámetro. Los gránulos obtenidos que están fuera de estos límites se micronizan y se aplican en forma de polvo para formar los gránulos (junto con diltiazem en polvo como tal).

ES 2 607 585 T3

[0057] Todos los gránulos obtenidos que conforman el tamaño tamizado se introducen en la bandeja de revestimiento, y se agrandan/redondean aplicando diltiazem HCl en polvo, gránulos micronizados en polvo (fuera de los límites del cribado) lavando los gránulos en una solución alcohólica de povidona, en estas cantidades:

gránulos de diltiazem HCl	2200 g.	
Diltiazem HCl en polvo	5000 g.	
Gránulos micronizados en polvo	8000 g.	
Povidona	528 g.	17,9 %
BG etanol	2422 g.	82,1 %

5

En un lecho fluido equipado con una inserción wurster, después los gránulos obtenidos (15,0 kg) se revistan con una disolución de etil celulosa/ácido esteárico de la siguiente composición:

Etil celulosa	312 g.	3 %
Ácido esteárico	31,2 g.	0,3 %
Acetona	9791,8 g.	94,15 %
Talco	265 g.	2,55 %

10

Condiciones operativas:

Temperatura de aire de entrada:	45 °C
Temperatura de aire de salida:	25-30 °C
Temperatura de los núcleos:	25-30 °C

El análisis de estos gránulos produjo los siguientes resultados: Rendimientos de HCl 0,1 M

1ª hora	12,9 %
4ª hora	26,2 %
8ª hora	57,2 %
16ª hora	84,1 %
24ª hora	95,3 %

REIVINDICACIONES

1. Gránulos que comprenden diltiazem HCl, estando dichos gránulos **caracterizados por:**

- 5 a) un núcleo interno de diltiazem HCl que tiene un diámetro medio de 500-710 micrómetros;
b) una capa de diltiazem HCl que rodea esféricamente el núcleo, aplicada al núcleo pulverizando una suspensión que contiene diltiazem HCl en polvo;
c) un revestimiento externo que es capaz de proporcionar una liberación sostenida de diltiazem HCl;

10 teniendo dichos gránulos generalmente un diámetro medio de 1000-1200 micrómetros y un título de diltiazem HCl mayor de o igual al 90 % en peso.

2. Gránulos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que el núcleo a) se obtiene por granulación, extrusión, secado y cribado.

15 3. Gránulos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en los que el núcleo a) consiste en al menos un 95 % en peso de diltiazem HCl, hasta el 5 % en peso de agentes de unión adecuados y posiblemente cantidades insignificantes de residuos de disolventes de procesamiento; en los que los porcentajes determinados se calculan sobre el peso total del núcleo.

20 4. Gránulos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que la capa b) consiste en al menos el 95 % de diltiazem HCl, hasta el 5 % en peso de agentes de unión adecuados y posiblemente cantidades insignificantes de residuos de disolventes de procesamiento; en los que los porcentajes determinados se calculan sobre el peso total de la capa b).

25 5. Gránulos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en los que dichos agentes de unión se seleccionan entre povidona, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), sacarosa, lactosa u otros azúcares similares.

30 6. Gránulos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en los que el revestimiento c) adaptado para conferir una liberación sostenida de diltiazem HCl es una capa fina o película, y comprende

- 35 - un polímero seleccionado entre etil celulosa, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxibutil celulosa, carboximetil celulosa sódica, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, ftalato de acetato de celulosa, acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona, acetoftalato de polivinilo y polietilenglicol;
en combinación con
- un compuesto lipófilo seleccionado entre parafina y ácidos grasos con 12 a 20 átomos de carbono.

40 7. Un proceso para preparar gránulos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas:

- 45 i) preparar los núcleos a) de diltiazem HCl usando granulación, extrusión, secado y cribado;
ii) agrandar/redondear los núcleos obtenidos a partir de la etapa i) aplicando la capa b) pulverizando una suspensión de diltiazem HCl en polvo;
iii) revestir exteriormente los gránulos agrandados obtenidos a partir de la etapa ii) con un revestimiento adaptado para proporcionar una liberación sostenida de diltiazem HCl.

50 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la etapa i) tiene lugar a través de las siguientes etapas de:

- i-1) granulación de diltiazem HCl en polvo en presencia de disolventes adecuados;
i-2) extrusión de la suspensión obtenida a partir de la etapa i-1) por medio de un tamiz de 1300 micrómetros;
55 i-3) secado de los gránulos obtenidos a partir de la etapa i-2);
i-4) mediante un tamiz vibratorio, selección de los gránulos obtenidos a partir de la etapa i-3 por medio de un tamiz con orificios de 500-710 micrómetros de diámetro.

9. Una formulación farmacéutica que comprende los gránulos de acuerdo con las reivindicaciones 1-6.