



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 503**

51 Int. Cl.:
C07D 209/88 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02777139 .3**
86 Fecha de presentación : **18.09.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1432681**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2004**

54 Título: **Formas pseudopolimórficas de carvedilol.**

30 Prioridad: **28.09.2001 EP 01123422**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Bubendorf, Andre Gerard;**
Gabel, Rolf-Dieter;
Henning, Michael;
Krimmer, Siegfried;
Neugebauer, Guenter;
Preis, Walter y
Wirl, Alexander

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 291 503 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

Formas pseudopolimórficas de carvedilol.

5 La presente invención se refiere a formas pseudopolimórficas de $(\pm)$ 1-(4-carbazoliloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilamino]-2-propanol (carvedilol) así como sus formas ópticamente activas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. La presente invención también se refiere a procedimientos para la preparación de dichas formas pseudopolimórficas de carvedilol y las composiciones farmacéuticas que lo contienen.

10 Carvedilol es un β -bloqueante no selectivo con un agente vasodilatador, que es debido al antagonismo de los adrenoreceptores α_1 . Además, carvedilol también tiene propiedades antioxidantes. Carvedilol es el objeto de la Patente Europea No. 0 004 920 y se puede elaborar de acuerdo con los procesos descritos en esta.

15 Carvedilol tiene un centro quiral y, como tal, puede existir tanto en forma de estereoisómeros individuales o en forma de mezclas racémicas. Tanto el racemato como los estereoisómeros se pueden obtener de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en el campo (PE-B-0127099).

20 WO 99/05105 revela una modificación termodinámicamente estable de carvedilol con un punto de fusión de 123-126°C (referido aquí posteriormente como forma I de carvedilol), comparado con el carvedilol descrito en PE 0 004920 con un punto de fusión de 114-115°C (referido aquí posteriormente como forma II de carvedilol).

25 A los valores de pH dentro del rango farmacéuticamente relevante de 1 a 8 la solubilidad del carvedilol en medios acuosos reside entre alrededor de 1 mg y 100 mg por 100 ml (dependiendo del valor de pH). Se ha encontrado que esto es especialmente problemático en la formulación de fórmulas parenterales altamente concentradas, tal como por ejemplo soluciones inyectables u otras formulaciones para la producción de formas de administración de pequeño volumen para administración oral u ocular.

30 En el caso de administración per oral de formulaciones de carvedilol de rápida liberación, por ejemplo las formulaciones comerciales, se obtienen unas cuotas de resorción hasta del 80%, con una parte considerable del carvedilol reabsorbido siendo rápidamente metabolizada.

35 En relación con las investigaciones en la resorción gastrointestinal de carvedilol se ha establecido que la resorción de carvedilol disminuye a su paso por el tracto gastrointestinal y por ejemplo en el íleo y el colon realiza tan sólo una fracción de la que se hace en el estómago. Se ha encontrado que esto es muy problemático especialmente en el desarrollo de formas retardadas en que la liberación se debería producir durante varias horas. La pobre resorción es presumiblemente debida enteramente o al menos en parte a la disminución de la solubilidad del carvedilol con unos valores de pH crecientes. Una solubilidad muy baja también se puede establecer en la región fuertemente ácida (pH alrededor de 1-2).

40 Con el fin de mejorar la cuota de resorción, especialmente en las regiones inferiores del intestino, las investigaciones se han llevado a cabo para adyuvantes y, respectivamente, formulaciones que son adecuadas para aumentar la solubilidad y/o velocidad de disolución del carvedilol.

45 De este modo, un propósito subyacente de la invención reside en la mejora de la resorción del carvedilol, especialmente en el caso de administración per oral y aquí especialmente en las regiones inferiores del intestino, usando agentes disponibles en la tecnología farmacéutica.

50 Se ha encontrado sorprendentemente que las formas polimórficas de $(\pm)$ 1-(4-carbazoliloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilamino]-2-propanol (carvedilol) de acuerdo con la presente invención, especialmente los hidratos de carvedilol, particularmente el hemihidrato de carvedilol (referido aquí posteriormente como la forma IV), se puede formular a unas elevadas concentraciones en una composición que además comprende ciertos adyuvantes seleccionados. Tales composiciones contienen la forma de carvedilol IV con una mejor resorción de la sustancia activa y mejorando así la biodisponibilidad comparándolo con las formulaciones que contienen formas de carvedilol I ó II.

55 Carvedilol se puede aislar así en diferentes modalidades dependiendo del modo de preparación. Las tres formas polimórficas son monotrópicas y se distinguen por sus espectros de difracción de polvo de rayos X e infrarrojos y su punto de fusión.

60 En una realización, la presente invención proporciona una nueva modalidad cristalina (forma IV) de carvedilol sustancialmente libre de otras formas físicas, teniendo un punto de fusión de aproximadamente T 94-96°C medido por Calorimetría Diferencial de Barrido. El espectro IR de la forma IV muestra mayores diferencias en el rango de vibración (3526, 3492 y 3400 cm^{-1}) comparándolo con el espectro de las formas I y II. El patrón de difracción de polvo en rayos X de la forma IV de carvedilol tiene unos picos característicos en $2\theta = 7,0, 8,3, 11,5, 15,7, \text{ y } 17,2$.

65 Tal como se usa aquí, el término "forma pseudopolimórfica" se refiere a hidratos y solvatos, preferiblemente a hidratos. Las formas pseudopolimórficas de carvedilol, tal como hidratos y solvatos, contienen diferentes cantidades de agua o solventes en el entramado cristalino.

El término “hidratos” engloba los compuestos con diferentes cantidades de agua presente en el entramado cristalino, tal como hemi hidratos, monohidratos, dihidratos, siendo los hemihidratos especialmente preferidos.

“Sales farmacéuticamente aceptables” de carvedilol engloban las sales de metales alcalinos, tales como sales de Na o K, sales de metales alcalino térreos, tal como sales de Ca y Mg, así como sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido toluenosulfónico, que no sean tóxicos para organismos vivos.

Para la resolución de los racematos se puede utilizar por ejemplo ácido tartárico, ácido málico, ácido camfórico, o ácido camforsulfónico.

Cuando se hace referencia en esta solicitud a las formas I, II y IV de carvedilol sustancialmente libres de otras formas físicas, esto indica que al menos un 75% en peso, preferiblemente 90% en peso, más preferiblemente 95% en peso de la forma I, II ó IV de carvedilol, respectivamente, está presente en la preparación.

Las formas pseudopolimórficas de carvedilol, esto es hidratos y solvatos, se pueden preparar generalmente por cristalización de los solventes en que el carvedilol es soluble, por ejemplo alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol, acetona, acetonitrilo, cloroformo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloruro de metileno o mezclas de los mismos o con agua.

Además, la forma cristalina IV de carvedilol se puede preparar mediante el aislamiento de la forma IV a partir de material congelado en espray de carvedilol, la preparación del cual se describe posteriormente, seguido de recristalización en metanol/agua. Así, la forma de carvedilol IV se aisló primero a partir de material congelado en espray preparado de acuerdo con el Ejemplo 4 de WO 01/74357. Además, usando la forma II de carvedilol como material de partida y añadiendo la forma IV de carvedilol se asegura la cristalización de la forma IV.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una forma pseudopolimórfica de carvedilol, especialmente la forma IV de carvedilol sustancialmente libre de otras formas físicas de carvedilol, un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante y, si se desea, otros ingredientes activos. Tales composiciones se pueden usar para el tratamiento o prevención de enfermedades.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier vía apropiada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a la vía y en una dosis adecuada para el tratamiento indicado. Los compuestos y composiciones pueden, por ejemplo, administrarse oralmente, intravascularmente, intraperitonealmente, de forma subcutánea, intramuscular o tópica. El modo preferido de administración es la administración oral. La composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, comprimido, cápsula, crema, pomada, gel, loción, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se elabora preferiblemente en forma de una dosis unitaria que contiene una cantidad particular de ingrediente activo. Ejemplos de tales dosis unitarias son comprimidos o cápsulas.

Las dosis terapéuticamente efectivas de los compuestos de la presente invención que se requieren para prevenir o parar el progreso de una condición médica se obtienen fácilmente por cualquier entendido en el campo. El régimen de dosis para el tratamiento de una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención se selecciona de acuerdo con varios factores, incluyendo el tipo, edad, peso, sexo y condición médica del paciente y de acuerdo con la gravedad de la enfermedad variando así ampliamente. Una dosis diaria adecuada para un mamífero variará ampliamente dependiendo de la enfermedad del paciente y de otros factores. No obstante, la dosis apropiada sería una de alrededor de 0,01 hasta 100 mg/kg de peso corporal, particularmente a partir de alrededor de 0,05 a 3 mg/kg de peso corporal, respectivamente de 0,01 a 10 mg/cm² de piel. El ingrediente activo también se puede administrar por inyección.

Para los propósitos terapéuticos, los compuestos de la invención se combinan de forma ordinaria con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si es per os, el compuesto se puede mezclar con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de calcio y sodio de ácido fosfórico y sulfúrico, gelatina, acacia, alginato sódico, polivinil-pirrolidona y/o polivinil alcohol, y de este modo comprimir o encapsular para administrar convenientemente. De forma alternativa, el compuesto se puede disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico y/o varios tampones. Los aditivos apropiados para su uso como pomadas, cremas o geles son por ejemplo parafina, vaselina, ceras naturales, almidón, celulosa, o polietilenglicol (PEG). Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en el arte farmacéutico.

Las composiciones farmacéuticas preferidas contienen una forma pseudopolimórfica de carvedilol, especialmente la forma IV de carvedilol, se pueden preparar con los adyuvantes seleccionados que no son activos en superficie, tal como polietilenglicoles (PEG) o azúcares sustitutivos así como tensioactivos no iónicos, tal como estearatos de polioxietileno, por ejemplo Mirj[®] 52, o copolímeros de polioxietileno-polioxi-propileno, por ejemplo Pluronic[®] F 68.

El contenido de grupos polioxietileno hidrofílicos en los copolímeros mencionados anteriormente de polioxi-etileno-polioxi-propileno se encuentra entre el 70% y el 90%. En una realización especialmente preferida la proporción

ES 2 291 503 T3

de grupos polioxietileno hidrofílicos respecto a los grupos polioxipropileno hidrofóbicos es de alrededor de 80:20 y el peso molecular promedio es de alrededor de 8,750.

Los estearatos de polioxietileno mencionados anteriormente preferiblemente tienen un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de 10 a 20, preferiblemente de 14 a 20, especialmente de 16 a 18.

A partir de las series de azúcares sustitutivos especialmente isomalt (isomaltulosa hidrogenada), por ejemplo Palatinit[®], se ha encontrado que es particularmente apropiado. Palatinit[®] es una isomaltulosa hidrogenada, que consiste en partes iguales de 1-*O*- α -D-glucopiranosil-D-sorbitol y 1-*O*- α -D-glucopiranosil-D-manitol dihidrato.

Además, en relación con la presente invención los polietilenglicoles con un peso molecular de 200 a 20.000, preferiblemente 1.000 a 20.000, más preferiblemente 4.000 a 10.000, particularmente de 6.000 a 8.000, se ha encontrado que son especialmente apropiados.

En una realización preferida de la presente invención la forma I, II ó IV de carvedilol se disuelve en un tensioactivo no iónico, preferiblemente Pluronic[®] F 68, o en un adyuvante que no es activo en superficie, preferiblemente polietilenglicol 6.000.

Así, las formas I, II ó IV de carvedilol se pueden disolver en polietilenglicol 6.000 que se funde a una temperatura aproximada de 70°C. De este modo se obtienen composiciones con elevadas concentraciones de carvedilol (más de 500 mg/ml). Además, otros aditivos, por ejemplo derivados de celulosa tales como hidroxipropil-metilcelulosas o hidroxipropilcelulosas, se pueden mezclar con el fin de controlar la tasa de liberación de la sustancia activa. Además, las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener dióxido de silicio en una elevada dispersión como agente anti-endurecedor.

En una realización preferida, el contenido de forma IV de carvedilol en las composiciones de acuerdo con la invención es de 5% (p/p) a 60% (p/p), preferiblemente de 5% (p/p) a 50% (p/p), especialmente a 10% (p/p) a 40% (p/p), siendo el % en peso en relación al peso total de la composición (sustancia activa y adyuvante).

En una realización preferida los adyuvantes de acuerdo con la invención tienen un punto de fusión inferior a 120°C, especialmente un punto de fusión de 30°C a 80°C.

Los adyuvantes mencionados anteriormente se pueden usar individualmente o en combinación de dos o más adyuvantes uno con el otro. La combinación de un adyuvante que es activo en superficie, preferiblemente polietilenglicol, con un tensioactivo no iónico, preferiblemente un copolímero de polioxietileno-polioxi-propileno, por ejemplo Pluronic[®] F 68, es especialmente preferido, desde que la adición de sustancias activas en superficie pueden acelerar la liberación de sustancias activas a partir de la composición.

Las composiciones con la forma IV de carvedilol que contienen como adyuvantes polietilenglicol, preferiblemente polietilenglicol 6.000, tanto de 0,1% a 50%, preferiblemente de 0,1% a 10%, de copolímeros de polioxi-etileno-polioxi-propileno, por ejemplo Pluronic[®] F 68, se ha visto que son especialmente apropiados.

En una realización en particular de la presente invención la proporción del adyuvante mencionado anteriormente que no es activo en superficie, por ejemplo polietileno 6.000, en relación con el adyuvante activo en superficie, por ejemplo Pluronic[®] F 68, está entre 1000:1 y 1:1, preferiblemente entre 100:1 y 10:1.

Las composiciones de la forma IV de carvedilol de acuerdo con la invención y los medicamentos producidos de esta forma pueden contener además aditivos tales como, por ejemplo, agregantes, plastificantes, diluyentes, vehículos, lubricantes, antiestáticos, antioxidantes, agentes de adsorción, agentes de separación, dispersantes, lacas de grageado, anti-espumantes, formadores de capas, emulsionantes, agentes de extensión y excipientes.

Los aditivos mencionados anteriormente pueden ser sustancias orgánicas o inorgánicas, por ejemplo agua, azúcar, sales, ácidos, bases, alcoholes, compuestos poliméricos orgánicos y similares. Los aditivos preferidos son lactosa, sacarosa, lactosa tablettose, carboximetilalmidón sódico, estearato magnésico, varias celulosas y celulosas sustituidas tal como, por ejemplo, metilhidroxipropilcelulosa, compuestos poliméricos de celulosa, dióxido de silicio altamente dispersado, almidón de maíz, talco, varios compuestos poliméricos de polivinilpirrolidona así como alcoholes polivinílicos y sus derivados. Es un requisito que todos los aditivos usados en la producción no sean tóxicos y una ventaja sería que no cambiaran la biodisponibilidad de la sustancia activa.

En una realización preferida las composiciones de acuerdo con la invención contienen la forma IV de carvedilol en una forma sustancialmente pura, polietilenglicol, copolímero polioxietileno-polioxipropileno así como dióxido de silicio altamente dispersado. En una realización especialmente preferida las composiciones de acuerdo con la invención contienen la forma IV de carvedilol 10-20% (p/p), polietilenglicol 65-85% (p/p), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno 1-10% (p/p) y dióxido de silicio altamente dispersado 0,1-10% (p/p), con los porcentajes referidos al peso total de las 4 sustancias nombradas independientemente de si encontramos adyuvantes adicionales en la composición.

Las composiciones de la forma IV de carvedilol en los adyuvantes se pueden preparar por disolución de la forma I, II ó IV de carvedilol en los adyuvantes molturados, seguido de una rápida solidificación de la mezcla de adyuvantes

con la sustancia activa disuelta, por ejemplo mediante congelación por pulverización en spray o mediante secado en spray. De forma alternativa, las composiciones de la forma IV de carvedilol en los adyuvantes se puede preparar por disolución del vehículo de polímero (PEG) en un disolvente orgánico apropiado o una mezcla de solventes (por ejemplo etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, acetona o mezclas de los mismos y/o con agua), seguido de la adición de la forma I, II o IV de carvedilol. Por tanto el disolvente se elimina mediante secado en spray. La conservación a temperatura ambiente durante alrededor de 1 a 2 meses resulta en una composición que contiene carvedilol en la forma IV sustancialmente pura como un ingrediente activo. Dependiendo de las condiciones usadas en el paso de solidificación en spray, la formación de la forma IV se puede obtener desde una semana a varios meses.

La presente invención también se refiere por lo tanto a un proceso para la producción de composiciones de la forma IV de carvedilol, que comprende la mezcla de carvedilol con adyuvantes hidrofílicos fundidos, tal como, por ejemplo, polietilenglicol, y/o sustancias activas en superficie, tal como, por ejemplo, Pluronic® F 68. De forma alternativa, el compuesto activo y los adyuvantes se pueden mezclar en el siguiente paso de fusión. En una realización preferida la formulación obtenida de este modo a continuación se congela por pulverización en spray.

En el caso de secado en spray, el material a secar se pulveriza en forma de una solución o suspensión en el extremo superior de un contenedor ancho cilíndrico a través de un dispositivo de atomización para dar una nube de gotas. La nube de gotas resultante se mezcla con aire caliente (preferiblemente > 100°C) o un gas inerte que se conduce hacia la secadora alrededor de la zona de atomización. El vapor de solvente resultante se recoge con aire seco y se saca, y el polvo separado se elimina del contenedor mediante un separador.

En el caso de congelación por pulverización en spray, el material a solidificar se pulveriza como una mezcla de fusión en el extremo superior de un contenedor ancho cilíndrico a través de un dispositivo de atomización calentable para dar una nube de gotas. La nube de gotas resultante se trata con corrientes de aire frío (preferiblemente < 25°C), que apuntan al secador hacia la zona de atomización. El calor de congelación que es liberado se recoge mediante el aire y se saca, y el polvo solidificado separado se elimina del contenedor mediante un separador. Tanto como los dispositivos de atomización también entran en consideración las toberas de presión giratorias (calentables), toberas neumáticas (toberas binarias/ternarias) o atomizadores centrífugos.

Las composiciones resultantes de la forma IV de carvedilol se pueden usar farmacéuticamente de varios modos. Así, por ejemplo, tales composiciones se pueden procesar además para formas de administración de liberación rápida, tal como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos cubiertos, cápsulas, granulados, pellets, etc. con una tasa de resorción mejorada. Esto permite bajo ciertas circunstancias una reducción de la dosis en comparación con los medicamentos orales de liberación rápida convencionales que se han producido usando la forma II cristalina de carvedilol.

Las composiciones resultantes de la forma IV de carvedilol también se pueden usar especialmente para la producción de medicamentos con una característica de liberación modificada. Bajo una característica de liberación modificada se tiene que entender, por ejemplo, una liberación del 95% tras más de dos horas, preferiblemente tras de 2 a 24 horas, o una liberación dependiente del pH en que el inicio de la liberación está retrasado en el tiempo. Para este propósito, las composiciones de carvedilol se pueden procesar a todos los medicamentos orales farmacéuticamente convencionales de liberación modificada.

Ejemplos de medicamentos con características de liberación modificada son comprimidos cubiertos que son resistentes a los ácidos gástricos o formas retardadas, tales como por ejemplo matrices hidrocoloides o medicamentos similares de los que se libera la sustancia activa mediante un proceso de erosión o difusión. Las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden procesar a formulaciones con liberación de la sustancia activa modificada por la adición de otros adyuvantes o cubridores en película o mediante la incorporación de sistemas de liberación farmacéutica convencionales. Así, las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden incorporar, por ejemplo, en sistemas de matrices hidrocoloides, especialmente en aquellos que se basan en derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa o derivados de poliacrilato tal como, por ejemplo, Eudragit RL. Las matrices mencionadas anteriormente pueden contener, adicionalmente o alternativamente, un formación de matrices hidrocoloides que se inflan dependiendo del pH, tales como, por ejemplo, alginato sódico o carboximetilcelulosa sódica. Mediante la adición de estos se puede obtener un adyuvante con una liberación diana que se puede determinar individualmente. Por lo tanto, el uso de composiciones de acuerdo con la invención nos lleva a una mejora apreciable en la resorción en comparación con la forma IV cristalina de carvedilol como sustancia activa.

Así, las composiciones congeladas por pulverización en spray de carvedilol de acuerdo con la invención, preferiblemente aquellas que comprenden Pluronic® F 68, polietilenglicol 6000, dióxido de silicio altamente dispersado y carvedilol (preferiblemente de acuerdo con el Ejemplo 4), se pueden comprimir en comprimidos, por ejemplo, por compresión directa, granulación y compactación junto con formadores de matrices hidrofílicas que controlan la liberación, tales como por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosas 2208 con un promedio de viscosidad de alrededor de 100 mPa · s (Metocel® K100 LV-Premium) e hidroxipropilmetilcelulosas 2208 con un promedio de viscosidad de alrededor de 4000 mPa · s (Metocel® K4M-Premium), y con lubricantes o agentes anti-apelmazantes, tales como por ejemplo estearato magnésico y celulosas microcristalinas (Avicel® F102). Además, los comprimidos se pueden recubrir con una laca convencional, tal como por ejemplo Opadry® II White Y-30-18037 y Opadry® Clear YS-1-7006.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son apropiadas para la producción de formas de administración farmacéuticas convencionales, preferiblemente formas de administración oral, para el tratamiento y/o

ES 2 291 503 T3

prevención de trastornos cardíacos y circulatorios, tales como por ejemplo hipertensión, insuficiencia cardíaca y angina de pecho.

La dosis en que se administran las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención dependen de la edad y los requerimientos de los pacientes y la vía de administración. En general, para la administración oral, dosis simples de alrededor de 0,1 mg a 50 mg de carvedilol por día entran en consideración. Por esto, se usaron las formulaciones con un contenido en sustancia activa de carvedilol de alrededor de 1 mg a 50 mg.

La presente invención también se refiere por lo tanto a un método para el tratamiento de enfermedades, tales como la hipertensión, insuficiencia cardíaca o angina de pecho, que comprende la administración de medicamentos que contienen las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente.

Caracterización de la Forma IV de Carvedilol

Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB)

La CDB (calorimetría diferencial de barrido) se llevó a cabo en un sistema Mettler TA 8000 con un DSC 821e, un robot de muestras y un equipamiento interno de frío. Se usó nitrógeno seco como gas purgante (flujo 150 ml/min) y gas seco (flujo 150 ml/min). Las tasas de barrido fueron de 5°C/min y 1°C/min (ciclos de calor y frío) y el rango de pesos de las muestras de 1 a 12 mg. Se usaron recipientes de aluminio sellables de 40 µl cerrados herméticamente con una cubierta de perforación. Antes de la medición la cubierta se perforó automáticamente formando agujeros de aproximadamente 1,5 mm. Todas las mediciones se realizaron con las cubiertas perforadas. La calibración de las temperaturas y el calor de fusión se realizó con indio 99,999% (Mettler-Toledo (Schweiz) AG; CH-Greifensee). Punto de fusión 156,6°C; Calor de fusión 28,45 J/g.

El punto de fusión medido (T) de la forma IV de carvedilol fue alrededor de 94-96°C. El calor de fusión de la forma IV de carvedilol fue ΔH_f 144-154 J/g correspondiente a 60-64 kJ/mol para el hemihidrato (peso molecular: 406,5 + 9).

El AGT (Análisis gravimétrico térmico) se llevó a cabo en un sistema Mettler TA 8000 con un AGT 851e y un robot de muestras y enfriamiento con aire. Se usó nitrógeno seco como gas purgante (flujo 50 ml/min) y gas seco (flujo 20 ml/min). Las tasas de barrido fueron de 5°C/min y 1°C/min (ciclos de calor y frío), el peso de la muestra fue de 10 a 50 mg. Se usaron recipientes de aluminio sellables de 100 µl cerrados herméticamente con una cubierta de perforación. Antes de la medición la cubierta se perforó automáticamente formando agujeros de aproximadamente 1,5 mm. Los recipientes sellados previenen cualquier intercambio de solventes y humedad con la atmósfera durante la posición de reposo en el robot de muestras.

La pérdida de peso determinada (paso de peso) entre 50°C y 140°C fue aproximadamente de 2,2% (porcentaje en peso), correspondiente a la ½ molar de agua para el peso molecular del hemihidrato.

Difractometría de FT-IR y rayos X

El espectro de infrarrojos (IR) de la muestra se grabó como una capa de una suspensión de Nujol que consistía aproximadamente en 15 mg de muestra y aproximadamente 15 mg de Nujol entre dos placas de cloruro sódico, con un espectrómetro FT-IR en transmitancia. El espectrómetro es un Nicolet 20SXB o equivalente (resolución 2 cm⁻¹, 32 o 64 barridos coañadidos, detector MCT).

La difracción de polvo de rayos X se llevó a cabo con un difractómetro de rayos X Stoe de STADIP en transmisión, radiación Cu_{Kα1}, monocromador Ge, rotación de la muestra durante la medición, detector sensible a la posición (PSD), rango de ángulos de 2° a 32° (2θ), pasos de 0,5° (2θ), tiempo de medición 40 segundos por paso.

El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma IV tiene picos característicos a 2θ = 7,0°, 8,3° (se subdivide en dos picos a 8,235° + 8,383°), 11,5°, 15,7°, y 17,2° (Figura 5). Picos característicos de la forma II ocurren a 2θ = 5,9°, 14,9°, 17,6°, 18,5°, y 24,4° (Figura 6) y de la forma I a 10,5°, 11,7°, 14,3°, 18,5°, 19,3°, 21,2°, 22,1° (Figura 7).

Los datos de cristales para C₂₄H₂₆N₂O₄·C₂₄H₂₆N₂O₄·H₂O (dos moléculas de carvedilol y una molécula de agua), grupo de espacio monoclinico P2₁/n, a=13,517(3)Å, b=16,539(3)Å, c=19,184(4)Å, β=94,27(3)°, V=4276,9(15) Å³, Z=8, los datos se grabaron en un detector de placas de imágenes STOE usando radiación MoK_α (monocromador de grafito), se usó un cristal incoloro de dimensiones 0,3x0,3x0,05 mm y se recogieron un total de 5298 mediciones únicas. La estructura se solvato usando métodos directos y se depuró a un R_{factor} de 0,0764. Había dos moléculas de carvedilol y una molécula de agua en la unidad asimétrica del cristal. El patrón de difracción de rayos X teórico calculado a partir de su estructura coincide bien con el patrón de difracción de polvo de rayos X derivado experimentalmente de muestras de la forma cristalina IV.

Los espectros de IR de la forma IV de carvedilol muestran las mayores diferencias comparándolo con los espectros de las formas I y II de carvedilol en el rango de expansión de la vibración de la forma IV 3400 cm⁻¹; forma I 3450 cm⁻¹; forma II 3345 cm⁻¹ (ver Figuras 1 a 4), que son causadas por diferentes puentes de hidrógeno.

ES 2 291 503 T3

Los siguientes Ejemplos intentan describir las realizaciones preferidas de la invención, sin intención de limitarlas.

Ejemplo 1

Preparación de carvedilol congelado por pulverización en espray

El carvedilol congelado por pulverización en espray usado para aislar la forma IV se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento: Macrogl 6000 (polietilenglicol) primero se funde de 70 a 85°C. A continuación se disuelve Pluronic F 68 (polipropilenglicol) y la forma II de carvedilol de 70 a 85°C proporcionando un material fundido de la presente composición (tamaño del lote: aproximadamente 10 kg): 16,84% carvedilol; 5,05% Pluronic F68 y 78,11% Macrogl 6000.

Este material fundido se congela por pulverización en espray usando nitrógeno frío (0 a 5°C) mediante una tobera de dos fluidos calentada. El material congelado por pulverización en espray se recoge usando un separador de corriente de aire. Antes de su uso posterior el lote se conserva a 4 - 8°C durante 8 meses.

Ejemplo 2

Procedimiento para la preparación de la forma IV de carvedilol

Se agitaron 9 g de carvedilol congelado por pulverización en espray y 100 ml de agua destilada durante toda la noche a temperatura ambiente con un agitador magnético. La suspensión obtenida se filtró a través de un filtro de 0,45 µm y se lavó dos veces con 20 ml de agua destilada. El sedimento del filtro se resuspendió en 100 ml de agua destilada y se agitó de nuevo toda la noche. La suspensión obtenida de este modo se filtró de nuevo a través de un filtro de 0,45 µm, se lavó dos veces con 20 ml de agua destilada y se secó al vacío (10-15 mbar) a temperatura ambiente durante al menos 12 horas para obtener aproximadamente 1,6 g de la forma IV. La forma IV obtenida se caracteriza tal como se describe anteriormente.

Para obtener la forma IV pura, 130 mg del material aislado anteriormente se suspende en 3,25 ml de metanol/agua (90:10 v/v) y se calienta a 50-60°C hasta que todo el material se disuelve. La solución se enfría hasta temperatura ambiente durante una hora y se conserva toda la noche a temperatura ambiente. El material cristalino obtenido de este modo se aísla y se seca en una corriente de nitrógeno seco para obtener 70-100 mg de la forma IV pura cristalina. La forma IV obtenida se caracteriza tal como se describe anteriormente.

Para obtener cristales más grandes de forma IV para las mediciones de los cristales simples por Rayos X, 100 mg del material aislado anteriormente se suspendió en 4 ml de metanol/agua (90:10 v/v) y se calentó a 50°C-60°C hasta que todo el material se disolvió. La solución se enfrió muy lentamente a partir de 55°C hasta menos 10°C durante 50 horas. El material cristalino obtenido de este modo se aisló y se secó en corrientes de nitrógeno seco para obtener 50-80 mg de la forma IV pura cristalina. Los cristales obtenidos de este modo se usaron para realizar las mediciones de cristales simples mediante Rayos X.

Ejemplo 3

Proceso para la preparación de la forma IV de carvedilol

Se suspendieron 118 mg de la forma II de carvedilol en 3 ml de metanol/agua (90:10 v/v) y se calentaron a 50-60°C hasta que se obtuvo una solución clara. La solución se enfrió a 40-50°C y se puso una pequeña cantidad de forma IV cristalizada (obtenida tal como se describe en el Ejemplo 2). La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se conservó durante toda la noche a 5-8°C. El material cristalino obtenido de este modo se aisló y se secó en una corriente de nitrógeno seco para obtener 50-80 mg de la forma IV pura cristalina. La forma IV obtenida se caracteriza tal como se describe anteriormente.

Ejemplo 4

Composición que contiene la forma IV de carvedilol

Carvedilol	50,0 g
Polietilenglicol 6.000	250,0 g
Peso Total	300,0 g

ES 2 291 503 T3

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. La forma II de carvedilol se agita en la mezcla de fusión resultante y se disuelve homogéneamente. Entonces, la mezcla fundida se congela por pulverización en spray. De forma alternativa, la mezcla fundida puede solidificarse mediante otros métodos, a menos que la solidificación ocurra fácilmente. La conservación a temperatura ambiente durante alrededor de 2 meses resulta en una composición que contiene carvedilol en la forma IV sustancialmente pura como ingrediente activo.

Ejemplo 5

Composición que contiene la forma IV de carvedilol

Carvedilol	50,0 g
Polietilenglicol 6.000	250,0 g
Peso Total:	300,0 g

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. La forma I de carvedilol se agita en la mezcla resultante y se disuelve homogéneamente. Entonces, la mezcla se congela por pulverización en spray. De forma alternativa, la mezcla puede solidificarse mediante otros métodos, a menos que la solidificación ocurra fácilmente. La conservación a temperatura ambiente durante alrededor de 2 meses resulta en una composición que contiene carvedilol en forma IV sustancialmente pura como un ingrediente activo.

Ejemplo 6

Composición que contiene la forma IV de carvedilol

Carvedilol	50,0 g
Copolímero polioxietileno-polioxipropileno	250,0 g
Peso Total:	300,0 g

El copolímero polioxietileno-polioxipropileno se funde a 70°C. La forma II de carvedilol se agita en la mezcla fundida resultante y se disuelve homogéneamente. Entonces, la mezcla se congela por pulverización en spray. De forma alternativa, la mezcla puede solidificarse mediante otros métodos, a menos que la solidificación ocurra fácilmente. La conservación a temperatura ambiente durante alrededor de 2 meses resulta en una composición que contiene carvedilol en forma IV sustancialmente pura como ingrediente activo.

Ejemplo 7

Composición que contiene la forma IV de carvedilol

Carvedilol	50,0 g
Copolímero polioxietileno-polioxipropileno	15,0 g
Polietilenglicol 6.000	235,0 g
Peso Total:	300,0 g

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. A continuación, el copolímero polioxietileno-polioxipropileno se agitó con la mezcla anterior, de mismo modo se fundió y la mezcla fundida se homogeneizó. La forma II de carvedilol se puso en la mezcla resultante y se disolvió homogéneamente. Entonces, la mezcla se congeló por pulverización en spray. De forma alternativa, la mezcla puede solidificarse mediante otros métodos, a menos que la solidificación ocurra fácilmente. La conservación a temperatura ambiente durante alrededor de 2 meses resulta en una composición que contiene carvedilol en la forma IV sustancialmente pura como ingrediente activo.

Si se desea, las propiedades del proceso técnico tal como, por ejemplo, la capacidad de flujo de las soluciones se puede mejorar mediante la adición de otros adyuvantes, ver Ejemplo 9.

ES 2 291 503 T3

Ejemplo 8

Composición que contiene la forma IV de carvedilol

5	Carvedilol	50,0 g
	Copolímero polioxietileno-polioxipropileno	15,0 g
10	Polietilenglicol 6.000	235,0 g
	Peso Total:	300,0 g

15 El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. A continuación, el copolímero polioxietileno-polioxipropileno se agita en la mezcla anterior, se funde del mismo modo y la mezcla se homogeneiza. La forma I de carvedilol se agita en la mezcla resultante y se disuelve homogéneamente. Entonces, la mezcla se congela por pulverización por spray. De forma alternativa, la mezcla se puede solidificar mediante otros métodos, a menos que la solidificación ocurra
20 fácilmente. La conservación a temperatura ambiente durante alrededor de 2 meses resulta en una composición que contiene carvedilol en forma IV sustancialmente pura como ingrediente activo.

Si se desea, las propiedades del proceso técnico tal como, por ejemplo, la capacidad de flujo de las soluciones se puede mejorar mediante la adición de otros adyuvantes, ver Ejemplo 9.

25

Ejemplo 9

Composición que contiene la forma IV de carvedilol

30	Carvedilol	50,0 g
	Copolímero polioxietileno-polioxipropileno	15,0 g
35	Polietilenglicol 6.000	232,0 g
	Dióxido de silicio, altamente dispersado	3,0 g
40	Peso Total:	300,0 g

45 El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. A continuación, el copolímero polioxietileno-polioxipropileno se agita en la mezcla anterior, se funde del mismo modo y la mezcla fundida se homogeneiza. La forma II de carvedilol se agita en la mezcla resultante y se disuelve homogéneamente. Entonces, la mezcla se congela por pulverización en spray. De forma alternativa, la mezcla se puede solidificar mediante otros métodos, a menos que la solidificación ocurra fácilmente. La composición de carvedilol entonces se trata con dióxido de silicio altamente dispersado y se mezcla homogéneamente. La conservación a temperatura ambiente durante alrededor de 2 meses resulta en una composición
50 que contiene carvedilol en forma IV sustancialmente pura como ingrediente activo.

Ejemplo 10

55 *Composición que contiene la forma IV de carvedilol*

	Carvedilol	50,0 g
60	Copolímero polioxietileno-polioxipropileno	125,0 g
	Polietilenglicol 6.000	125,0 g
65	Peso Total:	300,0 g

ES 2 291 503 T3

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. A continuación, el copolímero polioxietileno-polioxipropileno se agita en la mezcla anterior, se funde del mismo modo y la mezcla fundida se homogeneiza. La forma II de carvedilol se agita en la mezcla resultante y se disuelve homogéneamente. Entonces, la mezcla se congela por pulverización en spray. De forma alternativa, la mezcla puede solidificarse mediante otros métodos, a menos que la solidificación ocurra fácilmente. La conservación a temperatura ambiente durante alrededor de 2 meses resulta en una composición que contiene carvedilol en forma IV sustancialmente pura como ingrediente activo.

Ejemplo 11

Composición que contiene la forma IV de carvedilol

Carvedilol	50,0 g
Isomalt	450,0 g
Peso Total:	500,0 g

El isomalt se funde por encima de su punto de fusión. A continuación, la forma II de carvedilol se agita en la mezcla resultante y se disuelve homogéneamente. Entonces, la mezcla se congela por pulverización en spray. De forma alternativa, la mezcla puede solidificarse mediante otros métodos, a menos que la solidificación ocurra fácilmente. La conservación a temperatura ambiente durante alrededor de 2 meses resulta en una composición que contiene carvedilol en forma IV sustancialmente pura como ingrediente activo.

Ejemplo 12

Composición que contiene la forma IV de carvedilol Comprimidos de liberación rápida

Carvedilol	50,0 g
Copolímero polioxietileno-polioxipropileno	15,0 g
Polietilenglicol 6.000	232,0 g
Dióxido de silicio, altamente dispersado	3,0 g
Lactosa Tablettose	146,0 g
Carboximetilalmidón sódico	15,0 g
Dióxido de silicio, altamente dispersado	4,0 g
Estearato magnésico	10,0 g
Peso Total:	475,0 g

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. A continuación, el copolímero polioxietileno-polioxipropileno se agita en la mezcla anterior, se funde del mismo modo y la mezcla fundida se homogeneiza. La forma II de carvedilol se agita en la mezcla resultante y se disuelve homogéneamente. Entonces, la mezcla se congela mediante pulverización en spray. De forma alternativa, la mezcla puede entonces solidificarse mediante otros métodos, a menos que la solidificación tenga lugar fácilmente. La mezcla se trata a continuación con dióxido de silicio altamente dispersado y se mezcla homogéneamente. La mezcla obtenida se mezcla con lactosa tablettose y se mezcla. La fase exterior (lubricante, agente de flujo, agente de separación y extensión) consistente de carboxi-metilalmidón sódico, dióxido de silicio altamente dispersado y estearato magnésico se añade a la mezcla anterior y se mezcla homogéneamente. La mezcla resultante se comprime en formas farmacéuticas o se pone en cápsulas por el método normal teniendo en consideración el contenido de sustancia activa deseado. La conservación a temperatura ambiente durante alrededor de 2 meses resulta en una composición que contiene carvedilol en la forma IV sustancialmente pura como ingrediente activo.

ES 2 291 503 T3

Ejemplo 13

Composición que contiene la forma IV de carvedilol - Comprimidos retardados

5	Carvedilol	50,0 g
	Copolímero polioxietileno-polioxipropileno	15,0 g
10	Polietilenglicol 6.000	232,0 g
	Dióxido de silicio, altamente dispersado	3,0 g
15	Lactosa Tablettose	146,0 g
	Hidroxipropilmetilcelulosa 2208	240,0 g
20	Dióxido de Silicio, altamente dispersado	4,0 g
	Estearato magnésico	10,0 g
25	Peso Total:	700,0 g

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. a continuación, el copolímero polioxietileno-polioxipropileno se añade a la mezcla anterior, se funde del mismo modo y la mezcla fundida se homogeneiza. La forma II de carvedilol se agita en la mezcla resultante y se disuelve homogéneamente. Entonces, la mezcla se congela por pulverización en spray. De forma alternativa, la mezcla se puede solidificar mediante otros métodos, a menos que la solidificación tenga lugar fácilmente. A continuación la mezcla se trata con dióxido de silicio altamente dispersado y se mezcla homogéneamente. La mezcla obtenida se trata con lactosa tablettose y se mezcla. La fase exterior (lubricante, agente de flujo, agente de separación y extensión), consistente en hidroxipropilmetilcelulosa 2208, dióxido de silicio altamente dispersado y estearato magnésico se añade a la mezcla anterior y se mezcla homogéneamente. La mezcla resultante se comprime a formas farmacéuticas o se pone en cápsulas del modo normal teniendo en consideración el contenido en sustancia activa deseado. La conservación a temperatura ambiente durante alrededor de 2 meses resulta en una composición que contiene carvedilol en forma IV sustancialmente pura como un ingrediente activo.

40 Ejemplo 14

Composición que contiene la forma IV de carvedilol - Comprimidos retardados

45	Carvedilol	50,0 g
	Copolímero polioxietileno-polioxipropileno	15,0 g
50	Polietilenglicol 6.000	232,0 g
	Dióxido de silicio, altamente dispersado	3,0 g
55	Lactosa tablettose	96,0 g
	Hidroxipropilmetilcelulosa 2208	240,0 g
60	Alginato sódico	50,0 g
	Dióxido de silicio, altamente dispersado	4,0 g
	Estearato magnésico	10,0 g
65	Peso Total:	700,0 g

ES 2 291 503 T3

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. a continuación, el copolímero polioxietileno-polioxipropileno se añade a la mezcla anterior, se funde del mismo modo y la mezcla fundida se homogeneiza. La forma II de carvedilol se agita en la mezcla resultante y se disuelve homogéneamente. Entonces, la mezcla se congela por pulverización en espray. De forma alternativa, la mezcla se puede solidificar mediante otros métodos, a menos que la solidificación tenga lugar fácilmente. La composición de carvedilol se trató a continuación con dióxido de silicio altamente dispersado y se mezcló homogéneamente. La mezcla obtenida se trató con lactosa tablettose y se mezcló. La fase exterior (lubricante, agente de flujo, agente de separación y extensión), consistente en alginato sódico, dióxido de silicio altamente dispersado y estearato magnésico se añade a la mezcla anterior y se mezcla homogéneamente. La mezcla resultante se comprime a formas farmacéuticas o se pone en cápsulas del modo normal teniendo en consideración el contenido de sustancia activa deseado.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. La forma pseudopolimórfica del hemihidrato de ($\pm$)1-(4-carbazoliloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)etilamino]-2-propanol que tiene el siguiente patrón de difracción de rayos-X obtenido con una radiación $\text{CuK}\alpha_1$ - a $2\theta = 7,0, 8,3, 11,5, 15,7, \text{ y } 17,2$, un espectro infrarrojo con picos agudos a 3526 cm^{-1} , 3492 cm^{-1} y 3400 cm^{-1} , y un punto de fusión de aproximadamente $T = 94\text{-}96^\circ\text{C}$.
2. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades cardíacas.
3. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.
4. La composición de acuerdo a la reivindicación 3, en donde uno o más adyuvantes en la composición no son activos en superficie.
5. La composición de acuerdo a la reivindicación 4, en donde polietilenglicol está presente como el adyuvante que no es activo en superficie.
6. La composición de acuerdo a la reivindicación 5, en donde el polietilenglicol posee un peso molecular de 200 a 20,000, preferiblemente de 4,000 a 10,000.
7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde un sustituto de azúcar está presente como el adyuvante que no es activo en superficie.
8. La composición de acuerdo a la reivindicación 7, en donde isomaltosa está presente como el sustituto de azúcar.
9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en donde uno o más tensioactivos no-iónicos están presentes.
10. La composición de acuerdo a la reivindicación 9, en donde un copolímero de polioxietilen-polioxipropileno está presente como el tensioactivo no-iónico.
11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en donde un polioxietilen estearato está presente como el tensioactivo no-iónico.
12. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde la proporción de adyuvantes que no son activos en superficie respecto a los tensioactivos no-iónicos está entre 1000:1 y 1:1, preferiblemente entre 100:1 y 10:1.
13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, en donde el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 está presente en una concentración entre 5% (p/p) y 60% (p/p).
14. La composición de acuerdo a la reivindicación 13, en donde el compuesto de la reivindicación 1 está presente en una concentración entre 10% (p/p) y 40% (p/p).
15. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, en donde está presente dióxido de silicio altamente dispersado.
16. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 15, que contiene 10-20% (p/p) de un compuesto de la reivindicación 1, 65-85% (p/p) polietilen glicol, 1-10% (p/p) copolímero polioxietilen-polioxipropileno y 0,1-10% (p/p) de dióxido de silicio altamente dispersado.
17. Una forma de administración farmacéuticamente aceptable que comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 16.
18. Una forma de administración farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 17, que posee una liberación modificada del principio activo, con el 95% de la sustancia activa siendo liberado en 2 a 24 horas.
19. Una forma de administración farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18, que es una forma de administración sólida.
20. Una forma de administración farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, que es una forma de administración oral.
21. Un procedimiento para la producción de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 16, que comprende la fusión de un compuesto de la reivindicación 1 en un adyuvante que no es activo en superficie y/o un tensioactivo no-iónico.

ES 2 291 503 T3

22. El procedimiento de acuerdo a la reivindicación 21, en donde la fusión resultante se solidifica mediante congelación por pulverización en spray.

5 23. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 16 para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca o angina de pecho.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

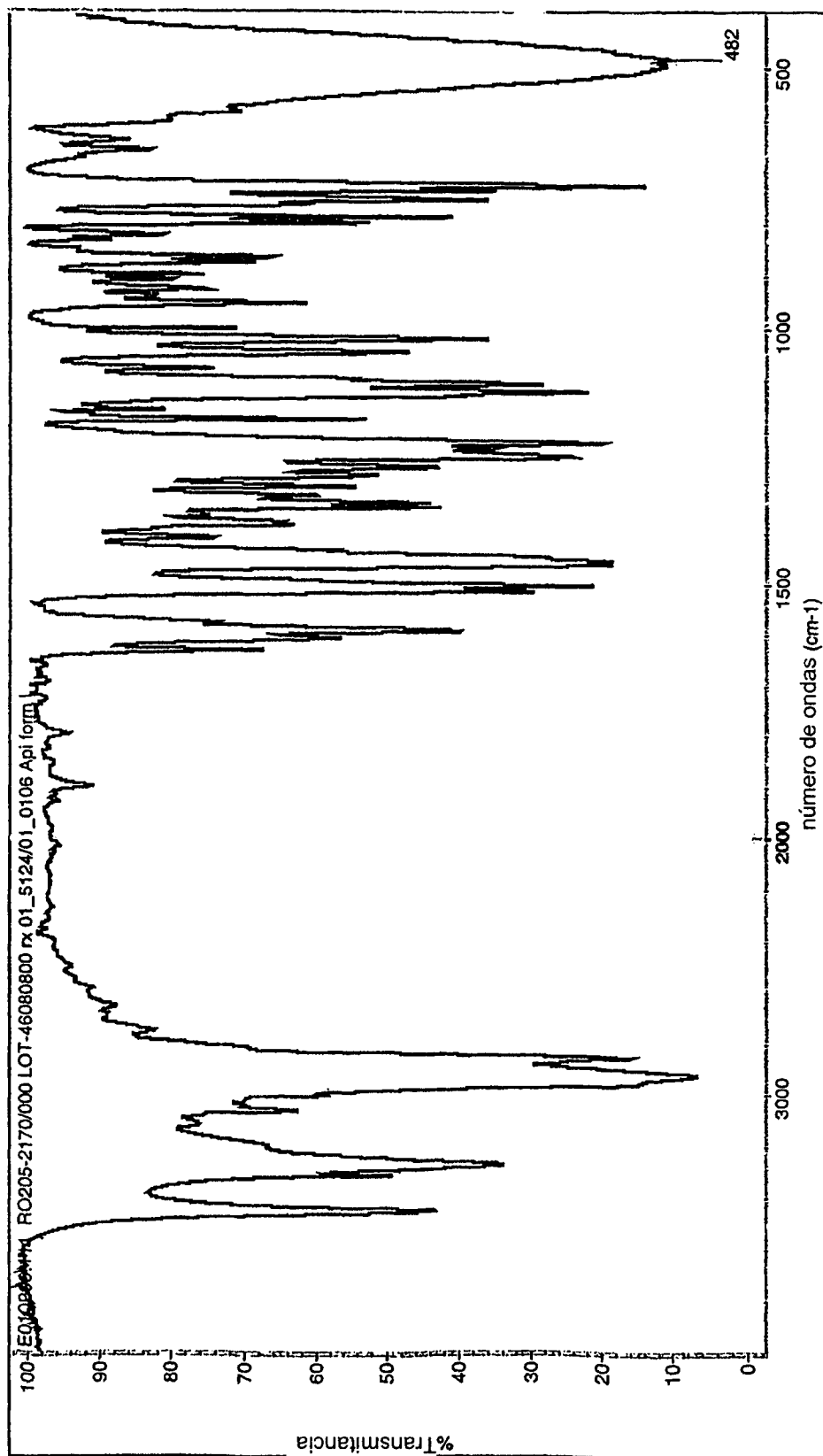


Figura 1: Espectro IR de la forma I de carvedilol

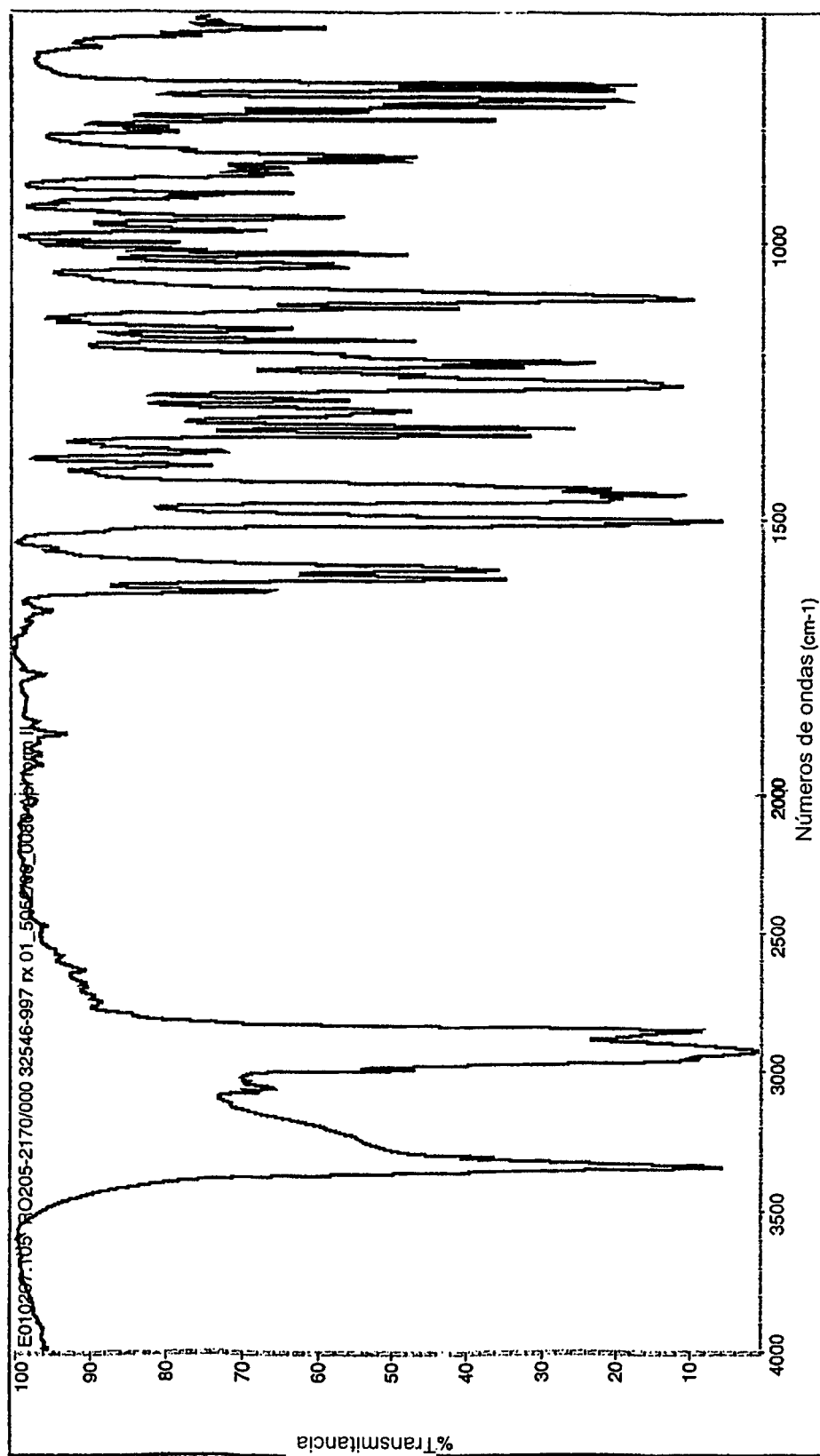


Figura 2: Espectro IR de la forma II de carvedilol

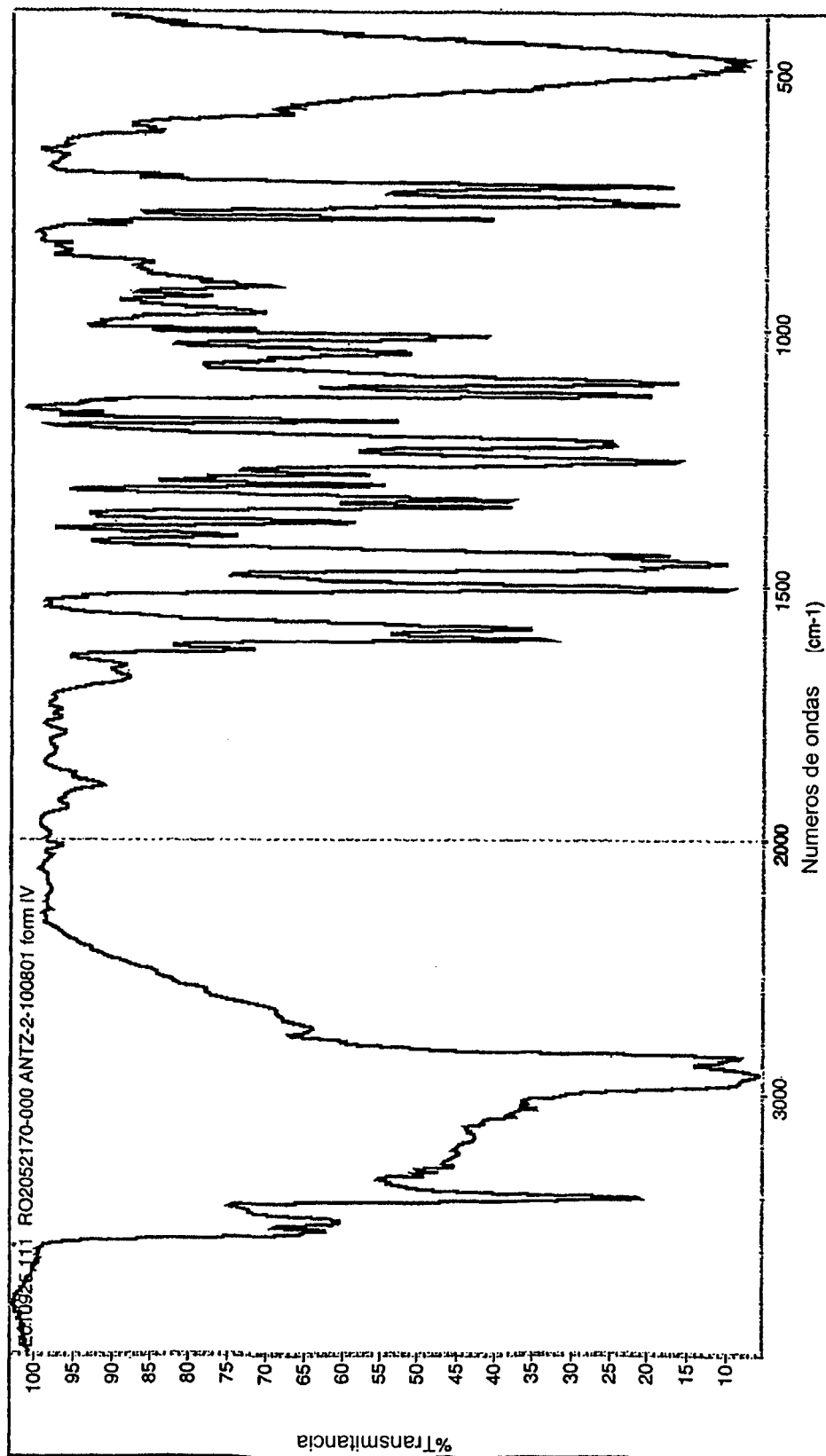


Figura 3: Espectro IR de la forma IV de carvedilol

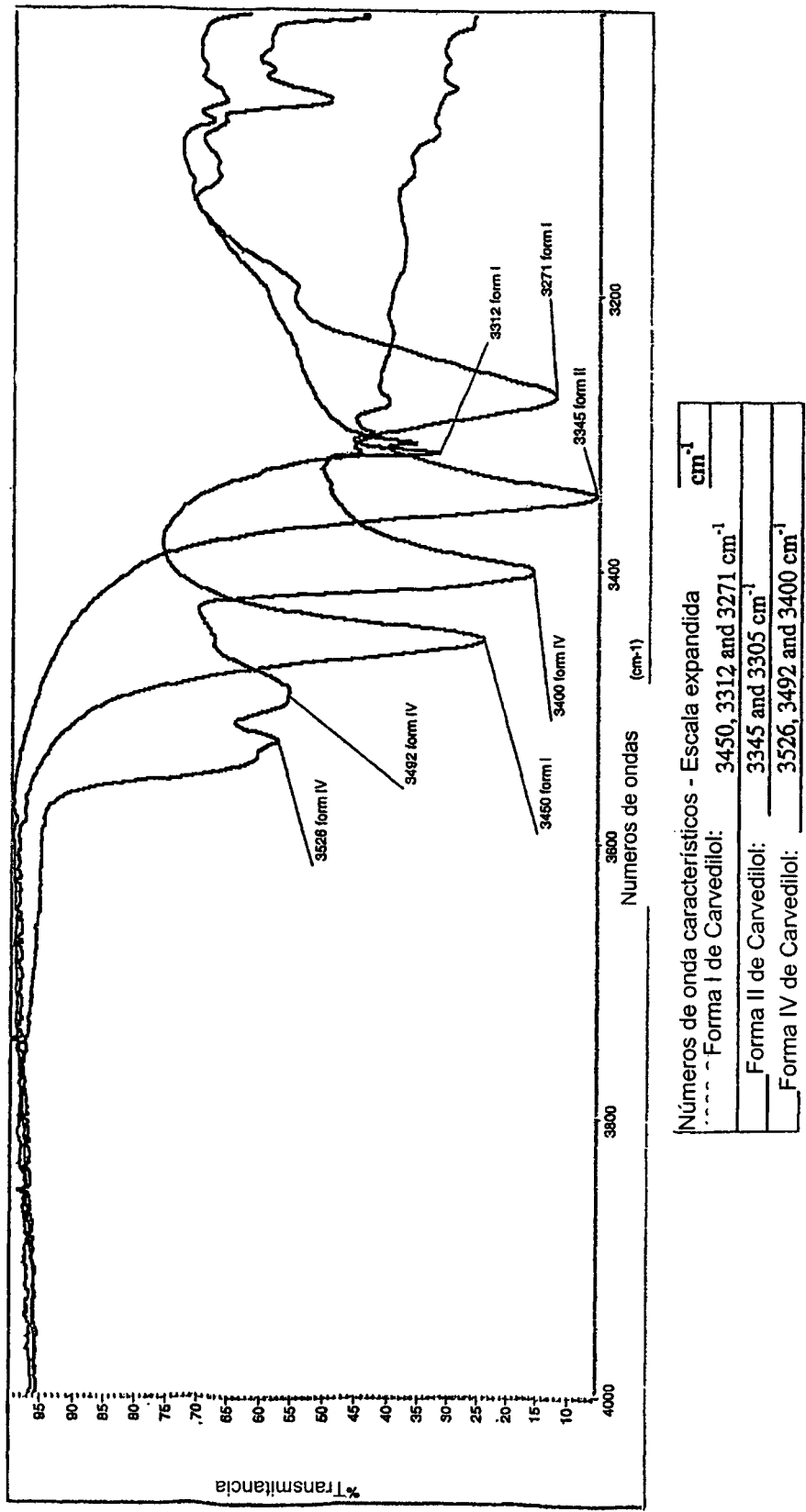


Figura 4: Superposición del espectro IR de las formas I, II y IV de carvedilol (escala expandida 4000-3000 cm⁻¹)

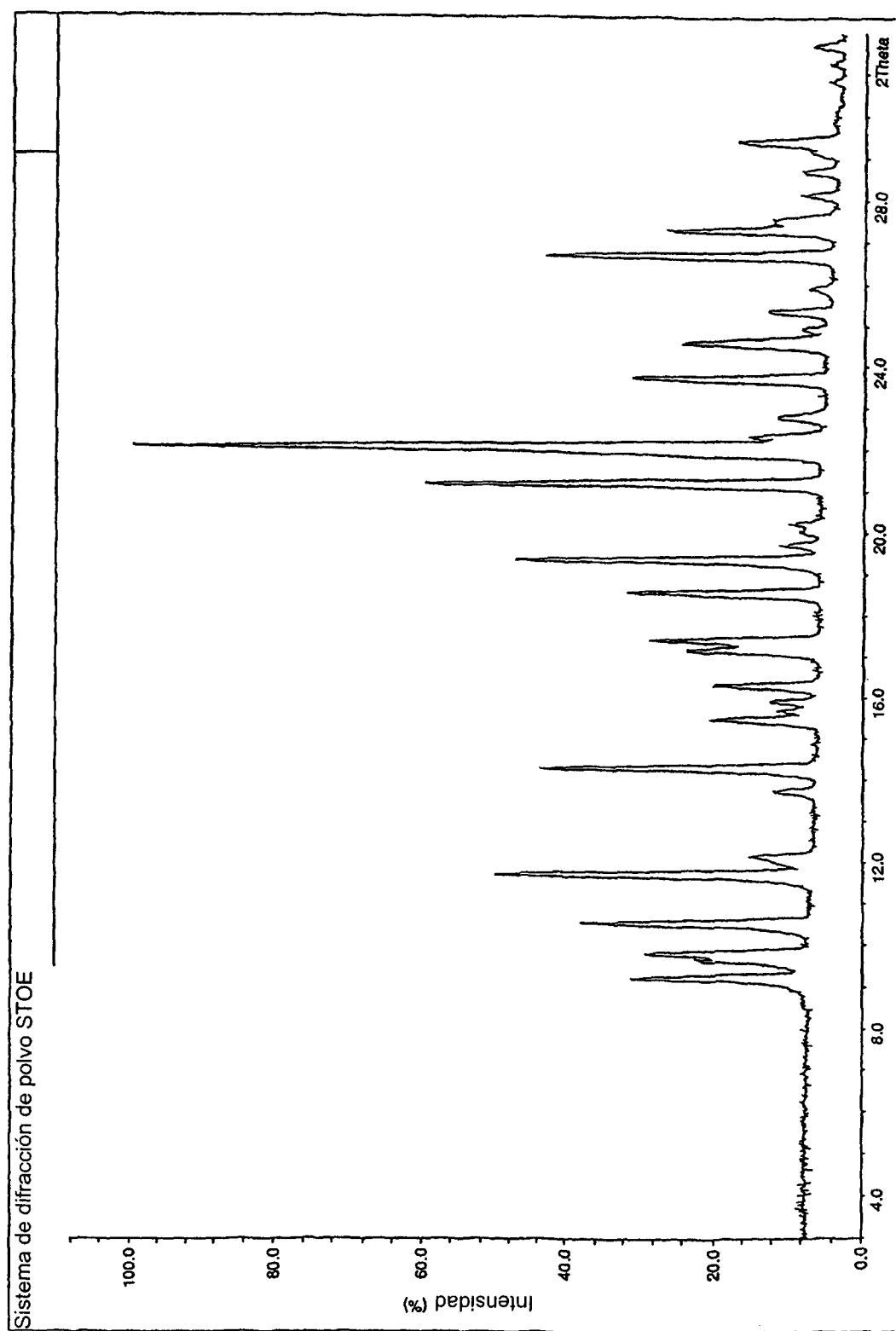


Figura 5: Patrón de Rayos X de polvo de cristal de la forma I de carvedilol

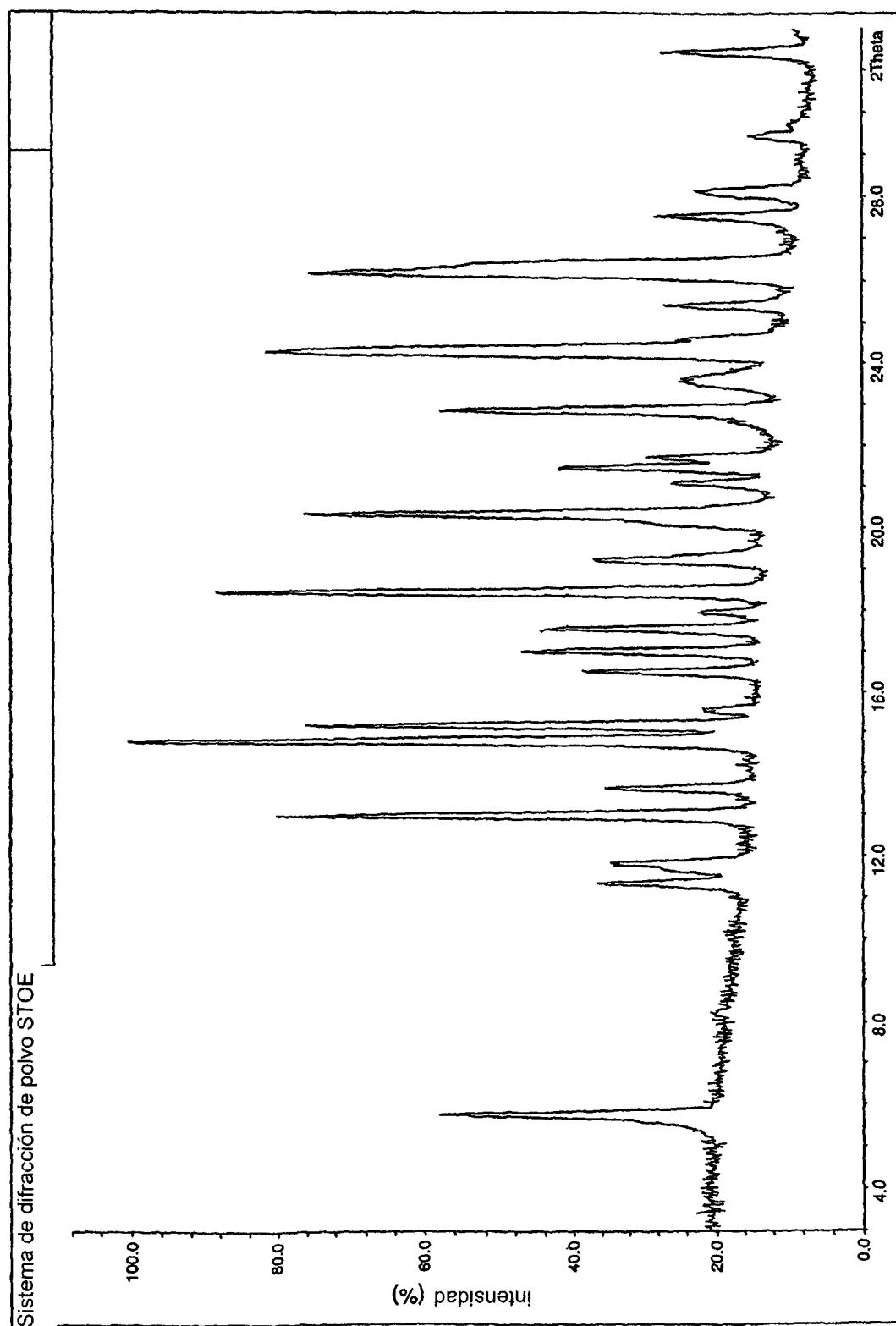


Figura 6: Patrón de Rayos X del polvo de cristal de la forma II de carvedilol

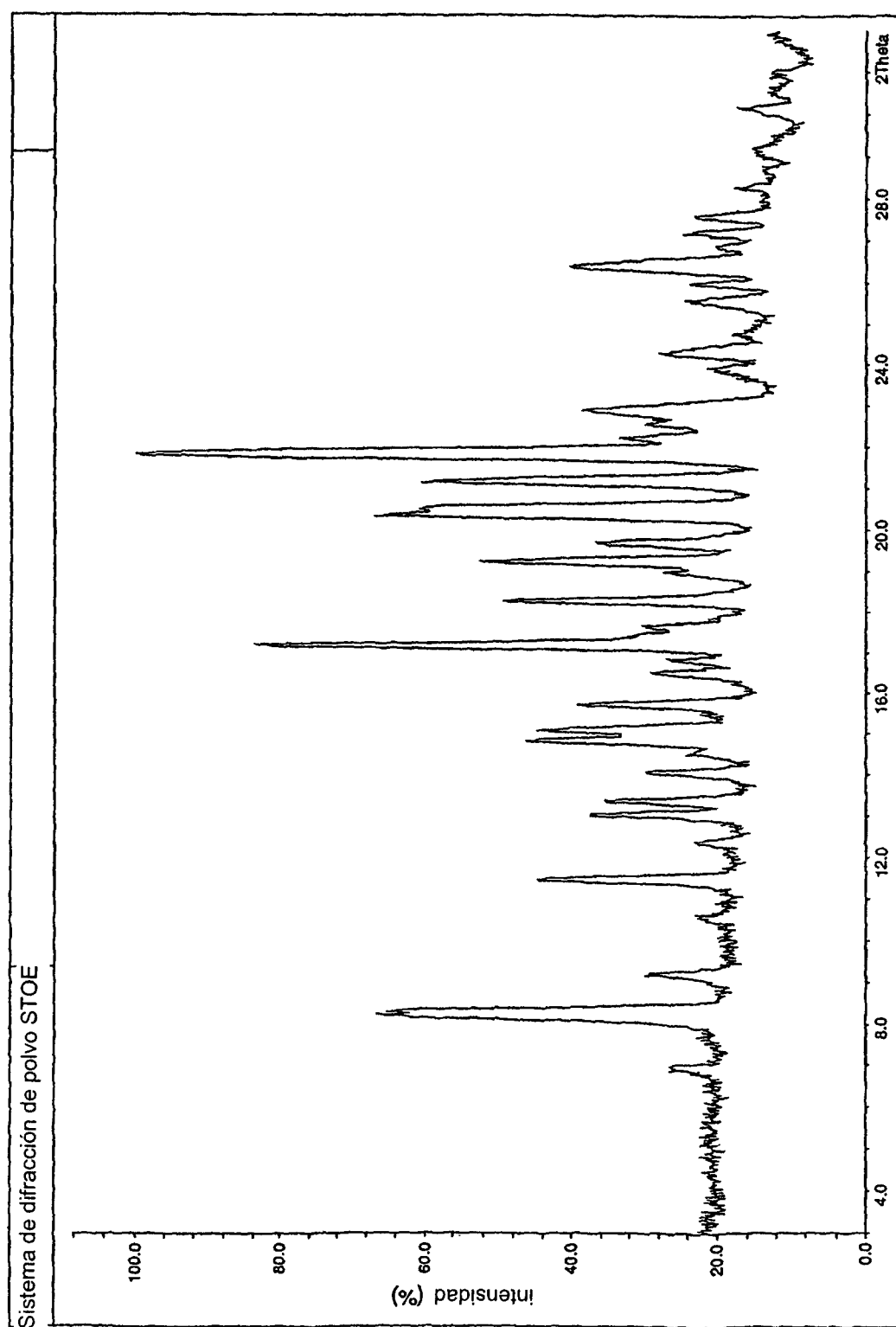


Figura 7: Patrón de Rayos X del polvo de cristal de la forma IV de carvedilol