



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 826**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00930909 .7**

96 Fecha de presentación : **23.05.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1235562**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.09.2002**

54

Título: **Formulaciones de Diltiazem cronoterapéuticas y su administración.**

30

Prioridad: **10.12.1999 CA 2292247**
17.12.1999 US 465338
04.05.2000 CA 2307547
08.05.2000 US 567451

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.09.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.09.2009

73

Titular/es:
BIOVAIL LABORATORIES INTERNATIONAL SRL
Welches, Christ Church
West Indies 17154, BB

72

Inventor/es: **Maes, Paul, Jose y**
Albert, Kenneth, Stephen

74

Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 325 826 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

Formulaciones de Diltiazem cronoterapéuticas y su administración.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a preparaciones de una sola vez al día que comprenden Diltiazem y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal de hidrocloreto, adecuadas para la administración vespertino-nocturna a pacientes que sufren hipertensión y/o angina. La presente invención se refiere asimismo a un método para la administración vespertino-nocturna de dichas preparaciones una sola vez al día a pacientes para el tratamiento de la hipertensión y/o angina de los pacientes.

Antecedentes de la invención

El Diltiazem, una benzotiazepina, es un bloqueante de los canales de calcio (antagonista del calcio) activo por vía oral con selectividad relativamente alta para la musculatura lisa vascular que es eficaz en el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho. Hoy en día, las personas que sufren estas afecciones, toman una sola vez al día preparaciones de Diltiazem prescritas con receta generalmente para mantener niveles constantes del fármaco en el cuerpo durante un periodo de 24 horas. Hasta fechas recientes, el momento de la toma del medicamento no era considerado un aspecto importante por la comunidad médica. Los doctores generalmente no tenían en cuenta la variación circadiana natural en las funciones fisiológicas del cuerpo. Se ha descubierto que el momento de la toma de un medicamento puede afectar al modo en que el cuerpo humano responde al mismo. La ciencia de tratamiento del cuerpo humano que considera la variación circadiana natural es la Cronoterapéutica. La Cronoterapéutica está basada en la práctica del suministro de la cantidad correcta de medicación al sitio correcto de acción en el momento más apropiado para la enfermedad o afección particular.

En el hombre, la presión sanguínea no se mantiene constante durante día y noche. En las primeras horas de la mañana la presión sanguínea comienza a subir desde los niveles bajos alcanzados durante el sueño. Los aumentos en la presión sanguínea van acompañados por aumentos en el ritmo cardíaco causados por los productos químicos generados por el cuerpo y suministrados al torrente sanguíneo. Los estudios epidemiológicos han indicado que la incidencia máxima de problemas cardíacos tales como derrame cerebral, ataque cardíaco, isquemia de miocardio y muerte cardíaca repentina se producen durante las primeras horas del despertar por la mañana cuando la presión sanguínea está aumentando en respuesta al ritmo circadiano natural. Después de su elevación normal durante la mañana, la presión sanguínea se mantiene elevada durante el día hasta generalmente las primeras horas de la tarde, cuando comienza a descender hasta su nivel mínimo durante el sueño.

En un estudio, se ha establecido que la medicación con Diltiazem vespertino-nocturna para el tratamiento de la hipertensión para su efecto la mañana siguiente es más eficaz que otros protocolos de dosificación. Administration Time-Dependent Effects of Diltiazem on The 24-Hour Blood Pressure Profile of Essential Hypertension Patients, Isao Kohno *et al.*, (Chronobiology International 14(1), 71-84, (1997)). En el informe del estudio, se identificaba Herbesser RTM (200 mg) como la preparación de Diltiazem, Herbesser RTM es una formulación de Diltiazem que comprende una mezcla de microesferas que contienen Diltiazem de liberación inmediata y microesferas recubiertas que contienen Diltiazem de liberación prolongada. De acuerdo con el informe, después de la administración de una sola dosis (200 mg), el momento de concentración máxima de Diltiazem en plasma se presentaba a las 12,5 horas después de su administración. La concentración máxima de Diltiazem en plasma C_{max} en las personas estudiadas era 107 mg/ml. Después de dosis múltiples de 200 mg de Diltiazem administradas a lo largo de 7 días, el momento de la concentración máxima de Diltiazem en plasma (C_{max}) tenía lugar a las 10 horas después de la administración. C_{max} era 154 mg/ml.

Sin embargo, una revisión cuidadosa del informe presenta inconsistencias que no pueden soportar las conclusiones de los autores. Particularmente en la página 80, los resultados óptimos representados en el gráfico se refieren al tratamiento durante la mañana con esta formulación. Además, en la página 82, los propios autores reconocen que el estudio no puede conducir a conclusiones fiables "debido a que el número de pacientes era demasiado pequeño". Adicionalmente, una porción de liberación inmediata de la dosificación del orden del 15% no es deseable para administración vespertino-nocturna. Cuando la presión sanguínea se encuentra naturalmente en su mínimo, no sólo no hay necesidad alguna de reducción adicional en dicho momento, sino que dicha reducción puede perjudicar al paciente. En particular, si la presión sanguínea se reduce por debajo de un mínimo, el paciente se ve sometido a un riesgo mayor de accidentes cardiovasculares con inclusión de derrame cerebral. Adicionalmente, el 15% del Diltiazem de liberación inmediata ya no está disponible cuando es necesario.

En un estudio comparativo de la farmacocinética en estado estacionario de los comprimidos de Diltiazem de liberación inmediata y liberación controlada, O.R. Leeuwen-kamp *et al.*, Eur. J. Clin. Pharmacol. (1994) 46: 243-247, se estudiaron las propiedades de liberación controlada y las disponibilidades sistémicas relativas de dos dosificaciones de la misma formulación de comprimidos de Diltiazem de liberación controlada por comparación de las mismas como estado estacionario con las de una formulación de liberación inmediata. En los ensayos, la concentración de Diltiazem en plasma aumentaba lentamente desde aproximadamente 6 horas después de la dosificación vespertino-nocturna de ambos comprimidos CR administrados (Diltiazem CR de 90 mg y Diltiazem CR de 120 mg), dando como resultado concentraciones en plasma relativamente altas en las primeras horas de la mañana. Los clínicos concluyeron que el

tratamiento dos veces al día con comprimidos de Diltiazem CR puede reemplazar el tratamiento tres veces al día con un comprimido IR convencional de Diltiazem. De acuerdo con los clínicos “el aumento a primeras horas de la mañana de la concentración de Diltiazem en plasma, que podría conducir a una menor incidencia de sucesos isquémicos, puede ser una ventaja clínica importante de ambos comprimidos CR”.

En fecha 22 de abril de 1998, Searle Canadá anunció que su Cronovera (R) (verapamil de liberación prolongada con inicio controlado), una medicación para la presión sanguínea alta estaba disponible desde entonces en Canadá. Cronovera (R) estaba, de acuerdo con Searle Canadá, diseñado específicamente para funcionar con las variaciones circadianas naturales del cuerpo y estaba diseñado para ser tomado una sola vez al día inmediatamente antes de irse a la cama. Cronovera proporcionaba control de la presión sanguínea durante 24 horas, pero estaba diseñado para suministrar concentraciones pico de verapamil durante la mañana cuando la presión sanguínea, el ritmo cardíaco y la incidencia de sucesos cardiovasculares eran máximos. De acuerdo con Searle Canadá, simplemente el cambio del momento en que el médico prescribe la toma del fármaco, no proporcionará la misma seguridad y eficacia que está diseñada específicamente para la cronoterapia con utilización de verapamil. De acuerdo con Searle Canadá, su cronovera R es contrario a las medicaciones tradicionales que incluyen formulaciones de liberación prolongada (XL) y liberación sostenida (SR) que se prescriben usualmente en dosis que mantienen niveles relativamente constantes del fármaco en el cuerpo a lo largo de un periodo de 24 horas o intentan mantener niveles relativamente constantes del fármaco en el cuerpo a lo largo de un periodo de 24 horas. De acuerdo con Searle Canadá, las formulaciones anteriores no contemplan las variaciones circadianas naturales en las funciones fisiológicas del cuerpo.

Se han propuesto formulaciones de Diltiazem de liberación sostenida para toma una sola vez al día, que pueden considerarse como la medicación tradicional (de acuerdo con Searle Canadá). Las mismas parecen no proporcionar los beneficios que parece son alcanzados mediante la cronoterapia.

Por ejemplo, en Pharmacokinetic Properties and Antihypertensive Efficacy of Once-Daily Diltiazem, J. G. Kelly *et al.*, Journal of Cardio-Vascular Pharmacology, 17:6:957-963, (1991), la formulación de liberación controlada de Diltiazem liberaba una proporción del Diltiazem con relativa rapidez, liberándose el resto a lo largo de un periodo de se prolongaba hasta 24 horas. Durante el test de disolución *in vitro*, el 15% del Diltiazem contenido en la forma de dosificación se liberaba en las dos primeras horas, el 54% se liberaba en las primeras 6 horas, el 89% en las primeras 13 horas y la totalidad del resto se liberaba entre las 13 y las 24 horas después de la administración. Las cápsulas de Diltiazem contenían 120 mg o 240 mg de Diltiazem. Debe indicarse que no se observa diferencia alguna entre el placebo y las dosis contenidas en el artículo en el momento de despertar (entre las 5:00 a.m. y las 8:00 a.m.).

La patente US nº 4.960.596 da a conocer formulaciones de Diltiazem de liberación lenta durante 12 horas cuya disolución, cuando se mide de acuerdo con la United States Pharmacopoeia 21, se pretende que esté comprendida dentro de límites amplios (entre 5% y 35% después de una hora, entre 15% y 40% después de dos horas, entre 20% y 50% después de tres horas, entre 30% y 75% después de cuatro horas, entre 40% y 80% después de seis horas y entre 55% y 95% después de ocho horas). Los ejemplos in-cluidos en la Patente, sin embargo, proporcionan limitaciones de intervalo más específicas que especifican limitaciones de intervalo para las formulaciones ilustradas tales como en la columna 4, líneas 8-10, y la columna 5, líneas 60-62. En la primera serie de ejemplos, se midió la liberación en medio acuoso utilizando el método de USP No. 21 de 10%-20% al cabo de una hora, 30%-35% al cabo de cuatro horas y 60-75% al cabo de ocho horas. En los últimos ejemplos, la liberación en medio acuoso se midió utilizando el método de USP No. 21 como 15%-35% al cabo de una hora, 55%-75% al cabo de cuatro horas, y 75%-95% al cabo de ocho horas. Estas formulaciones eran, sin embargo, formulaciones para toma dos veces al día (b.i.d.).

Una serie de patentes han sido asignadas a Elan Corporation p.l.c. que implican formulaciones de pellets de Diltiazem de absorción controlada para administración oral en las cuales cada pellet tiene un núcleo que comprende Diltiazem o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un ácido orgánico especificado cubierto por una membrana exterior que permite la liberación de Diltiazem del medio acuoso de acuerdo con la United States Pharmacopoeia XX (Método de paleta) en medios tamponados a pH 1,5, pH 4,0 y pH 7,0. Estas son las patentes US nº 4.721.619; 4.891.230; 4.894.240; 4.917.899; 5.002.776; 5.219.621; 5.336.504; 5.364.620 y 5.616.345.

En la patente US nº 4.721.619, se encuentran las tasas de disolución de los pellets de los ejemplos en la columna 4, líneas 41-49 y la columna 5, líneas 5-12. Las formulaciones, sin embargo, son para 12 horas. Las formulaciones de la patente US nº 4.891.230 son también para administración cada 12 horas.

La patente US nº 4.894.240 pretende proporcionar formulaciones para administración una sola vez al día y especifica un patrón general de disolución en la columna 2, líneas 43-52 y un patrón de disolución más restringido en la columna 3, líneas 3-12. Las tasas de disolución se determinan de acuerdo con la United States Pharmacopoeia XXI en KCl 0,05M a pH 7,0 y a 100 rpm. Los ejemplos de la patente, sin embargo, proporcionan un patrón de disolución más limitado de acuerdo con la United States Pharmacopoeia XXI (Método de paleta) en la columna 7, líneas 30-34 y 47-51, en la columna 8, líneas 16-20, 32-36 y 49-53 y en la columna 8, línea 66-columna 9, línea 5. Ejemplos similares se proporcionan en las columnas 9, 10, 11 y 12. No se indica nada con respecto a formulaciones adecuadas como cronoterapéutica.

Las patentes US nº 4.917.899, 5.364.620 y 5.616.345 tienen la misma finalidad. Lo mismo puede decirse de las patentes de Elan restantes. Ninguna de estas patentes propone formulaciones adecuadas como cronoterapéuticas.

La patente US nº 5.529.790 pretende dar a conocer una preparación farmacéutica de liberación sostenida retardada en la cual un núcleo de fármaco soluble en agua está rodeado por una barrera de difusión hidratable que retarda la liberación del fármaco durante aproximadamente 2 a 10 horas. Si bien se proporcionaban patrones de disolución del Diltiazem hidrocloreuro de acuerdo con el método de disolución en cesto de la U.S.P. especificado, no se proporciona valor $C_{\max}$ alguno ni el momento de los niveles máximos en sangre. Las tasas de disolución del activo no son apropiadas para una cronoterapéutica adecuada (véanse también las patentes US nº 5.376.384 y 5.478.573).

Las patentes US nº 5.288.505 y 5.529.791 se refieren a formulaciones galénicas de liberación prolongada de Diltiazem o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo que comprenden perlas en las cuales el ingrediente activo se encuentra en asociación con un agente humectante, estando dichas perlas recubiertas por una membrana microporosa. El valor $C_{\max}$ de algunas formulaciones proporcionadas en las Patentes proporciona un $C_{\max}$ al cabo de aproximadamente 8-12 horas. En los casos en que la dosificación de las formulaciones de las patentes proporciona niveles máximos de Diltiazem en plasma sanguíneo ($C_{\max}$) de aproximadamente 145 ng/ml, el valor $C_{\max}$ se alcanza al cabo de o aproximadamente antes de 8 horas.

Los Solicitantes son conocedores también de una formulación comercializada bajo la marca comercial TiazacTM, una formulación de Diltiazem HCl para liberación prolongada durante 24 horas basada en las enseñanzas de las patentes US nº 5.529.791 y 5.288.505.

Después de la administración crónica de Tiazac (240 mg una sola vez al día), la concentración media pico de Diltiazem en plasma ($C_{\max}$) es 183 ng/ml (dosificación múltiple) que ocurría al cabo de aproximadamente 7 horas después de la administración de la dosis. TiazacTM proporciona una biodisponibilidad de aproximadamente 59% del Diltiazem total en las primeras 12 horas y 41% en las segundas 12 horas (al cabo de 12 horas, 59%; al cabo de 16 horas 77% y al cabo de 20 horas 90%).

En un artículo titulado Effect of Morning Versus Evening Dosing of Diltiazem on Myocardial Ischemia Detected by Ambulatory Electrocardiographic Monitoring in Chronic Stable Angio Pectoris, PRA KASH, C. Deedwanian *et al.*, The American Journal of Cardiology, Vol. 80, Aug. 15, 1997, p. 421-425, los autores comparan la dosificación a.m. y p.m. sin utilizar una forma de dosificación apropiada p.m.. El valor $T_{\max}$ se alcanza entre las 2 y seis horas en estado estacionario.

En el artículo The Influence of Time Administration on the Pharmacokinetics of a Once A Day Diltiazem Formulation: Morning Against Bedtime, Jean Thiffault *et al.*, Biopharmaceutics & Drug Disposition, Vol. 17, 107-115 (1996), la formulación de Diltiazem una sola vez al día administrada a las 22:00 horas durante siete días proporcionaba de acuerdo con el artículo "concentraciones significativamente mayores en plasma de Diltiazem en las primeras horas de la mañana cuando la incidencia de sucesos cardiovasculares es mayor". Las dosis de Diltiazem comprenden 240 mg tomados a las 10:00 de la noche (22:00 horas) y se alcanzaban concentraciones máximas ($C_{\max}$) de 120 ng/ml después de aproximadamente 6-8 horas de la dosificación. Lamentablemente, el sistema propuesto comprende sólo el periodo desde las 2:00 a.m. a las 8:00 a.m. Para ser una cronoterapéutica verdadera, el periodo de tiempo comprendido debe ser entre aproximadamente 6:00 a.m. y el mediodía. Además, esta formulación, cuando se administra por la noche conduce a una biodisponibilidad significativamente menor que si se administra por la mañana.

Por lo tanto un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar preparaciones de Diltiazem adecuadas para administración una sola vez al día en la tarde-noche a fin de proporcionar cantidades de dosificación eficaces de Diltiazem en sangre por la mañana, cuando la presión sanguínea comienza a aumentar desde los niveles bajos alcanzados durante el sueño, con el fin de ser adecuada como una preparación cronoterapéutica.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un método de administración de las preparaciones de Diltiazem adecuadas como una cronoterapéutica a fin de ser eficaces por la mañana, cuando el paciente tiene la necesidad máxima de la preparación de Diltiazem.

Otros objetivos resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir del sumario de la invención y la descripción detallada siguientes de las formas de realización de la misma.

Sumario de la invención

Se proporciona una preparación galénica de liberación controlada de Diltiazem farmacéuticamente aceptable que incluye las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, adecuada para dosificación vespertino-nocturna cada 24 horas, comprendiendo la preparación una pluralidad de microgránulos, comprendiendo cada microgránulo un núcleo central que contiene la forma de Diltiazem recubierta con una membrana microporosa, conteniendo el núcleo central desde aproximadamente 120 mg a aproximadamente 540 mg o más de la forma de Diltiazem asociada con excipientes y un agente humectante, comprendiendo la membrana que cubre el núcleo una membrana hinchable y difusible en agua que permite la hidratación del núcleo por los fluidos gas-trointestinales, comprendiendo la membrana los siguientes constituyentes: (i) por lo menos un polímero dispersable en agua o soluble en agua y (ii) por lo menos un copolímero acrílico insoluble en agua, ácidos y bases, hinchable y neutro, en donde la membrana comprende dicho polímero dispersable en agua o soluble en agua en una cantidad de 0,3-0,6% p/p de la preparación total y dicho copolímero neutro en una cantidad de 7-11% p/p de la preparación total, en donde el Diltiazem está adaptado para liberarse de

ES 2 325 826 T3

modo controlado después de la administración de la preparación a lo largo de un periodo de tiempo y que está adaptada para liberar el Diltiazem

(i) en un medio acuoso a las tasas siguientes medidas utilizando el método de la United States Pharmacopoeia n° XXIII a 100 rpm en 900 ml de agua:

(a) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% después de 2 horas;

(b) entre aproximadamente 7% y aproximadamente 35% después de 4 horas;

(c) entre aproximadamente 30% y aproximadamente 58% después de 8 horas;

(d) entre aproximadamente 55% y aproximadamente 80% después de 14 horas; y

(e) y superior a aproximadamente 75% después de 24 horas

y/o

(ii) en un medio tamponado que tiene un pH entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 6,5, a las tasas siguientes medidas utilizando el método de la United States Pharmacopoeia No. XXIII a 100 rpm en 900 ml del medio tamponado:

(a) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 25% después de aproximadamente 2 horas;

(b) entre aproximadamente 7% y aproximadamente 45% después de aproximadamente 4 horas;

(c) entre aproximadamente 30% y aproximadamente 68% después de aproximadamente 8 horas;

(d) superior a aproximadamente 75% después de aproximadamente 24 horas;

y adicionalmente en la que dicha composición administrable por vía oral que tiene dichas características de liberación *in vitro* da como resultado una composición que exhibe, cuando se administra a humanos

(i) una biodisponibilidad mayor cuando se administra por la noche en comparación con la administración por la mañana sin tomar alimento de acuerdo con las directrices o criterios de la FDA y

(ii) bioequivalencia cuando se administra por la mañana con y sin tomar alimento de acuerdo con las mismas directrices o criterios de la FDA; y

(iii) proporciona un C_{max} de Diltiazem en la sangre entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 15 horas después de la administración.

Los microgránulos o pellets pueden estar incluidos en una cápsula que se disuelve cuando se tragan para liberar los microgránulos o pellets. La preparación puede comprender también un comprimido en la cual los microgránulos se han comprimido para formar el comprimido.

Cuando se comprimen en forma de comprimido, se incluyen preferentemente perlas de placebo de cera (como son conocidos por los expertos en la materia) para absorber el choque impuesto a los microgránulos (núcleo y membrana) durante el proceso de producción de los comprimidos. Haciendo esto, la integridad de los microgránulos que contienen el principio activo Diltiazem se mantiene intacta y la tasa de liberación por la preparación no se ve afectada. El comprimido puede estar además provisto o no de recubrimiento. La preparación puede comprender también un recubrimiento de comprimido de liberación prolongada a partir de cuya preparación se libera el Diltiazem. A este respecto, el recubrimiento de liberación prolongada puede aplicarse a (pulverizarse sobre) cada comprimido.

La membrana microporosa debe comprender con adyuvantes adecuados, un polímero dispersable en agua o soluble en agua (tal como HPMC) y un polímero insoluble en agua, ácidos y bases de un polímero acrílico neutro tal como Eudragit NE30D (un copolímero neutro de éster etílico de ácido acrílico y éster metílico de ácido acrílico) que hidrata el microgránulo (con inclusión del núcleo).

A este respecto, la membrana microporosa preferida comprende Eudragit NE30D e hidroxipropilmetilcelulosa. Esta membrana hidratará el núcleo dentro de la membrana microporosa que, por ejemplo, puede contener Diltiazem rodeando un pellet neutro de azúcar. El Eudragit NE30D en la membrana se expande cuando el mismo encuentra el fluido gastrointestinal hasta más del 365% de su tamaño original (elongación). Esta expansibilidad de la membrana confiere a la misma la capacidad para hidratar la membrana y el núcleo. Se ha propuesto que el mecanismo de liberación consiste en que la membrana se hinchará al mismo tiempo que los fluidos penetran e hidratan el núcleo y disuelven el Diltiazem y el agente humectante. Este mecanismo está impulsado, según se cree, por el gradiente de concentración a través de la membrana (alta concentración en el interior y concentración baja en el exterior).

ES 2 325 826 T3

Cuando se combinan Eudragit RS y Eudragit RL para formar la membrana microporosa, la membrana puede expandirse sólo muy ligeramente antes de romperse o fracturarse. La razón es que Eudragit RS se expande mínimamente (aproximadamente un 6%) antes que el material de la membrana se rompa o se fracture cambiando su mecanismo de liberación desde el núcleo. Así pues, se cree que el mecanismo de liberación de esta membrana consiste en un “lavado” del Diltiazem a través de los poros creados cuando un plastificante incorporado en la membrana se libera en el fluido gastrointestinal. El Diltiazem que se encuentra en la superficie exterior del núcleo podría eliminarse por lavado del mismo a través de los poros de la membrana microporosa, a continuación el Diltiazem que se presenta a continuación en sí mismo a los fluidos después del “lavado” del Diltiazem superior (el más externo), y así sucesivamente.

Un ácido orgánico (tal como ácido adípico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y análogos) puede incorporarse en el núcleo. A este respecto, la presencia del ácido orgánico en el núcleo permite que el Diltiazem contenido en el núcleo se disuelva cuando la composición pasa a las regiones de pH más alto del tracto gastrointestinal del intestino, a cuyo pH el Diltiazem es mucho menos soluble.

Una de las membranas que pueden utilizarse (aunque no resulta preferida), es la combinación de Eudragit RS y Eudragit RL descrita en la patente US nº 4.721.619. (Véase columna 1, líneas 55-68 y columna 2, líneas 44-68). La patente '619 menciona también el uso de hidroxipropilmetilcelulosa como membrana soluble en agua. El mecanismo de liberación en este caso no es por hidratación del núcleo sino por “lavado” del Diltiazem a través de los poros creados en la membrana (por ejemplo cuando el plastificante contenido en la membrana se libera en el fluido gastrointestinal).

El Diltiazem puede estar presente en el núcleo en, por ejemplo, la forma de sal hidrócloruro, en cuyo caso puede no requerirse agente de disolución alguno en el núcleo.

Las preparaciones adecuadas tales como cápsulas de los microgránulos que constituyen el agente activo Diltiazem total presente, pueden comprender, en el núcleo, Diltiazem hidrócloruro entre aproximadamente 50% y aproximadamente 85% (% p/p de la preparación total (por ejemplo, aproximadamente 69% a aproximadamente 73%)), un agente humectante (tal como estearato de sacarosa) entre aproximadamente 2% y aproximadamente 25% (% p/p de la preparación total) (por ejemplo aproximadamente 7% a aproximadamente 8%) junto con adyuvantes adecuados en el núcleo, y en la membrana entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 2% de la preparación total de polímero soluble en agua y/o dispersable en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,6%), y entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% (% p/p de la preparación) de un copolímero neutro de éster etílico de ácido acrílico y éster metílico de ácido acrílico (tal como Eudragit NE30D) (por ejemplo, aproximadamente 7% a aproximadamente 11%).

Los microgránulos pueden comprimirse también en comprimidos utilizando excipientes adecuados. Los porcentajes pueden ser como los descritos anteriormente. Los comprimidos pueden producirse, como se ha expuesto anteriormente, utilizando los microgránulos con perlas de placebo de cera y comprimiendo la combinación en comprimidos en presencia de, por ejemplo, aceite vegetal hidrogenado, almidón-glicolato de sodio y dióxido de sílica que se han mezclado con los microgránulos y las perlas de placebo de cera antes de la producción de los comprimidos. Los comprimidos pueden posteriormente ser provistos o no de recubrimiento.

Las directrices de la FDA son las tituladas:

“GUIDANCE ORAL EXTENDED (CONTROLLED) RELEASE DOSAGE FORMS *IN VIVO* BIOEQUIVALENCE AND *IN VITRO* DISSOLUTION TESTING”, preparada conforme a 21 CFR 10,90(b)(9) by Shrikant V. Dighe, Ph.D., Director, Division of Bioequivalence Office of Generic Drugs de fecha 9/3/93 y concurrente con Roger L. Williams, M.D., Director, Office of Generic Drugs, Center for Drug Development Research de fecha 9/4/93 que se incorpora a la presente memoria como referencia; y

“GUIDANCE STATISTICAL PROCEDURES FOR BIOEQUIVALENCE STUDIES USING A STANDARD TWO-TREATMENT Crossover DESIGN” preparada de acuerdo con 21 CFR 10,90(b) (9) por Mei-Ling Chem. Ph.D., Division of Bioequivalence Review Branch II de fecha 6/12/92 y Rabindra Patnaik, Ph.D., Division of Bioequivalence Review Branch II de fecha 6/26/92, aprobada por Shrikant V. Dighe, Ph.D., Director, Division of Bioequivalence de fecha 6/29/92 y concurrente con Roger L. Williams, M.D., Director, Office of Generic Drugs de fecha 6/29/92 que se incorpora a la presente memoria como referencia.

En una pequeña proporción, dichos documentos “GUIDANCE” estipulan lo que se expone a continuación:

Análisis Farmacocinético de los Datos: el cálculo del área bajo la curva concentración en plasma-tiempo hasta la concentración cuantificable última (AUC_{0-1}) y hasta el infinito ($AUC_{0-\infty}$), C_{max} , y T_{max} debe realizarse de acuerdo con técnicas estándares.

Análisis Estadístico de los Datos Farmacocinéticos: los datos AUC y C_{max} transformados en logaritmos deben analizarse estadísticamente utilizando análisis de la varianza. Estos dos parámetros para el producto de test deben dar un resultado comprendido entre el 80 y el 125% del producto de referencia utilizando el intervalo de confianza de 90%. Véase también Division of Bioequivalence Guidance Statistical Procedures for Bioequivalence Studies Using a Standard Two-Treatment Crossover Design.

ES 2 325 826 T3

Análisis Estadístico de los Datos Farmacocinéticos:

los datos AUC y $C_{\max}$ transformados en logaritmos deben analizarse estadísticamente utilizando análisis de la varianza. Estos dos parámetros para el producto de test deben dar un resultado comprendido entre el 80 y el 125% del producto de referencia utilizando el intervalo de confianza de 90%. La fluctuación para el producto de test debe evaluarse para hacerla comparable con la correspondiente al producto de referencia. Para información adicional sobre análisis estadísticos, véase Division of Bioequivalence Guidance Statistical Procedures for Bioequivalence Studies Using a Standard Two-Treatment Crossover Design.

2. Estudios de Dosis Múltiples

Como mínimo, deben medirse los parámetros farmacocinéticos siguientes para la o las sustancias de interés en un estudio de bioequivalencia de dosis múltiples:

- Área bajo la curva concentración-tiempo en plasma/sangre desde el tiempo cero al tiempo τ en un intervalo de dosificación en estado estacionario ($AUC_{0-\tau}$), donde τ es el intervalo de dosificación.
- Concentración pico de fármaco ($C_{\max}$) y el tiempo hasta la concentración pico de fármaco ($T_{\max}$), obtenidos directamente a partir de los datos sin interpolación, después que se administra la última dosis.
- Concentraciones de fármaco al final de cada intervalo de dosificación durante el estado estacionario ($C_{\min}$).
- Concentración media de fármaco en el estado estacionario (C_{av}), donde $C_{av} = AUC_{0-\tau} / \tau$.
- Grado de fluctuación (CF) en estado estacionario, donde $DF = 100\% \times (C_{\max} - C_{\min}) / C_{av}$.

La evidencia del alcance del estado estacionario para los productos de prueba y de referencia debe presentarse en el informe del estudio de bioequivalencia.

B. Análisis Estadístico

Se recomiendan procedimientos paramétricos generales (normales-teóricos) de modelo lineal para el análisis de los datos farmacocinéticos derivados de estudios de bioequivalencia *in vivo*. Un análisis de varianza (ANOVA) debe realizarse sobre los parámetros farmacocinéticos AUC y $C_{\max}$ utilizando procedimientos de Modelos Generales Lineales (GLM) de SAS (4) o un programa equivalente. Deberían utilizarse valores estadísticos apropiados relacionados con el diseño del estudio de bioequivalencia. Por ejemplo, para un diseño convencional de estudio cruzado aleatorizado de dos tratamientos, dos periodos y dos secuencias (2 x 2), el modelo estadístico incluye en muchos casos factores que justifican las fuentes de variación siguientes:

- Secuencia (denominada ocasionalmente Grupo u Orden)
- Individuos, anidados en secuencias
- Periodo (o fase)
- Tratamiento (denominado ocasionalmente Fármaco o Formulación)

El efecto de secuencia debe examinarse utilizando la media cuadrática (individuo/secuencia) del ANOVA como término de error. Todos los restantes efectos principales deben examinarse contra el error residual (error cuadrático medio) del ANOVA. Debería utilizarse la expresión LSMEANS para calcular los valores medios de los mínimos cuadrados para los tratamientos. Debería utilizarse la expresión ESTIMATE en SAS para obtener estimaciones para las diferencias ajustadas entre los valores medios de tratamiento y el error estándar asociado con estas diferencias.

Las dos hipótesis monolaterales para el nivel de significación $\alpha = 0,05$ deben someterse a prueba para AUC y $C_{\max}$ por construcción del intervalo de confianza de 90% para la relación entre las medias aritméticas de test y de referencia.

III. Transformación logarítmica de los datos farmacocinéticos

a. Suposiciones estadísticas

Las suposiciones que subyacen en el ANOVA son (5):

- Aleatorización de las muestras
- Homogeneidad de las varianzas

3. Aditividad (linealidad) del modelo estadístico
4. Independencia y normalidad de los residuos

En los estudios de bioequivalencia, estas suposiciones pueden interpretarse como sigue:

1. Los individuos seleccionados para el estudio deben asignarse aleatoriamente a las secuencias del estudio.
2. Las varianzas asociadas con los dos tratamientos, así como entre los grupos de secuencia, deben ser iguales o por lo menos comparables.
3. Los efectos principales del modelo estadístico, tales como individuo, secuencia, periodo y efecto de tratamiento para un estudio cruzado estándar 2 x 2, deben ser aditivos. No debe existir interacción alguna entre estos efectos.
4. Los residuos del modelo deben distribuirse independiente y normalmente. Dicho de otro modo, los datos de los estudios de bioequivalencia deben tener una distribución normal.

Si no se cumplen estas suposiciones, deben realizarse pasos adicionales antes de la transformación de los datos con inclusión de ANOVA para mejorar el ajuste de las suposiciones o el uso de un test estadístico no paramétrico en lugar de ANOVA. No obstante, es conocido que la normalidad y las suposiciones de varianza constante en el modelo ANOVA son relativamente sólidas, es decir, que una desviación pequeña o moderada de una cualquiera (o las dos) de estas suposiciones no tendrá un efecto significativo sobre el resultado final.

B. Base para la Transformación Logarítmica

1. Base clínica

En una asamblea celebrada en septiembre de 1991, el Generic Drugs Advisory Committee (GDAC) llegó a la conclusión de que la comparación primaria de interés en un estudio de bioequivalencia era la relación más que la diferencia entre los datos paramétricos medios de las formulaciones de test y de referencia. Utilizando la transformación logarítmica, el modelo general estadístico lineal utilizado en el análisis de los datos de equivalencia permite deducciones sobre la diferencia entre los dos valores medios en la escala logarítmica, que pueden retransformarse luego en deducciones sobre la relación de los dos valores medios (valores medios aritméticos o medianas) en la escala original. La transformación logarítmica realiza por tanto la comparación general basada en la relación en lugar de la diferencia (6).

2. Base farmacocinética

Westlake (7,8) indicó que se propone un modelo multiplicativo para parámetros farmacocinéticos en estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia, es decir, AUC y $C_{\max}$ (pero no $T_{\max}$). Suponiendo que la eliminación del fármaco es de primer orden y tiene lugar únicamente desde el compartimiento central, se cumple la ecuación siguiente después de una ruta de administración extravascular:

$$\begin{aligned} \text{AUC}_{0-\infty} &= \text{FD}/\text{CL} \\ &= \text{FD}/(\text{VK}_e) \end{aligned}$$

donde F es la fracción absorbida, D es la dosis administrada, y FD es la cantidad de fármaco absorbida. CL es el aclaramiento de un individuo dado, que es el producto del volumen de distribución aparente (V) y la constante de tasa de eliminación (K_e).²

² Obsérvese que puede escribirse una ecuación más general para cualquier modelo multi-compartimental como $\text{AUC}_{0-\infty} = \text{FD}/(\text{V}_{\text{d}\beta}\lambda_z)$ donde $\text{V}_{\text{d}\beta}$ es el volumen de distribución relativo a la concentración de fármaco en plasma o sangre referido a la cantidad de fármaco en el cuerpo durante la fase exponencial terminal, y λ_z es la pendiente terminal de la curva concentración-tiempo.

El uso de AUC como medida de la cantidad de fármaco absorbido implica por tanto un término multiplicativo (CL) que podría considerarse como una función del individuo. Por esta razón, Westlake sostiene que el efecto del individuo no es aditivo si los datos se analizan en la escala de medida original.

La transformación logarítmica de los datos AUC introducirá el término CL (VK_e) en la ecuación de una manera aditiva:

$$\ln \text{AUC}_{0-\infty} = \ln F + \ln D - \ln V - \ln K_e$$

ES 2 325 826 T3

Se propusieron argumentos similares para $C_{\max}$. La ecuación siguiente se aplica para un fármaco que exhibe características monocompartimentales:

$$C_{\max} = (FD/V) e^{-K_e \times T_{\max}}$$

donde nuevamente F, D y V se introducen en el modelo de manera multiplicativa. Sin embargo, después de transformación logarítmica, la ecuación se convierte en

$$\ln C_{\max} = \ln F + \ln D - \ln V - K_e T_{\max}$$

La transformación logarítmica de los datos $C_{\max}$ da también como resultado el tratamiento aditivo del término V.

3. Base estadística

La transformación logarítmica de los datos de los estudios de bioequivalencia, puede utilizarse para soslayar el uso de estimaciones del valor medio del producto de referencia para computación del intervalo de confianza para la relación de valores medios del producto. Esto constituye una ventaja para los casos en los que no está bien definida una estimación por mínimos cuadrados para la media del producto de referencia. Los métodos paramétricos estándares son inadecuados para obtener deducciones sobre la relación de dos valores medios, aunque de hecho existen algunos métodos válidos (9). La transformación logarítmica cambia el problema en uno de obtener deducciones sobre la diferencia (en escala logarítmica) de dos valores medios, para la cual son perfectamente adecuados los métodos estándares.

Muchos datos biológicos corresponden más estrictamente a una distribución logarítmica-normal que a una distribución normal. Los datos de concentración en plasma que incluyen los parámetros derivados AUC y $C_{\max}$ tienden a estar sesgados, y sus varianzas tienden a aumentar con los valores medios. La transformación logarítmica remediará probablemente esta situación y hará que las varianzas resulten independientes de la media. Además, las distribuciones de frecuencia sesgadas a la izquierda (con una cola larga a la derecha) se hacen en muchos casos más simétricas por transformación logarítmica.

Este argumento es realmente menos persuasivo que el argumento basado en la aditividad del modelo estadístico, dado que el mismo se basa en gran parte en la distribución interindividuos de los valores AUC y $C_{\max}$. Para estudios cruzados, es en gran parte la distribución interindividual de los valores lo que determina la validez y eficiencia de los métodos de análisis paramétricos estándar.

A pesar de los argumentos concernientes al efecto de la transformación logarítmica sobre la normalidad de los datos de bioequivalencia, la división de Bioequivalence reconoce que el tamaño limitado de la muestra (20-30 individuos) en un estudio de bioequivalencia no permite una determinación fiable de la distribución subyacente normal de los datos ajustada con o sin transformación logarítmica.

C. Procedimientos Generales

Sobre la base de los argumentos de la sección anterior, la Division of Bioequivalence recomienda que los parámetros farmacocinéticos AUC y $C_{\max}$ se transformen logarítmicamente. Las compañías no se ven incentivadas a someter a prueba con respecto a la normalidad de la distribución de los datos después de la transformación logarítmica, ni utilizarían la normalidad de la distribución de los datos como justificación para la realización del análisis estadístico en la escala original. La robustez de un estudio equilibrado de la falta de normalidad de los datos más el uso de transformación logarítmica será adecuada en la mayoría de los casos.

Si una compañía cree que los datos de un estudio particular de bioequivalencia deben analizarse estadísticamente en la escala original en lugar de la escala logarítmica, justificación basada en razonamientos científicos sólidos, así como en los métodos estadísticos que se deben utilizar, debe ser sometidos a y revisados por la Division of Bioequivalence.

Así, de acuerdo con otro aspecto de la invención, los resultados de bioestudios que utilizan una formulación de acuerdo con una forma de realización de la invención demuestran claramente que cuando se administran en momentos diferentes (dosificación P.M. o A.M.) y en diferentes condiciones (con y sin alimento) aunque aquéllas alcanzan su biodisponibilidad máxima para el mismo $T_{\max}$, cuando la formulación se administra por la noche (sin alimento) se alcanza una biodisponibilidad mayor (por ejemplo una biodisponibilidad significativamente mayor que excede de 25% ($C_{\max}$) que cuando se administra por la mañana sin alimento (de acuerdo con las directrices de la FDA) y la bioequivalencia cuando se administra con o sin alimento por la mañana de acuerdo con las directrices de la FDA.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de una hipertensión y/o angina de un paciente, que comprende la administración de una preparación de Diltiazem descrita anteriormente, al paciente en la tarde-noche por ejemplo aproximadamente a las 7:00- aproximadamente 11:00 p.m. para el tratamiento eficaz de la hipertensión y/o angina del paciente a la mañana siguiente, por ejemplo entre aproximadamente las 6:00 a.m. y aproximadamente al mediodía.

De acuerdo con otra forma de realización de la invención, se proporciona un método de tratamiento de la hipertensión y/o angina de un paciente que comprende la administración de una preparación que exhibe una mayor biodisponibilidad (que excede, por ejemplo, de un 25%) cuando se administra por la noche en comparación con la administración por la mañana sin alimento de acuerdo con las directrices o criterios de la FDA y bioequivalencia cuando se administra con alimento (por ejemplo, después de haber tomado un desayuno estandarizado por la FDA) y sin alimento de acuerdo con las mismas directrices o criterios de la FDA. Se este modo, se proporciona una preparación de Diltiazem de 24 horas en la cual el valor $C_{\max}$ de Diltiazem en la sangre se alcanza desde aproximadamente 10-15 horas después de la administración de una sola dosis a un paciente o aproximadamente 9-15 horas después de la administración de dosis múltiples a lo largo de un número de días y exhibe el patrón de disolución descrito anteriormente determinado de acuerdo con USP 23, página 1791, utilizando el Aparato 1. El Aparato 1 se describe como constituido de lo siguiente:

un recipiente provisto de tapa realizado en vidrio u otro material inerte transparente¹; un motor, un árbol de impulsión metálico; y un cesto cilíndrico. El recipiente está sumergido parcialmente en un baño de agua adecuado de cualquier tamaño conveniente que permite mantener la temperatura dentro del recipiente a $37 \pm 0,5^\circ$ durante el test y mantener el fluido del baño en movimiento constante y uniforme. Ninguna parte del ensamblaje, con inclusión del ambiente en el cual está situado el ensamblaje, aporta un movimiento significativo, agitación o vibración más allá de lo debido al elemento agitador que gira suavemente. Resulta preferido un aparato que permite la observación de la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. El recipiente es cilíndrico, con un fondo semiesférico. El mismo presenta una altura de 160 a 175 mm, siendo su diámetro interior 98 a 106 mm, y su capacidad nominal 1000 ml. Sus lados están embreadados en la parte superior. Puede utilizarse una tapa ajustada para retardar la evaporación.² El árbol está dispuesto de tal manera que su eje no está separado en ningún punto más de 2 mm respecto al eje vertical del recipiente, y gira suavemente y sin bamboleo significativo. Se utiliza un dispositivo de regulación de la velocidad que permite que la velocidad de rotación del árbol se seleccione y se mantenga a la tasa especificada en la monografía individual, dentro de $\pm 4\%$.

¹ Los materiales no deben absorber, reaccionar, o interferir con la muestra sometida a prueba.

² Si se utiliza una tapa, la misma proporciona aberturas suficientes para permitir la inserción fácil y rápida del termómetro y la retirada de los especímenes (tomado de USP 23).

Los componentes del árbol y el cesto del elemento de agitación están realizados en acero inoxidable, tipo 316 o equivalente, de acuerdo con las especificaciones representadas en la Figura 1. A no ser que se especifique otra cosa en la monografía individual, se utilizará tela de malla 40. Puede utilizarse un cesto que presenta un recubrimiento de oro de 0,0001 pulgadas ($2,5 \mu\text{m}$).

La unidad de dosificación se coloca en un cesto seco al comienzo de cada test. La distancia entre el fondo interior del recipiente y el cesto se mantiene a 25 ± 2 mm durante el test.

El agente humectante puede seleccionarse de entre:

azúcares;

sacarosa, manitol, sorbitol;

lecitinas;

ésteres de ácidos grasos C_{12} a C_{20} de sacarosa, comercializados bajo el nombre de sucroésteres (Gattefosse, Francia) o bajo el nombre de croésteres (Croda, Reino Unido) tales como estearato de sacarosa existente en el mercado bajo el nombre comercial de Crodesta;

ésteres de xilosa o xilitas;

glicéridos polioxietilénicos;

ésteres de ácidos grasos y polioxietileno (Brijs, Renex y Emulgines, Henkel, RFA);

ésteres de ácidos grasos de sorbitán (Span, Atlas, EE.UU.);

poliglicidos-glicéridos y poliglicidos-alcohol-ésteres (Gelucires, Gattefosse, Francia)

sales metálicas tales como NaCl o laurilsulfato de sodio.

La membrana microporosa puede estar realizada en cualquier material o combinación de materiales adecuado(a) conocido(a) en la técnica. En los casos en que el agente humectante está en asociación con el Diltiazem en el núcleo y no está mezclado con el mismo, la membrana microporosa puede comprender un polímero o copolímero soluble en agua o dispersable en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa y un polímero insoluble en agua, ácidos y bases, tales como un copolímero neutro de éster etílico de ácido acrílico y éster metílico de ácido acrílico, tal como Eudragit NE30D. Esto hace posible que la perla se hidrate por la introducción de fluidos intestinales en la perla, hidratando

ésta y mezclando por tanto el Diltiazem y el agente humectante. La membrana propiamente dicha, debido al paso de los fluidos a través de la misma, se hinchará. Esta membrana actúa de modo distinto que las membranas que no se hinchan. Estas otras membranas no hidratables o hinchables pueden estar realizadas, por ejemplo, en polímeros o copolímeros solubles en agua o dispersables en agua y un polímero insoluble en agua, ácidos y bases tal como Eudragit RS que se hincha menos fácilmente (debido al contenido reducido de grupos amonio cuaternario) y son sólo ligeramente permeables a los ingredientes activos. Esta membrana es óptimamente adecuada para recubrimiento de los núcleos de Diltiazem mezclados con un agente humectante o ácido orgánico.

Entre los materiales que pueden utilizarse para fabricar las membranas microporosas, se pueden mencionar particularmente poliacrilatos y polimetacrilatos del tipo Eudragit, etil-celulosas tales como los productos Ethocel de Dow EE.UU.A. y Aquacoat de FMC EE.UU.A., hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Adicionalmente, pueden incorporarse en caso requerido en la formulación adyuvantes tales como agentes plastificantes (plastificadores), pigmentos, cargas, lubricantes y agentes antiespumantes. Por ejemplo, pueden utilizarse talco y/o estearato de magnesio como lubricante, sebacato de dibutilo como plastificante, dióxido de titanio como pigmento, Tween 80 como emulsionante y aceite de silicona como agente antiespumante.

La cantidad de la membrana microporosa se ajusta para proporcionar las características de liberación prolongada descritas.

Así pues, las formas de realización de la invención tienen mayor biodisponibilidad (mayor AUC y C_{max} al mismo tiempo T) cuando se administran por la noche que cuando se administran por la mañana sin alimento de acuerdo con las directrices de la FDA expuestas anteriormente y son bioequivalentes cuando se administran por la mañana con alimento a la formulación administrada por la mañana sin alimento de acuerdo con la orientación de la FDA.

Descripción detallada de las formas de realización

La invención se ilustrará a continuación haciendo referencia a los ejemplos siguientes y haciendo referencia a las figuras siguientes:

Figura 1: es un gráfico que ilustra la Concentración de Diltiazem (ng/ml) en la sangre después de un periodo especificado tras una dosis simple de una preparación de cápsulas de Diltiazem de 300 mg producida de acuerdo con una forma de realización de la invención.

Figura 2: es un gráfico que ilustra la Concentración de Diltiazem (ng/ml) en la sangre después de un periodo de 24 horas después de administrar dosis múltiples de las mismas cápsulas de Diltiazem de 300 mg a las que se hace referencia con respecto a la Figura 1 pero a lo largo de varios días.

Figura 3: es un gráfico que ilustra los perfiles de disolución generados de acuerdo con USP 23 utilizando el Aparato 1 (cestos) a 100 r.p.m. en 900 ml de agua para preparaciones de cápsulas producidas de acuerdo con las formas de realización de la invención (120 mg, 180 mg, 240 mg y 300 mg de principio activo Diltiazem).

Figura 4: ilustra el perfil de disolución de una preparación de una cápsula de 120 mg de Diltiazem HCl en agua de acuerdo con USP 23 (Aparato 1-cestos) de acuerdo con una forma de realización de la invención.

Figura 5: ilustra el perfil de disolución de una preparación de cápsulas de 120 mg de Diltiazem HCl en fluido gástrico de acuerdo con USP 23 (Aparato 1-cestos) de acuerdo con una forma de realización de la invención.

Figura 6: ilustra el perfil de disolución de una preparación de cápsulas de 120 mg de Diltiazem HCl en fluido intestinal de acuerdo con USP 23 (Aparato 1-cestos) de acuerdo con una forma de realización de la invención.

Figura 7: es una comparación gráfica de las concentraciones de nivel en sangre de una preparación (240 mg) producida de acuerdo con una forma de realización de la invención y Dilacor (240 mg), una dosificación de liberación prolongada de 24 horas de Diltiazem.

Figura 8: es una comparación gráfica de las concentraciones de nivel en sangre de una preparación (240 mg) producida de acuerdo con una forma de realización de la invención y Tiazac (240 mg), una forma de dosificación de liberación prolongada oral de 24 horas de Diltiazem.

Figura 9: se ilustra gráficamente la Concentración Media de Diltiazem cuando se proporciona la administración de la misma forma de dosificación, al anochecer (P.M.), por la mañana (A.M.) con alimento y por la mañana en ayunas (sin alimento) por 29 personas.

Figura 10: ilustra gráficamente la Concentración Media de Diltiazem cuando la forma de dosificación es una cápsula abierta espolvoreada en compota de manzana y tragada, y la forma de dosificación es ingerida intacta por 30 personas.

ES 2 325 826 T3

Las preparaciones se produjeron de acuerdo con los porcentajes y constituyentes indicados a continuación:

Componente	% p/p
(1) Hidrocloruro de Diltiazem	69-73
(2) Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	8-9,5
(3) Povidona K30	1-2
(4) Estearato de sacarosa (Crodesta F150)	7-8
(5) Estearato de magnesio NF	0,5-2,5
(6) Talco, USP	0,5-5,0
(7) Dióxido de titanio (USP)	0,15-0,3
(8) Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	0,3-0,6
(9) Polisorbato 80 (Tween)	0,01-0,025
(10) Simeticone C, emulsión USP (seca al 30%)	0,01-0,015
(11) Eudragit NE30D (seca al 30%)	7-11
(12) Agua purificada USP	0

Se produjeron dos ejemplos de las preparaciones que contenían los porcentajes anteriores como concentraciones de 120 mg y 180 mg de Diltiazem (como la sal HCl) en forma de cápsula.

<u>Ejemplo 2</u>	<u>Ejemplo 3</u>
Concentración	Concentración
Cápsula de 120 mg	Cápsula de 180 mg
(1) 120,00	(1) 180,00
(2) 13,63-16,18	(2) 20,44-24,27
(3) 1,7-3,41	(3) 2,56-5,11
(4) 11,92-13,63	(4) 17,88-20,44
(5) 0,852-4,26	(5) 1,278-6,388
(6) 0,852-8,52	(6) 1,278 -12,78
(7) 0,256-0,511	(7) 0,383-0,767
(8) 0,511-1,02	(8) 0,7665-1,533
(9) 0,0170 -0,0426	(9) 0,0256 -0,0639
(10) 0,017-0,0256	(10) 0,0255-0,383
(11) 11,92-18,74	(11) 17,886-28,106
(12) 0	(12) 0

Se produjeron asimismo preparaciones de 240 mg, 300 mg, 360 mg y 420 mg de concentración en forma de cápsulas de Diltiazem (como la sal HCl), que tenían los mismos porcentajes. Éstas proporcionan los patrones de liberación que se presentan en la Figura 3. Los perfiles de disolución de todas las concentraciones se generaron a partir de biolotes de cápsulas utilizando el Aparato 1 (cestos) a 100 RPM en 900 ml de agua de acuerdo con USP 23.

Se disuelve menos del 20% de la formulación después de aproximadamente cuatro horas (por ejemplo entre aproximadamente 16%-21%) con menos de aproximadamente 10% disuelto en las dos primeras horas (por ejemplo entre aproximadamente 4% y aproximadamente 8%). Se libera menos de aproximadamente 50% después de 8 horas (por ejemplo entre aproximadamente 44% y 52%). Se libera menos de aproximadamente 73% al cabo de 14 horas (por ejemplo 69%-76%). Preferentemente se libera más de aproximadamente 85% después de 24 horas.

ES 2 325 826 T3

Específicamente, las muestras de cápsulas de 120 mg de Diltiazem HCl (producidas de acuerdo con la forma de realización de la invención) presentaban el perfil de disolución siguiente:

Porcentaje Disuelto-Tiempo Transcurrido

	2h (%)	4h (%)	8h (%)	14h (%)	24h (%)
	5 8	19 19	49 49	72 72	88 88
	4 5	16 14	32 44	76 69	93 86
	5 6	18 16	50 49	72 73	88 90
	7 6	21 17	54 48	76 72	92 87
	5 8	17 19	51 50	74 74	92 91
	6 7	18 19	52 52	74 75	90 92
Media (%) RSD	6 21,3	18 10,5	50 5,1	73 2,7	90 2,6

Las muestras de cápsulas de 180 mg de Diltiazem HCl (realizadas de acuerdo con una forma de realización de la invención) presentaban los perfiles de disolución siguientes:

Porcentaje Disuelto-Tiempo Transcurrido

Tiempo transcurrido	2h (%)	4h (%)	8h (%)	14h (%)	24h (%)
	8 7	21 20	52 52	76 73	91 89
	6 7	19 20	52 51	76 73	93 90
	5 6	16 18	48 50	72 72	89 90
	6 7	19 18	52 49	76 72	98 88
	7 7	20 19	51 51	73 74	91 91
	8 7	20 21	51 51	74 73	92 91
Media (%) RSD	7 12.8	19 7.4	51 2.5	74 2.1	91 1.7

Las muestras de cápsulas de 240 mg de Diltiazem HCl (realizadas de acuerdo con una forma de realización de la invención) presentaban los perfiles de disolución siguientes:

Porcentaje Disuelto-Tiempo Transcurrido

	2h (%)	4h (%)	8h (%)	14h (%)	24h (%)
	6 4	19 16	46 48	73 71	86 86
	6 5	18 15	48 45	70 68	85 84
	5 5	18 17	49 49	71 72	86 88
	4 7	16 18	46 48	68 71	83 87
	6 4	18 15	49 50	70 68	84 84
	6 6	18 17	48 48	70 71	85 86
Media (%) (%) RSD	5 18,5	17 7,7	48 2,9	70 2,3	85 1,7

ES 2 325 826 T3

Las muestras de cápsulas de Diltiazem HCl de 300 mg (realizadas de acuerdo con una forma de realización de la invención) presentaban el perfil de disolución siguiente:

Porcentaje Disuelto-Tiempo Transcurrido

	2h (%)		4h (%)		8h (%)		14h (%)		24h (%)	
	3	4	16	16	46	45	68	67	83	83
	6	5	17	16	49	45	73	67	90	83
	6	5	16	16	46	46	69	68	84	84
	5	5	16	16	46	46	69	69	83	87
	6	4	17	15	46	45	68	68	82	86
	5	5	17	17	46	47	69	70	84	87
Media (%) RSD	5		16		46		69		85	
	13,2		3,8		2,4		2,3		2,8	

Además, se obtuvieron los perfiles de disolución siguientes para las muestras de cápsulas de Diltiazem HCl de 120 mg:

Medio: Agua

Hora	Cápsulas de Diltiazem HCl, % disuelto (valor medio de 12 cápsulas)	Intervalo [%]	RSD
2	6	4-8	17,6
4	18	14-21	9,8
8	50	44-54	5,1
14	73	69-76	2,8
24	90	86-93	2,5

Medio: Fluido Gástrico

Hora	Cápsulas de Diltiazem HCl, % disuelto (valor medio de 12 cápsulas)	Intervalo [%]	RSD
2	5	3-6	18,8
4	16	14-18	9,0
8	49	47-52	3,5
14	73	71-75	1,8
24	87	85-89	1,5

Medio: Fluido Intestinal

Hora	Cápsulas de Diltiazem HCl, % disuelto (valor medio de 12 cápsulas)	Intervalo [%]	RSD
2	5	3-7	26,0
4	17	14-20	12,0
8	43	40-47	6,1
14	64	53-69	8,1
24	78	65-85	8,1

ES 2 325 826 T3

Se determinaron otros perfiles de disolución de las formas de realización de la invención.

Medio-agua USP

Aparato: USP #1 (cestas) a 100 rpm

Diltiazem, cápsulas de 120 mg

TIEMPO [h]	2	4	8	14	24
Recipiente 1	5%	19	49	72	88
Recipiente 2	4	16	52	76	93
Recipiente 3	5	18	50	72	88
Recipiente 4	7	21	54	76	92
Recipiente 5	5	17	51	74	92
Recipiente 6	6	18	52	74	90
Recipiente 7	8	19	49	72	88
Recipiente 8		14	44	69	86
Recipiente 9		16	49	73	90
Recipiente 10	6	17	48	72	87
Recipiente 11	8	19	50	74	91
Recipiente 12	7	19	52	75	92
MEDIA	6%	18	50	73	90
SD	1,3	1,9	2,6	2,0	2,3
RSD	21,3	10,5	5,1	2,7	2,6
INTERVALO	4-8	14-21	44-54	69-76	86-93

Medio-Gástrico

Aparato: USP #1 (cestas) a 100 rpm

Diltiazem, cápsulas de 120 mg

TIEMPO [h]	2	4	8	14	24
recipiente 1	3	14	51	74	88
recipiente 2	6	17	48	72	85
recipiente 3	5	17	49	72	85
recipiente 4	5	15	48	72	87
recipiente 5	4		47	71	86
recipiente 6	6	18	50	72	86
recipiente 7		15	49	73	88
recipiente 8	4	14	48	71	86
recipiente 9	5	17	51	74	88
recipiente 10	6	18	52	74	88
recipiente 11	6	18		75	89
recipiente 12	5	17	50	73	87
MEDIA	5	16	49	73	87
SD	0,9	1,5	1,7	1,3	1,3
RSD	19,0	9,0	3,5	1,8	1,5
INTERVALO	3-6	14-18	47-52	71-75	85-89

ES 2 325 826 T3

Medio-Intestinal

Aparato: USP #1 (cestos) a 100 rpm

Diltiazem, cápsulas de 120 mg

TIEMPO [h]	2	4	8	14	24
recipiente 1	7	19	45	67	81
recipiente 2	4	14	40	64	79
recipiente 3	7	20	47	69	83
recipiente 4	5	19	46	68	83
recipiente 5		17	41	58	69
recipiente 6		17	45	69	83
recipiente 7	4	17	40	53	65
recipiente 8	5	17	42	65	78
recipiente 9	5			58	73
recipiente 10	5	17	47	68	85
recipiente 11	4	15	44	64	81
recipiente 12	4	15	43	64	81
MEDIA	5	17	43	64	78
SD	1,2	2,0	2,7	5,2	6,4
RSD	25,9	13,0	6,1	8,1	8,1
INTERVALO	3-7	14-20	40-47	53-69	65-85

Resumidamente, las dosificaciones en los Ejemplos 1 (120 mg), y 2 (180 mg), las dosificaciones de 240 mg, 300 mg, 360 mg y 420 mg se prepararon mezclando los ingredientes del núcleo (perla) (Diltiazem, celulosa microcristalina, povidona, estearato de sacarosa) por introducción de los componentes en un mezclador planetario y granulación de los mismos y mezcla con agua purificada. La masa plástica se extruyó luego para proporcionar un producto extruido. El producto extruido se esferonizó a continuación para producir esferas de Diltiazem en mezcla con el agente humectante. Las esferas (núcleos) se secaron en un horno y se tamizaron para dar núcleos o perlas del tamaño apropiado.

La membrana se preparó por mezcla de la hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, talco, estearato de magnesio, Polisorbato 80 y emulsión de Simeticona C, y se combinó después de ello con el Eudragit NE30D y agua. Los núcleos esferonizados se recubrieron con el espesor apropiado de membrana por pulverización de los núcleos y recubrimiento de los mismos. De este modo los núcleos (perlas) se recubrieron con la suspensión de recubrimiento para producir los microgránulos o pellets. Los microgránulos o pellets se secaron finalmente.

Con mayor detalle, el proceso combina Diltiazem hidrocloreuro USP, celulosa microcristalina NF (Avicel PH 101), Povidona K30 USP y Estearato de Sacarosa (Crodesta F160) como sigue:

Los ingredientes siguientes se tamizaron a través de un tamiz de 1,9 mm y se añadieron a un bol de mezclador:

Diltiazem

Avicel PH 101

Povidona K30.

Para eliminar los aglomerados grandes, el Crodesta, 7,98 kg, se tamizó a través de un tamiz de 1,0-1,2 mm y se añadió al mismo bol mezclador. Los artículos se mezclaron luego en un mezclador AMF a 50 rpm. Se dejó aparte 1 kg de la mezcla seca anterior para utilizarlo como polvo de espolvoreo (Diltiazem Dusting Powder). Se siguió mezclando el resto de la mezcla a 50 rpm hasta que se granuló adecuadamente. El material granulado se cargó luego en la tolva de un extrusor (tal como EXDCS100 o EXDS60). El granulado se extruyó y, sin romper el producto extruido, se recogió éste. El producto extruido se esferonizó a continuación en los núcleos (perlas) del tamaño deseado y se espolvoreó en caso deseado con el Diltiazem Dusting Powder reservado. Las perlas se secaron luego por extensión de las mismas en bandejas y secado en un horno ajustado a aproximadamente 57°C. La temperatura de secado estaba comprendida entre 55-60°C durante aproximadamente 12 horas (del orden de 12-16 horas). Los núcleos (perlas) secos se tamizaron para recoger los que tenían un tamaño apropiado (0,7-1,4 mm).

ES 2 325 826 T3

Se produjo una suspensión de recubrimiento de Eudragit NE30D e hidroxipropilmetilcelulosa. Se combinaron los ingredientes siguientes:

Estearato de Magnesio, NF

Talco USP

Dióxido de Titanio, USP

Hidroxipropilmetilcelulosa, 2910 USP (Pharmacoat 606)

Polisorbato 80, NF (Tween 80)

Simeticona C, Emulsión USP

y agua pura en un Mezclador Silverson. Se mezcló inicialmente agua con Polisorbato 80 y con la Simeticona. Se añadió luego la HPMC, a continuación el dióxido de titanio, posteriormente el talco y por último el estearato de magnesio. La mezcla se almacenó durante 2 horas. El Eudragit NE30D se tamizó a través de un tamiz de 0,310 mm y se añadió a la mezcla.

Se recubrieron a continuación las perlas con la suspensión utilizando un Aerocoater™ y pulverizando las perlas (que se habían precalentado a 26°C) con la suspensión de recubrimiento hasta alcanzar el espesor deseado (aproximadamente 0,05 mm). Las perlas se secaron luego extendiéndolas en bandejas y secándolas a 40-45°C durante 10-12 horas.

Las cápsulas de 300 mg de Diltiazem HCl preparadas de acuerdo con una forma de realización de la invención se sometieron a prueba en un estudio monodosis para determinar su biodisponibilidad, sus valores C_{max} y T_{max} , su tasa y magnitud de absorción. Se llevó a cabo toma de muestras de sangre para análisis del contenido de fármaco al cabo de 0,0 (prefármaco), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 24, 30, 36, 42 y 48 horas después de la administración del fármaco. Se realizaron monitorización de los signos vitales y ECG de 12 derivaciones al cabo de 0 (prefármaco) 2, 6, 8 y 12 horas después de la administración del fármaco. A partir del estudio del plasma se determinó lo siguiente:

Parámetros farmacocinéticos medios para el Diltiazem en plasma

(n = 41)	
Parámetro	1 x 300 mg Media (%CV)
AUC (0-t)(ng.hr/mL)	2703,83 (36,26)
AUC (0-inf.)(ng.hr/mL)	2786,95 (36,39)
C_{max} (ng/mL)	146,33 (38,43)
T_{max} (horas)	13,17 (14,79)
$t_{1/2}$ (horas)	6,96 (17,56)
$Ke1$ (hora ⁻¹)	0,102 (15,983)

ES 2 325 826 T3

Concentraciones de Diltiazem en plasma medias

(n = 41)	
Tiempo de la muestra (horas)	1 x 300 mg
0,00	0,00 ± 0,00
1,00	0,76 ± 2,20
2,00	4,92 ± 3,87
3,00	10,97 ± 5,92
4,00	20,01 ± 10,77
5,00	33,46 ± 18,39
6,00	70,21 ± 37,03
8,00	95,43 ± 41,50
10,00	110,16 ± 47,43
12,00	132,84 ± 52,04
14,00	139,54 ± 55,11
16,00	126,35 ± 50,23
18,00	105,74 ± 40,86
24,00	62,84 ± 24,20
30,00	43,92 ± 16,94
36,00	25,67 ± 11,46
42,00	13,40 ± 7,37
48,00	7,50 ± 4,46

Parámetros farmacocinéticos medios para el Diltiazem en plasma

(n = 36)	
Parámetro	Media geométrica Media aritmética (C.V.) 1 x 300 mg
AUC (0-t horas)(ng.hr/mL)	2682,87 2872,06 (38,44)
AUC (0-x)(ng.hr/mL)	1955,92 2075,00 (35,63)
AUC (0-infinito)(ng.hr/mL)	2847,57 3055,19 (39,05)
C _{max} (ng/mL)	134,96 144,00 (37,17)
T _{max} (horas)**	13,00 (2,92)
t _{1/2} (horas)*	8,69 (22,85)
K _{el} (hora-1)*	0,084 (22,860)
* éstas son medias aritméticas (CV%). ** ésta es media (S.D.).	

Haciendo referencia a las Figuras 1 y 2, resulta evidente que la preparación de cápsulas de 300 mg fabricadas de acuerdo con una forma de realización de la invención proporciona los niveles en sangre apropiados de Diltiazem en el momento apropiado que son adecuados para la administración como agente cronoterapéutico-administrándose en la tarde-noche a fin de proporcionar concentraciones eficaces de Diltiazem a la mañana siguiente. Esta idoneidad se ilustra haciendo referencia a las Figuras 7 y 8. En la Figura 7, la preparación de 240 mg de Diltiazem producida de acuerdo con la forma de realización de la invención proporciona niveles elevados en sangre que son eficaces durante toda la mañana para tratamiento eficaz del paciente con Diltiazem. En cambio, la formulación de Dilacor (administrada en la tarde-noche o a la mañana siguiente) no protege al paciente desde las 6:00 a.m. mediodía, el periodo más peligroso.

Lo mismo puede decirse en el caso de la Figura 8. El fármaco Tiazac administrado por la mañana, no proporciona protección. Adicionalmente, se alcanzan concentraciones pico en plasma para Tiazac al cabo de aproximadamente 7 horas de la administración de la dosis.

Se emprendió un estudio monodosis de 3 vías utilizando la misma formulación (cápsulas de 420 mg) administrada por la tarde-noche (10:00 P.M.) sin alimento, en la dosificación y por la mañana (A.M.), con y sin alimento.

Estudio Monodosis de 3 Vías

- A: Formulación de Acuerdo con la forma de realización de la Invención-Ayunas (dosificación AM)
- B: Formulación de Acuerdo con la forma de realización de la Invención-Alimentado (dosificación AM).
- C: Formulación de Acuerdo con la forma de realización de la Invención-(dosificación PM) N = 29.

Se descubrieron los resultados ilustrados en las figuras 9A y la Figura 9B, cuyos valores medios se ilustran gráficamente en la Figura 9.

Se realizó un estudio monodosis de dos vías en ayunas utilizando la misma formulación (cápsula de 420 mg) administrada de las maneras siguientes-cápsula intacta y cápsula abierta y espolvoreada sobre compota de manzana ingerida.

Estudio monodosis de 2 Vías en Ayunas

- A: Formulación de acuerdo con la forma de realización de la Invención-Cápsula Abierta Espolvoreada sobre Compota de Manzana
- B: Formulación de Acuerdo con la forma de realización de la Invención-Cápsula Intacta N = 30 (DATOS FINALES)

Se encontraron los resultados que se ilustran en las Figuras 10A, 10B y 10C, cuyos valores medios se ilustran gráficamente en la Figura 10.

Las preparaciones de acuerdo con las formas de realización pueden fabricarse también de forma de comprimidos. Los comprimidos pueden producirse como comprimidos sometidos a compresión en las concentraciones deseadas (por ejemplo 120 mg-540 mg o más de Diltiazem) que incorporan los microgránulos. Los comprimidos pueden incluso ranurarse para permitir división en dosis menores.

Los comprimidos pueden prepararse como se expone a continuación utilizando los microgránulos o pellets, perlas de placebo y aceite vegetal hidrogenado, almidón-glicolato de sodio y dióxido de silicón como se expone a continuación:

Los microgránulos de Diltiazem pueden ser los siguientes:

- Estearato de Magnesio
- Talco
- Dióxido de Titanio
- Hidroxipropilmetilcelulosa 2910
- Polisorbato 80
- Emulsión de Simeticona

ES 2 325 826 T3

Eudragit NE30D

Diltiazem Hidrocloruro

5 Celulosa Microcristalina

Povidona K30

Estearato de Sacarosa

10 Agua purificada

Las perlas de placebo de cera pueden ser las siguientes:

15 Cera Microcristalina NF

Almidón pregelatinizado

Almidón-Glicolato de sodio

20 Dióxido de Titanio Dióxido de Carbono

Los microgránulos, las perlas de placebo de cera, el aceite vegetal hidrogenado, el almidón-glicolato de sodio y el dióxido de silicón pueden combinarse y comprimirse en las concentraciones de comprimidos deseadas, por ejemplo 240 mg, 300 mg y 360 mg.

Resumidamente, para formar los microgránulos, Diltiazem HCl, Celulosa Microcristalina, Povidona 30 y Estearato de Sacarosa pueden mezclarse para formar una "mezcla seca". Una porción de 1 kg de la mezcla seca puede retirarse y guardarse en un recipiente etiquetado separado como el Polvo de Espolvoreo, para utilización en pasos de fabricación subsiguientes (en caso deseado). Después de la retirada del polvo de espolvoreo, se añade agua purificada a la mezcla seca y se mezcla para crear una masa plástica. La masa plástica se extruye a través de un tamiz de 1,0 mm para formar un extrudado semejante a spaghetti. Este producto extruido se esferoniza luego en perlas. Durante el proceso de esferonización se añade Polvo de Espolvoreo para secar las perlas y proporcionar a las mismas un aspecto uniforme (en caso requerido). La adición de Polvo de Espolvoreo evita también que las perlas recién esferonizadas se peguen unas a otras. Las perlas esferonizadas se secan en bandeja durante 12 a 16 horas y se tamizan para seleccionar perlas que sean mayores de 0,7 mm y menores que 1,4 mm de diámetro.

Las perlas se cargan en un Aerocoater de lecho fluido precalentado (40-45°C). La suspensión de recubrimiento se aplica en una cantidad de 10% por el recubrimiento mediante pulverización. Los Microgránulos de Diltiazem resultantes (perlas recubiertas) se secan durante entre 10 y 12 horas, y las perlas recubiertas secas se tamizan para seleccionar perlas recubiertas que sean mayores que 0,7 mm y menores que 1,7 mm de diámetro.

Para la preparación de las perlas de placebo de cera, Cera Microcristalina, Almidón de Maíz Pregelatinizado, Almidón-Glicolato de Sodio y Dióxido de Titanio se mezclan en un mezclador de cizallamiento alto y se calientan a 64°C (temperatura de la camisa 70°C). La masa fundida resultante se enfría por adición de CO₂ líquido a fin de formar los iniciadores sólidos de los pellets. Los iniciadores de los pellets se mezclan y su tamaño de incremento por el giro gradual de la hélice durante un periodo de tiempo fijado (el tiempo de mezcla está relacionado directamente con la velocidad de la hélice y el tiempo para alcanzar una temperatura de 57 ± 2°C). Las partes resultantes se tamizan para seleccionar perlas mayores que 0,7 mm y menores que 1,4 mm de diámetro.

Para la producción de los comprimidos cronoterapéuticos de Diltiazem, las perlas de cera de placebo y los microgránulos de Diltiazem se mezclan en una relación de aproximadamente 2:3 (perlas de cera de placebo:microgránulos de Diltiazem) con Aceite Vegetal Hidrogenado (lubricante), Almidón-Glicolato de Sodio (desintegrador) y Dióxido de silicón (lubricante) añadidos. La mezcla se transforma en comprimidos a baja presión (aproximadamente 6-8 Sc) para formar los comprimidos de Diltiazem sometidos a compresión.

En los comprimidos sometidos a compresión, las perlas de cera de placebo actúan para absorber el choque al que se ven sometidos los microgránulos de Diltiazem durante el proceso de producción de los comprimidos. Al hacer esto, la integridad de los microgránulos se mantiene intacta y la tasa de liberación del Diltiazem no se ve afectada.

Pueden introducirse cambios en las formas de realización de la invención sin apartarse del alcance de la misma, proporcionándose la totalidad del material contenido en esta memoria a título ilustrativo y no limitativo de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Preparación galénica de liberación controlada de Diltiazem farmacéuticamente aceptable que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, adecuada para la dosificación vespertino-nocturna cada 24 horas, comprendiendo la preparación una pluralidad de microgránulos, comprendiendo cada microgránulo un núcleo central que contiene la forma de Diltiazem recubierta con una membrana microporosa, conteniendo el núcleo central desde aproximadamente 120 mg a aproximadamente 540 mg o más de la forma de Diltiazem asociada con los excipientes y un agente humectante, comprendiendo la membrana que cubre el núcleo una membrana difusible e hinchable en agua que permite la hidratación del núcleo por los fluidos gastrointestinales, comprendiendo la membrana los constituyentes siguientes:

(i) por lo menos un polímero dispersable en agua o soluble en agua y (ii) por lo menos un copolímero acrílico neutro hinchable insoluble en agua, ácido y base, en la que la membrana comprende dicho polímero dispersable en agua o soluble en agua en una cantidad de 0,3-0,6% p/p de la preparación total y dicho copolímero neutro en una cantidad de 7-11% p/p de la preparación total,

en la que el Diltiazem está adaptado para ser liberado de manera controlada después de la administración de la preparación a lo largo de un periodo de tiempo y estando adaptado para liberar el Diltiazem

(i) en un medio acuoso a las tasas siguientes medidas utilizando el método de la United States Pharmacopoeia n° XXIII a 100 rpm en 900 ml de agua:

- (a) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% después de 2 horas;
- (b) entre aproximadamente 7% y aproximadamente 35% después de 4 horas;
- (c) entre aproximadamente 30% y aproximadamente 58% después de 8 horas;
- (d) entre aproximadamente 55% y aproximadamente 80% después de 14 horas; y
- (e) y superior a aproximadamente 75% después de 24 horas

y/o

(ii) en un medio tamponado que presenta un pH entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 6,5, a las tasas siguientes medidas utilizando el método de la United States Pharmacopoeia n° XXIII a 100 rpm en 900 ml del medio tamponado:

- (a) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 25% después de aproximadamente 2 horas;
- (b) entre aproximadamente 7% y aproximadamente 45% después de aproximadamente 4 horas;
- (c) entre aproximadamente 30% y aproximadamente 68% después de aproximadamente 8 horas;
- (d) superior a aproximadamente 75% después de aproximadamente 24 horas

y además en la que dicha composición administrable oralmente que presenta dichas características de liberación *in vitro* da como resultado una composición que muestra, cuando se proporciona a humanos

- (i) una biodisponibilidad superior cuando se proporciona por la noche en comparación a cuando se proporciona por la mañana sin alimento según las directrices o criterios de la FDA y;
- (ii) bioequivalencia cuando se proporciona por la mañana con y sin alimento según las mismas directrices o criterios de la FDA; y
- (iii) proporciona una C_{max} de Diltiazem en la sangre entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 15 horas después de la administración.

2. Preparación de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que el polímero acrílico neutro hinchable insoluble en agua, ácido y base comprende un copolímero neutro de éster etílico de ácido acrílico y éster metílico de ácido acrílico, y el polímero dispersable en agua o soluble en agua se selecciona de entre el grupo constituido por hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y cualquier combinación de las mismas.

3. Preparación galénica de liberación controlada según la reivindicación 1 ó 2, en la que la biodisponibilidad superior alcanzada después de la administración por la noche de la preparación que la administración por la mañana sin alimento excede 25% la C_{max} .

ES 2 325 826 T3

4. Preparación galénica de liberación controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el Diltiazem está adaptado para ser liberado de manera controlada después de la administración de la preparación durante un periodo de tiempo y está adaptado para liberar el Diltiazem (i) en un medio acuoso a las tasas siguientes medidas utilizando el método de la United States Pharmacopoeia n° XXIII a 100 rpm en 900 ml de agua

- (a) entre aproximadamente 4% y aproximadamente 8% después de 2 horas;
- (b) entre aproximadamente 16% y aproximadamente 21% después de 4 horas;
- (c) entre aproximadamente 44% y aproximadamente 52% después de 8 horas;
- (d) entre aproximadamente 69% y aproximadamente 76% después de 14 horas; y
- (e) y superior a aproximadamente 85% después de 24 horas;

y/o (ii) en un medio tamponado que presenta un pH de aproximadamente 5,8 a las tasas siguientes medidas utilizando el método de la United States Pharmacopoeia n° XXIII a 100 rpm en 900 ml del medio tamponado:

- (a) entre aproximadamente 4% y aproximadamente 15% después de 2 horas;
- (b) entre aproximadamente 16% y aproximadamente 30% después de 4 horas;
- (c) entre aproximadamente 44% y aproximadamente 62% después de 8 horas;
- (d) y superior a aproximadamente 80% después de 24 horas.

5. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la C_{max} de Diltiazem en la sangre se obtiene entre aproximadamente 11 y aproximadamente 13 horas después de la administración de la preparación.

6. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el Diltiazem se encuentra en la forma de HCl de Diltiazem.

7. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la preparación es una preparación controlada por difusión.

8. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la preparación libera el Diltiazem a una tasa inferior a aproximadamente 15% de la cantidad total de activo por hora durante la disolución.

9. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de cápsula.

10. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma de comprimido.

11. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el Diltiazem está asociado con un agente humectante.

12. Preparación según la reivindicación 11, en la que el Diltiazem está mezclado en su totalidad o en parte con el agente humectante.

13. Preparación según la reivindicación 12, en la que el agente humectante contribuye a mantener la solubilidad del Diltiazem en cada perla, asegurando que la solubilidad del Diltiazem no resulte afectada por el pH del tracto gastrointestinal u otras condiciones adversas a las que se enfrentará la composición en el mismo.

14. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la membrana comprende Eudragit NE30D (poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) (2:1)) e hidroxipropilmetilcelulosa.

15. Preparación según la reivindicación 14, en la que la membrana hidrata el núcleo dentro de una membrana que, cuando se deposita en el fluido gastrointestinal, hace que la membrana se hinche mientras el fluido penetra e hidrata la perla, y disuelve el Diltiazem y el agente humectante y se beneficia de un gradiente de concentración a través de la membrana, concentración elevada en el interior y concentración baja en el exterior.

16. Preparación según la reivindicación 12, en la que el Diltiazem está mezclado con el agente humectante y la membrana comprende Eudragit RS (poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato-cloruro de trimetilamonioetilo) (1:2:0,1)), Eudragit RL (poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato-cloruro de trimetilamonioetilo) (1:2:0,2)) y plastificador combinados para formar la membrana proporcionando así un mecanismo de liberación a partir de esta membrana que "lava" el Diltiazem a través de los poros creados cuando el plastificador incorpora en la membrana, se libera en el fluido gastrointestinal.

ES 2 325 826 T3

17. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la preparación comprende una pluralidad de microgránulos que comprenden un núcleo central que contiene la forma de Diltiazem recubierta con una membrana microporosa y el núcleo central comprende Diltiazem o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo asociada con cualquier agente de disolución adecuado distinto de un agente humectante para favorecer la liberación del Diltiazem a partir de la preparación.

18. Preparación según la reivindicación 17, en la que el agente de disolución es un ácido orgánico tal como ácido adípico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico o ácido tartárico que permite que el Diltiazem se disuelva en los fluidos gastrointestinales cuando los microgránulos pasan a las zonas de pH superior del tracto gastrointestinal del intestino siendo un pH al que el Diltiazem es mucho menos soluble.

19. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente humectante se selecciona de entre:

- azúcares;
- sacarosa, manitol, sorbitol;
- lecitinas;
- ésteres de ácidos grasos C_{12} a C_{20} de sacarosa;
- ésteres de xilosa o xilitas;
- glicéridos polioxietilénicos;
- ésteres de ácidos grasos y polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de sorbitán;
- poliglicidos-glicéridos y poliglicidos-ésteres de alcoholes;
- sales metálicas tales como NaCl o laurilsulfato de sodio.

20. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y 13 a 19, en la que el agente humectante está en asociación con el Diltiazem en la perla y no mezclado con el mismo, comprendiendo la membrana un polímero o copolímero soluble en agua o dispersable en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa y un polímero insoluble en agua, ácido y base que es un copolímero neutro de éster etílico de ácido acrílico y éster metílico de ácido acrílico tal como Eudragit NE30D (poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) (2:1)) que permite que la perla se hidrate por la introducción de los fluidos intestinales en el núcleo, hidratando el núcleo y mezclando así el Diltiazem y el agente humectante.

21. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el núcleo y la membrana comprenden:

	% p/p
(a) Hidrocloruro de Diltiazem	69-73
(b) Celulosa microcristalina	8-9,5
(c) Povidona K30	1-2
(d) Estearato de sacarosa	7-8
(e) Estearato de magnesio NF	0,5-2,5
(f) Talco USP	0,5-5,0
(g) dióxido de titanio (USP)	0,15-0,3
(h) hidroxipropilmetilcelulosa 2910	0,3-0,6
(i) Polisorbato 80 (tween)	0,01-0,025
(j) Emulsión de simeticona C USP (seca al 30%)	0,01-0,015
(k) Eudragit NE30D (poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) (2:1)) (seco al 30%)	7-11
Agua purificada USP	0 (utilizada para mezclar)

22. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que el núcleo y la membrana comprenden:

- (i) en el núcleo,
 - A) entre aproximadamente 69% y aproximadamente 73% (% p/p de la preparación total) de Diltiazem o su sal farmacéuticamente aceptable; y

ES 2 325 826 T3

- B) entre aproximadamente 7% y aproximadamente 8% de agente humectante (% p/p de la preparación total);

junto con los adyuvantes adecuados; y

- (ii) en la membrana,

- C) entre aproximadamente 0,3% y aproximadamente 0,6% de la preparación total de polímero soluble en agua y/o dispersable en agua tal como la hidroxipropilmetilcelulosa; y

- D) entre aproximadamente 7% y aproximadamente 11% (% p/p de la preparación) de un copolímero neutro de éster etílico de ácido acrílico y éster metílico de ácido acrílico (tal como Eudragit NE30D (poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) (2:1))), junto con los adyuvantes adecuados.

23. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la preparación es un comprimido y el comprimido comprende microgránulos en asociación con perlas de placebo de cera, actuando dichas perlas de placebo de cera para absorber el choque al que se someten los microgránulos de Diltiazem durante el proceso de formación de los comprimidos, junto con los excipientes y adyuvantes adecuados.

24. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la preparación contiene 120 mg de Diltiazem.

25. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la que la preparación contiene 180 mg de Diltiazem.

26. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la que la preparación contiene 240 mg de Diltiazem.

27. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la que la preparación contiene 300 mg de Diltiazem.

28. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la que la preparación contiene 360 mg de Diltiazem.

29. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la que la preparación contiene 420 mg de Diltiazem.

30. Utilización de Diltiazem para la producción de una preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la administración por la noche a un paciente para el tratamiento eficaz de la hipertensión y/o la angina del paciente la mañana siguiente, y mostrando dicha formulación una biodisponibilidad superior cuando se proporciona por la noche comparada a cuando se proporciona por la mañana sin alimento según las directrices o criterios de la FDA y bioequivalencia cuando se proporciona con alimento y sin alimento según las mismas directrices o criterios de la FDA.

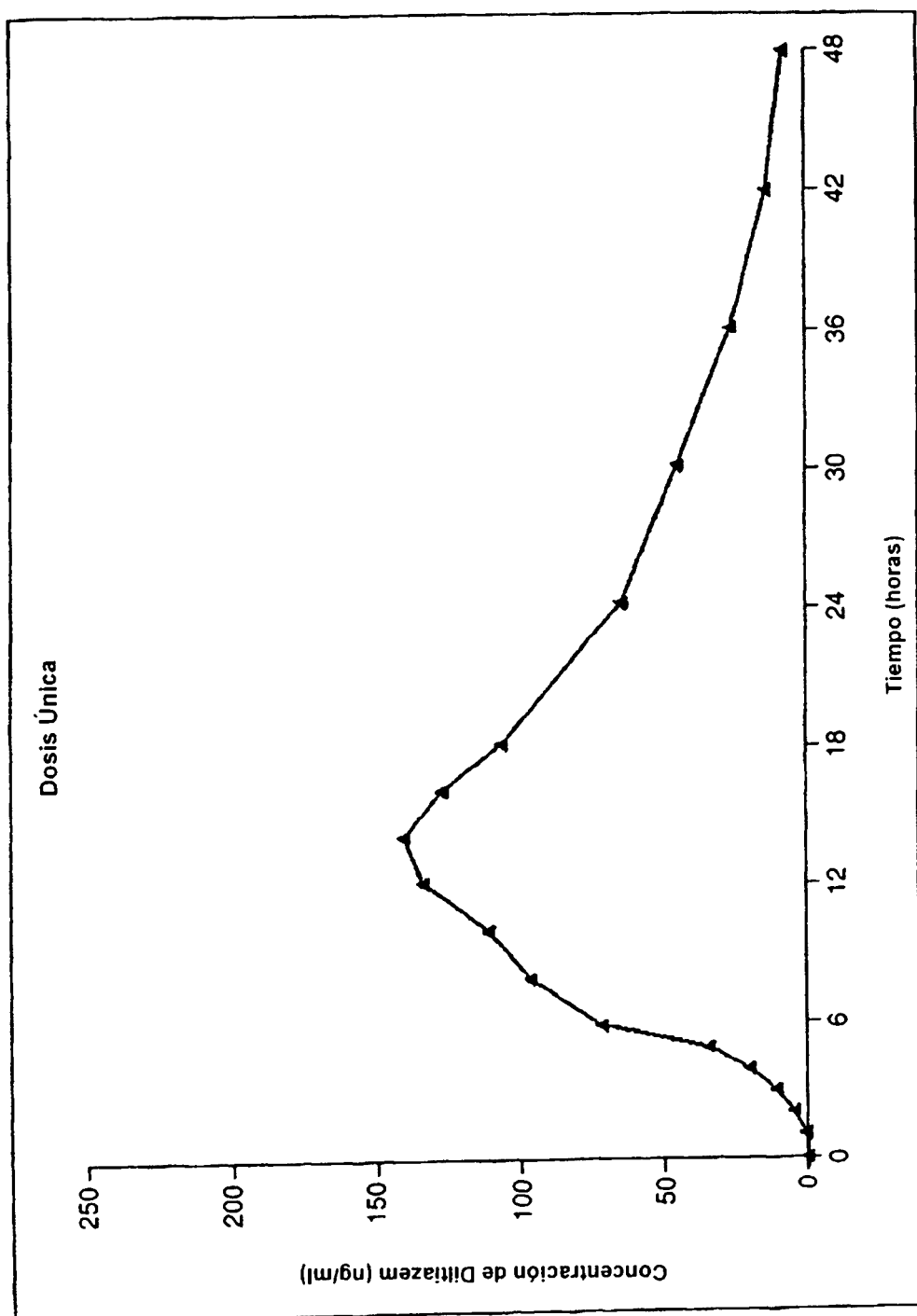


Fig. 1

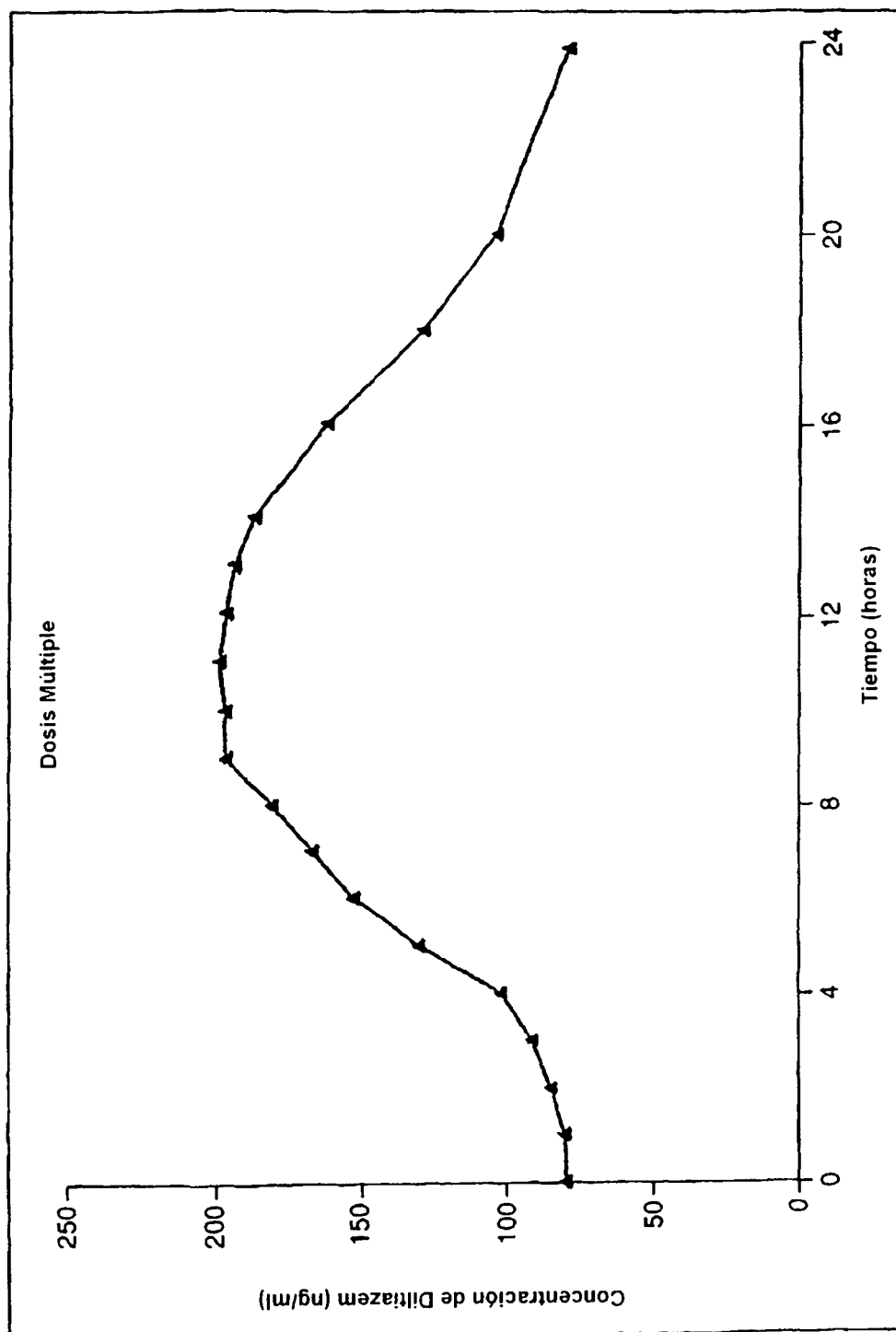


Fig. 2

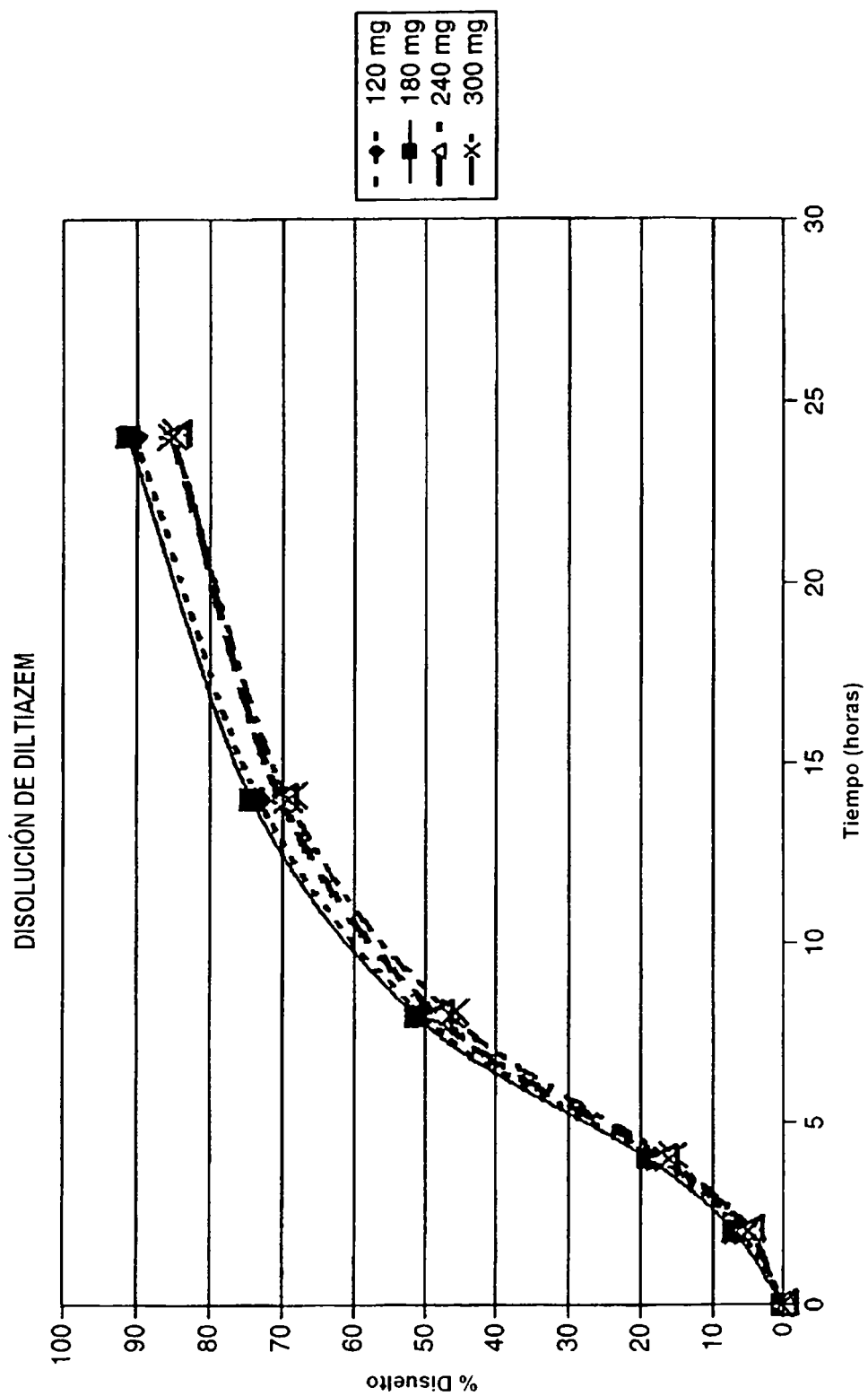


Fig. 3

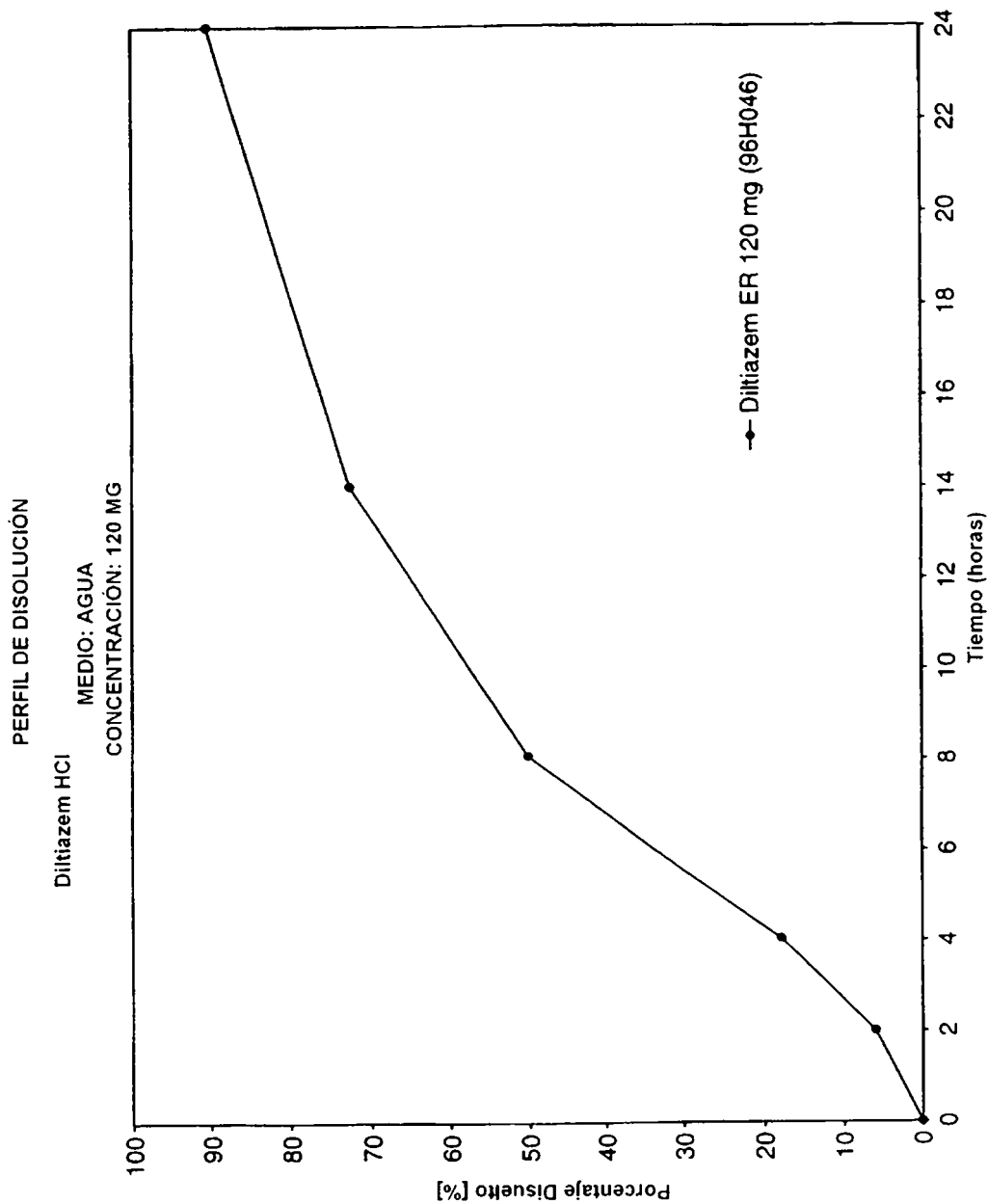


Fig. 4

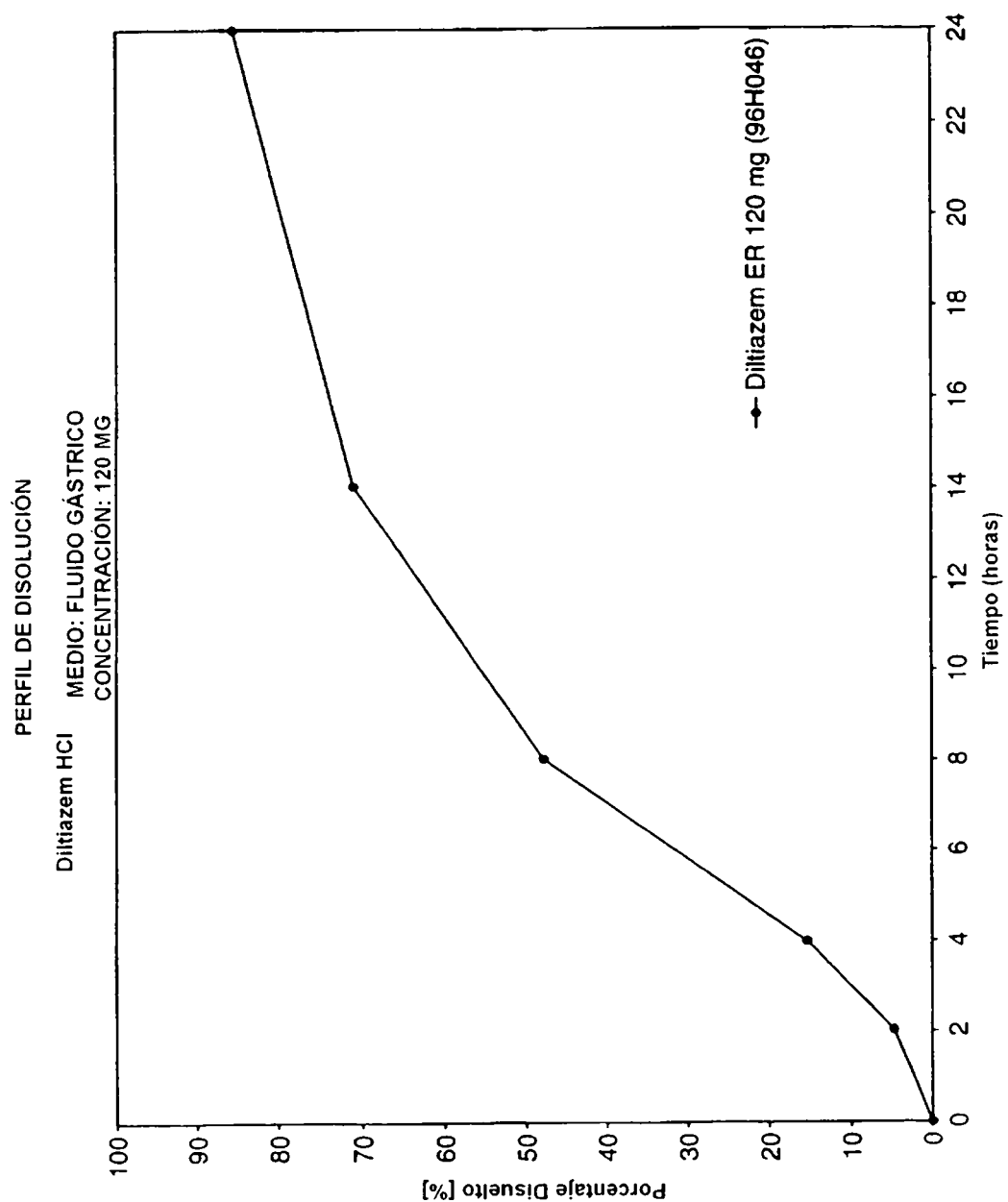
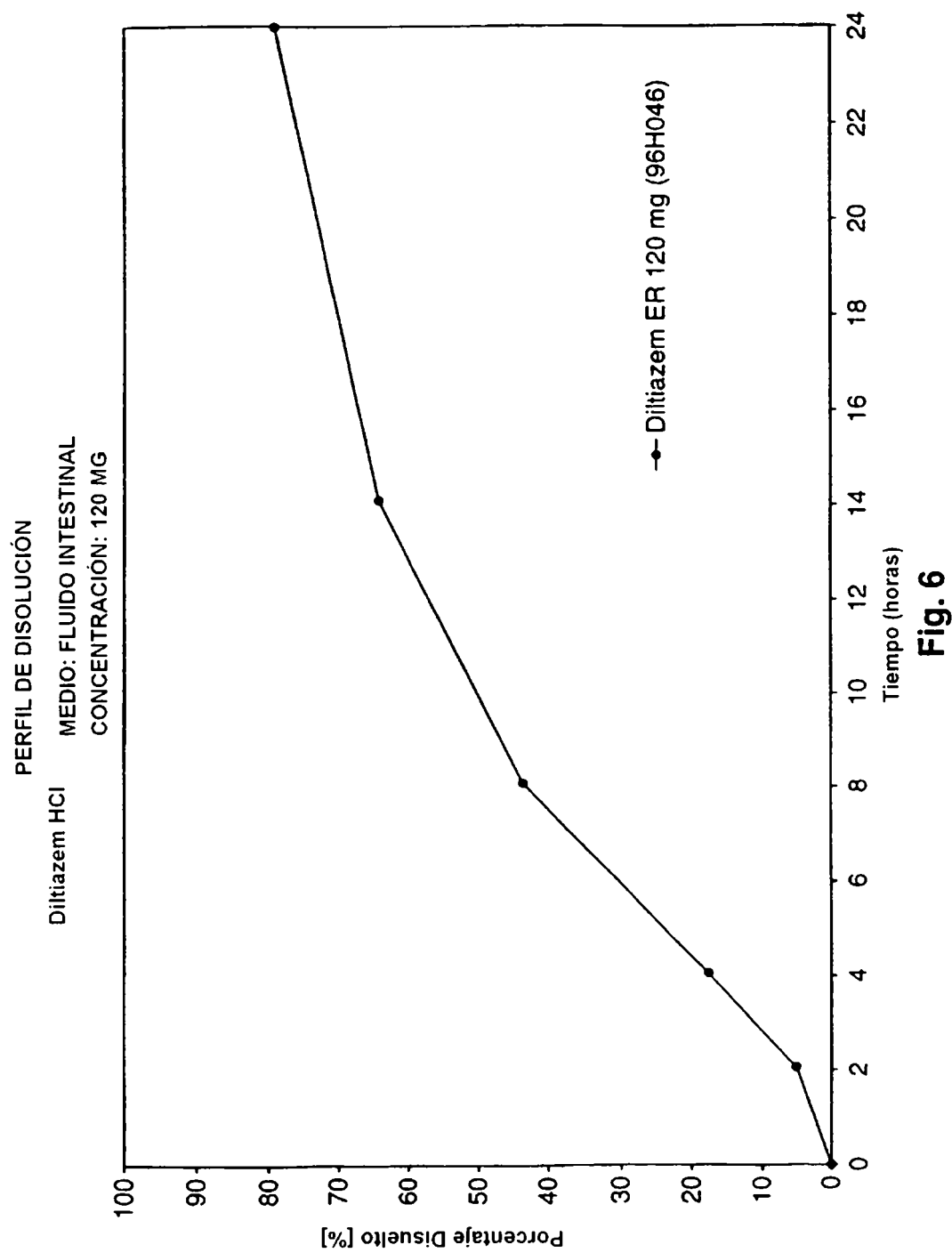


Fig. 5



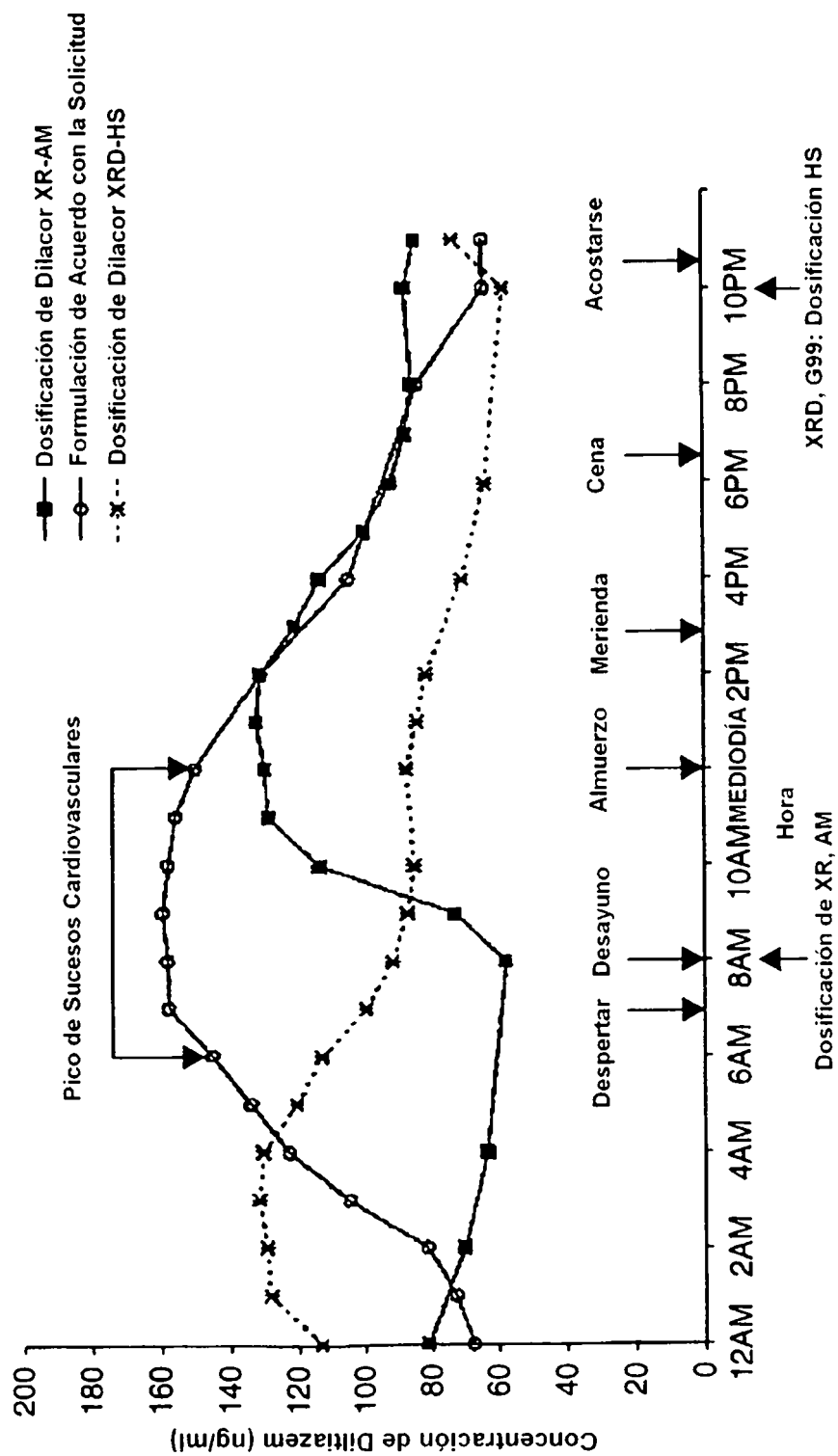


Fig. 7

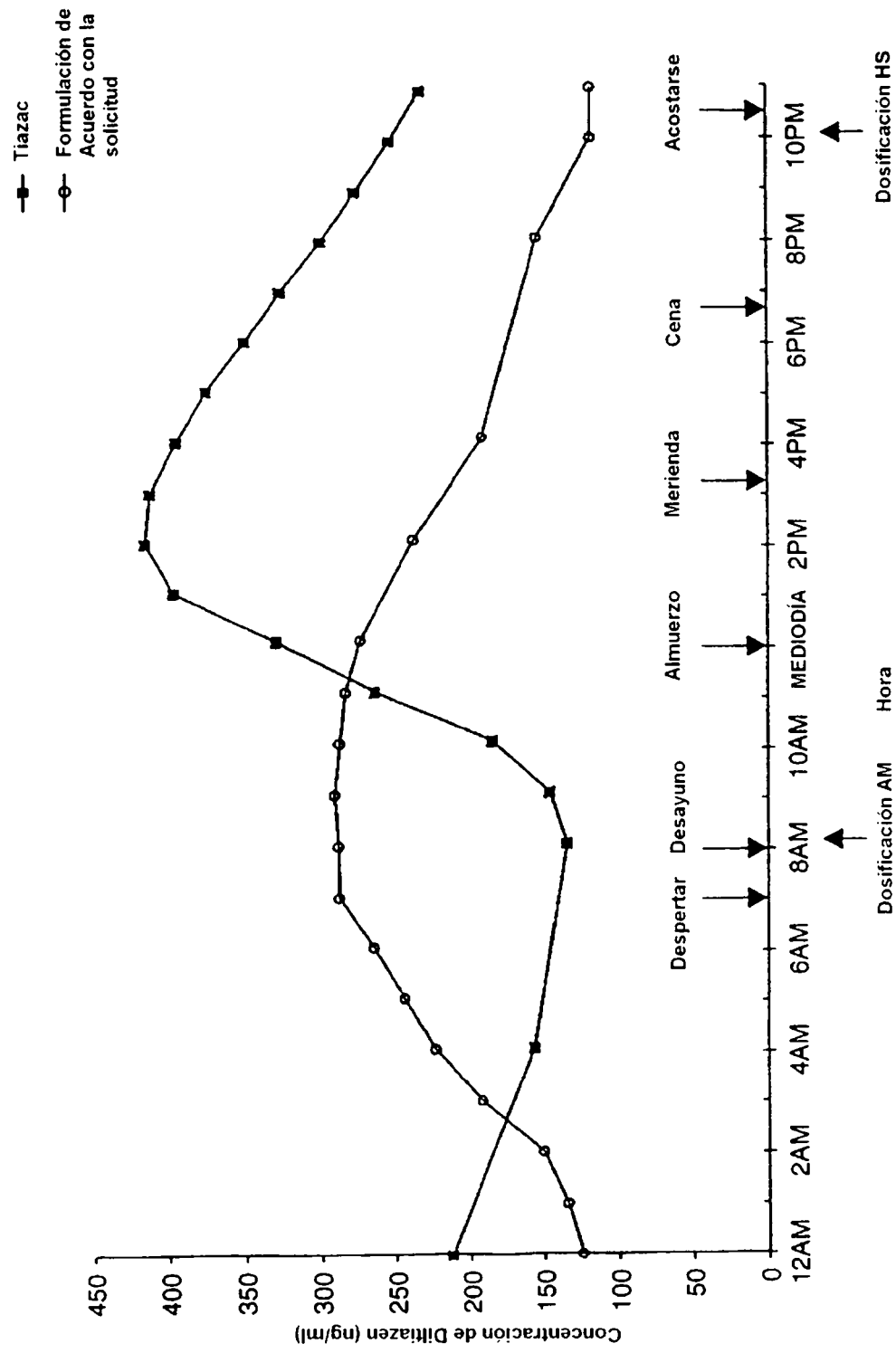


Fig. 8

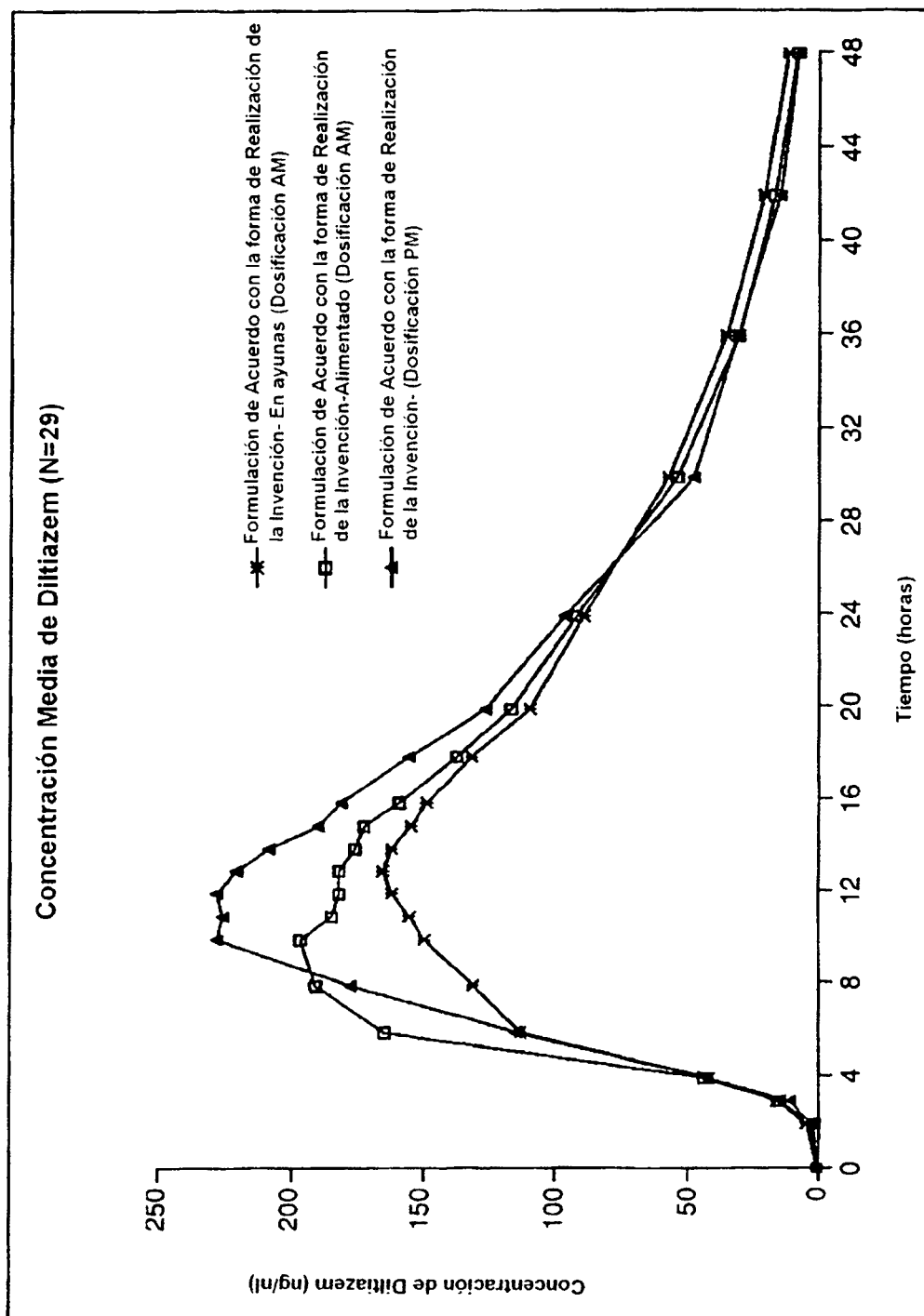


Fig. 9

Sumario de Diltiazem AUCt PK

Formulación de Acuerdo con la forma de Realización de la Invención							Mañana		
Individuo	Mañana AUCt	Ayunas Log AUCt	Mañana alimentado AUCt Log AUCt		Dosificación Noche AUCt LogAUCt		Relación Alimentado/Ayunas	Relación Noche/mañana	
2	1730.75	7.46	2647.15	7.88	1987.11	7.59	1.53	1.15	
3	2712.98	7.91	2336.67	7.76	3249.94	8.09	0.88	1.20	
4	2688.34	7.90	1907.61	7.55	2892.21	7.97	0.71	1.08	
5	4192.37	8.34	4108.65	8.32	4702.33	8.46	0.98	1.12	
6	3074.51	8.03	2887.98	7.97	3900.06	8.27	0.94	1.27	
7	1629.81	7.40	1847.56	7.52	2723.36	7.91	1.13	1.67	
8	941.10	6.85	1970.97	7.59	1835.11	7.51	2.09	1.95	
9	3144.13	8.05	3462.59	8.15	2923.86	7.98	1.10	0.93	
10	2074.94	7.64	2997.45	8.01	4028.83	8.30	1.44	1.94	
11	3653.96	8.20	2771.53	7.93	3464.72	8.15	0.76	0.95	
12	2684.22	7.90	3790.43	8.24	3141.47	8.05	1.41	1.17	
13	3352.69	8.12	3751.85	8.23	3708.63	8.22	1.12	1.11	
14	2988.61	8.00	3665.60	8.21	3141.05	8.05	1.23	1.05	
15	6796.97	8.82	8204.22	9.01	7578.33	8.93	1.21	1.11	
16	2873.70	7.96	4644.79	8.44	4182.09	8.34	1.62	1.46	
17	4468.33	8.40	4222.55	8.35	3762.50	8.23	0.94	0.84	
18	5654.29	8.64	5635.72	8.64	7159.38	8.88	1.00	1.27	
19	4944.07	8.51	5107.44	8.54	4812.20	8.48	1.03	0.97	
20	2986.73	8.00	2988.34	8.00	2791.23	7.93	1.00	0.93	
21	2908.88	7.98	3314.12	8.11	4389.98	8.39	1.14	1.51	
22	4270.43	8.36	3790.06	8.24	3631.01	8.20	0.89	0.85	
23	6150.18	8.72	6092.56	8.71	7478.22	8.92	0.99	1.22	
25	2926.46	7.98	5633.64	8.64	4839.10	8.48	1.93	1.65	
26	3928.61	8.28	4614.43	8.44	4359.77	8.38	1.17	1.11	
27	3637.94	8.20	4587.48	8.43	4063.15	8.31	1.26	1.12	
28	4177.76	8.34	4945.31	8.51	6689.14	8.81	1.18	1.60	
29	3609.69	8.19	2720.67	7.91	2183.20	7.68	0.75	0.60	
30	4483.17	8.41	5222.54	8.56	5587.50	8.63	1.16	1.25	
32	4058.04	8.31	3531.47	8.17	3082.87	8.03	0.87	0.76	
Media	3542.88	8.10	3910.40	8.21	4078.57	8.25	1.15	1.20	
SD	1304.23	0.41	1431.24	0.36	1554.69	0.37	0.33	0.33	
CV	36.81	5.08	36.60	4.43	38.12	4.46	28.23	27.33	
Mediana	3352.69	8.12	3751.95	8.23	3762.50	8.23	1.12	1.12	
Media Geométrica	3292.83	8.09	3671.24	8.20	3818.30	8.24	1.11	1.16	
Relación Alimentado/Ayunas (Dosificación Mañana)					Relación Noche/Mañana				
Relación de Medias		1.10	#	Relación de Medias					1.15
Relacion de Medias Geométricas		1.11	#	Relación de Medias Geométricas					1.16
Promedio de Relaciones Individuales		1.15	#	Promedio de Relaciones Individuales					1.20

Fig. 9A

Sumario de Diltiazem Cmax PK

Formulación de Acuerdo con la forma de Realización de la invención

Individuo	Mañanas Ayunas				Mañana alimentado				Dosificación de noche				Mañana	
	Tmax	Cmax	Log Cmax	Tmax	Cmax	Log Cmax	Tmax	Cmax	Log Cmax	Alim. Ayunas	Relación Noche/Mañana			
2	10.0	98.63	4.59	10.0	187.71	5.23	13.0	143.84	4.87	1.90	1.48			
3	13.0	136.18	4.91	11.0	123.04	4.81	10.0	246.57	5.51	0.90	1.81			
4	15.0	133.23	4.89	10.0	118.66	4.78	10.0	191.44	5.25	0.89	1.44			
5	8.0	222.52	5.41	8.0	195.88	5.28	12.0	254.98	5.54	0.88	1.15			
6	12.0	150.95	5.02	8.0	164.11	5.10	18.0	179.67	5.19	1.09	1.19			
7	10.0	90.68	4.51	14.0	121.64	4.80	12.0	179.67	5.19	1.34	1.98			
8	8.0	65.66	4.18	11.0	119.30	4.78	11.0	133.35	4.89	1.82	2.03			
9	13.0	155.46	5.05	6.0	292.70	5.68	12.0	175.62	5.17	1.88	1.13			
10	8.0	95.45	4.56	6.0	166.91	5.12	13.0	186.94	5.28	1.75	2.06			
11	14.0	212.41	5.36	11.0	154.64	5.04	14.0	183.68	5.21	0.73	0.86			
12	10.0	117.75	4.77	10.0	201.43	5.31	11.0	174.95	5.16	1.71	1.49			
13	14.0	149.80	5.01	13.0	188.51	5.24	10.0	208.76	5.34	1.26	1.34			
14	13.0	139.54	4.94	6.0	205.35	5.32	13.0	187.32	5.23	1.47	1.34			
15	18.0	266.48	5.59	15.0	330.93	5.80	13.0	450.34	6.11	1.24	1.69			
16	13.0	134.55	4.90	8.0	281.74	5.64	10.0	236.10	5.46	2.09	1.75			
17	12.0	224.65	5.41	10.0	244.82	5.50	14.0	203.51	5.32	1.09	0.91			
18	14.0	281.88	5.64	8.0	308.25	5.73	13.0	479.11	6.17	1.09	1.70			
19	15.0	227.89	5.43	11.0	262.82	5.57	13.0	231.49	5.44	1.15	1.02			
20	14.0	137.54	4.92	10.0	175.76	5.17	10.0	173.93	5.16	1.28	1.26			
21	13.0	164.75	5.10	13.0	197.83	5.29	13.0	301.72	5.71	1.20	1.83			
22	16.0	182.52	5.21	11.0	207.19	5.33	10.0	247.08	5.51	1.14	1.35			
23	18.0	269.97	5.60	10.0	340.21	5.83	10.0	500.82	6.22	1.26	1.86			
25	10.0	168.06	5.11	8.0	322.55	5.78	10.0	263.27	5.57	1.94	1.59			
26	13.0	208.19	5.34	10.0	237.50	5.47	10.0	235.12	5.46	1.14	1.13			
27	10.0	162.47	5.09	8.0	255.85	5.54	10.0	170.18	5.14	1.57	1.05			
28	13.0	218.59	5.39	11.0	236.10	5.46	11.0	384.02	5.95	1.08	1.78			
29	13.0	215.15	5.37	13.0	160.73	5.08	12.0	129.94	4.87	0.75	0.60			
30	14.0	242.68	5.49	12.0	244.58	5.50	10.0	336.64	5.82	1.01	1.39			
32	12.0	303.43	5.72	15.0	204.09	5.32	11.0	231.33	5.44	0.67	0.76			
Media	12.6	178.45	5.12	10.2	215.53	5.33	11.6	242.46	5.42	1.29	1.41			
SD	2.5	61.85	0.37	2.5	64.85	0.31	1.6	98.98	0.36	0.40	0.39			
CV	19.8	34.66	7.32	24.3	30.09	5.83	14.1	40.82	6.58	30.69	27.83			
Mediana	13.0	164.75	5.10	10.0	204.09	5.32	11.0	208.76	5.34	1.20	1.39			
Media Geométrica	12.3	167.47	5.11	9.9	206.00	5.32	11.5	226.83	5.41	1.23	1.35			
Relacion Alimentado/Ayunas (Dosificación Mañana)														
Relacion Noche/Mañana														
Relacion de Medias														
Relacion de Medias Geométricas														
Promedio de Relaciones Individuales														
Promedio de Relaciones Individuales														

Fig. 9B

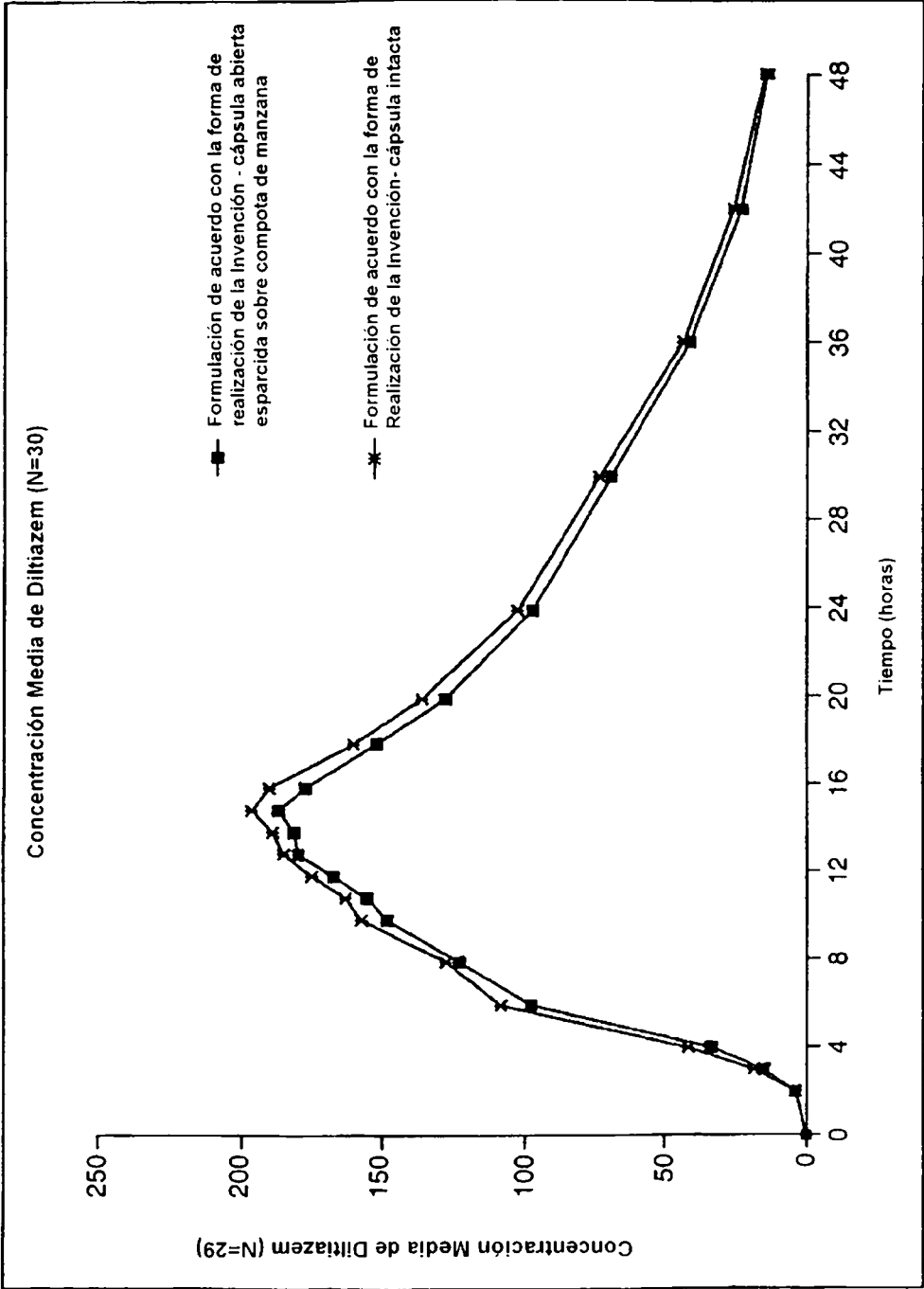


Fig. 10

Sumario PK (N=30)

Diltazem PK

Cápsula abierta esparcida sobre compota de manzana/Cápsula intacta

AUCi	Cmax
Relación de Medias	Relación de Medias
Relación de Medias Geométricas	Relación de Medias Geométricas
Promedio de Relaciones Individids.	Promedio de Relaciones Individids.
90% C.I.	90% C.I.
Intra-CV	Intra-CV
94.16	93.35
93.98	93.00
96.03	95.73
88%-99%	86%-99%
13.47%	16.07%

Imax	Media
Cápsula abierta esparcida sobre compota de manzana	13.7 horas
Cápsulas intactas	13.5 horas

Fig. 10A

ES 2 325 826 T3

Resultados de Diltiazem AUCt

Formulación de Acuerdo con la forma de Relación de la Invención

Cápsulas abiertas esparcidas sobre compota de Manzana (A)			Cápsula Intacta (B)		(A:B)
Individuo	AUCt	Log Cmax	AUCt	Log Cmax	Relación
1	3937.18	8.28	3251.62	8.09	1.21
2	3792.89	8.24	5502.18	8.61	0.69
3	1616.35	7.39	2358.22	7.77	0.69
4	8209.44	9.01	7954.29	8.98	1.03
5	2171.26	7.68	2452.78	7.80	0.89
6	5710.90	8.65	7082.30	8.87	0.81
7	1983.56	7.59	2624.03	7.87	0.76
8	3862.46	8.26	3114.53	8.04	1.24
9	6069.65	8.71	4585.60	8.43	1.32
10	3907.33	8.27	6393.14	8.76	0.61
11	3842.58	8.25	4292.30	8.36	0.90
12	4873.82	8.49	6493.87	8.78	0.75
13	2707.85	7.90	3922.90	8.27	0.69
14	2553.27	7.85	2159.88	7.68	1.18
15	2042.47	7.62	2902.70	7.97	0.70
16	4650.14	8.44	4769.32	8.47	0.98
17	3705.72	8.22	3464.89	8.15	1.07
19	7881.69	8.97	6851.45	8.83	1.15
21	6151.00	8.72	6292.65	8.75	0.98
22	2138.64	7.67	1933.52	7.57	1.11
23	3983.50	8.29	5177.74	8.55	0.77
24	3939.51	8.28	3517.56	8.17	1.12
25	2318.36	7.75	2016.26	7.61	1.15
27	2061.09	7.63	1928.02	7.56	1.07
28	2871.31	7.96	3312.87	8.11	0.87
29	4305.14	8.37	3559.57	8.18	1.21
30	3190.17	8.07	3565.88	8.18	0.89
31	3422.16	8.14	3012.17	8.01	1.14
33	4906.47	8.50	5206.52	8.56	0.94
34	2969.19	8.00	3255.28	8.09	0.91
Media	3859.17	8.17	4098.47	8.24	0.96
SD	1664.90	0.42	1708.24	0.41	0.20
CV	43.14	5.10	41.68	5.03	20.69
Mediana	3817.74	8.25	3538.57	8.17	0.96
Media Geométrica	3546.16	8.16	3773.43	8.23	0.94
Relación de Experimento/ Referencia					
Relación de Medias		94.16			
Relación de Medias Geométricas		93.98			
Relaciones Indivds.		0.96			
90% C.I.		88%-99%			
Intra-CV		13.47%			

Fig. 10B

Resultados de Diltiazem Cmax

Formulación de Acuerdo con la forma de Realización de la Invención

Cápsula abierta esparcida sobre compota de Manzana (A)				Cápsula Intacta (B)			(A:B)
Individuo	Tmax	Cmax	Log Cmax	Tmax	Cmax	Log Cmax	Relación
1	13.0	184.35	5.22	13.0	228.99	5.43	0.81
2	14.0	192.44	5.26	12.0	286.72	5.66	0.67
3	13.0	103.87	4.64	12.0	127.07	4.84	0.82
4	10.0	372.93	5.92	8.0	298.05	5.70	1.25
5	14.0	107.71	4.68	16.0	147.84	5.00	0.73
6	13.0	244.87	5.50	15.0	315.48	5.75	0.78
7	14.0	115.23	4.75	16.0	135.27	4.91	0.85
8	13.0	257.26	5.55	15.0	179.11	5.19	1.44
9	8.0	232.12	5.45	10.0	194.37	5.27	1.19
10	16.0	172.20	5.15	15.0	281.81	5.64	0.61
11	13.0	177.41	5.18	8.0	181.17	5.20	0.98
12	13.0	225.55	5.42	10.0	327.23	5.79	0.69
13	15.0	135.86	4.91	15.0	213.37	5.36	0.64
14	15.0	154.65	5.04	14.0	135.94	4.91	1.14
15	12.0	114.81	4.74	15.0	181.80	5.20	0.63
16	15.0	294.21	5.68	13.0	286.58	5.69	0.99
17	15.0	187.32	5.23	15.0	183.62	5.21	1.02
19	16.0	385.36	5.95	15.0	376.57	5.93	1.02
21	15.0	318.06	5.76	10.0	276.15	5.62	1.15
22	14.0	114.40	4.74	14.0	97.24	4.58	1.18
23	12.0	260.20	5.56	12.0	346.74	5.85	0.75
24	14.0	211.61	5.35	16.0	202.88	5.31	1.04
25	14.0	155.98	5.05	15.0	125.66	4.83	1.24
27	16.0	79.66	4.38	16.0	67.35	4.21	1.18
28	16.0	124.76	4.83	16.0	165.01	5.11	0.76
29	15.0	225.58	5.42	10.0	164.02	5.10	1.38
30	14.0	166.54	5.12	15.0	165.41	5.11	1.01
31	15.0	134.14	4.90	14.0	135.19	4.91	0.99
33	13.0	282.10	5.64	16.0	275.33	5.62	1.02
34	10.0	118.88	4.78	15.0	155.15	5.04	0.77
Media	13.7	195.00	5.19	13.5	208.90	5.27	0.96
SD	1.9	80.09	0.41	2.5	80.27	0.41	0.23
CV	13.8	41.07	7.83	18.3	38.43	7.73	24.25
Mediana	14.0	180.88	5.20	15.0	182.71	5.21	0.99
Media Geométrica	13.5	180.09	5.18	13.3	193.65	5.25	0.93
Relación de Experimento/Referencia							
Relación de Medias %				93.35			
Relación de Medias Geométricas %				93.00			
Promedio de Relaciones Individuales				0.96			
90% C.I.				86%-99%			
Intra-Cv				16.07%			

Fig. 10C