



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 401**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02776907 .4**

86 Fecha de presentación : **23.09.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1429734**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2004**

54 Título: **Dispersiones sólidas de liberación controlada de carvedilol.**

30 Prioridad: **21.09.2001 DK 2001 01375**
31.10.2001 DK 2001 01611
03.07.2002 DK 2002 01044

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

73 Titular/es: **Egalet A/S**
Lejrvej 39-41, Kirke Vaerlose
3500 Vaerlose, DK

72 Inventor/es: **Fischer, Gina;**
Bar-Shalom, Daniel;
Slot, Lillian;
Lademann, Anne-Marie y
Andersen, Christine

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Dispersiones sólidas de liberación controlada de carvedilol.

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica novedosa para la liberación controlada de carvedilol en un medio acuoso. La composición farmacéutica es una composición de matriz recubierta en la cual la composición de matriz comprende una dispersión sólida de i) por lo menos una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa, que está por lo menos parcialmente en una forma amorfa, ii) un polímero farmacéuticamente aceptable que tiene propiedades plastificantes y que tiene un punto de fusión o un intervalo de fusión de una temperatura de máximo 200°C, y iii) opcionalmente, un agente estabilizante, por lo menos la sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa que tiene una solubilidad en el agua de máximo 3 mg/ml a 25°C tal como, por ejemplo, máximo aproximadamente 2 mg/ml, máximo aproximadamente 1 mg/ml, y la composición se designa para liberar la sustancia activa con una liberación de orden sustancialmente cero. La composición se suministra con un recubrimiento. El recubrimiento permanece intacto durante la fase de liberación y puede posteriormente desmenuzarse y/o erosionarse. Adicionalmente, el recubrimiento cubre la composición de matriz de tal manera que solamente un área de superficie específica de la composición de matriz está sujeta a erosión en un medio acuoso, es decir, el área de superficie de la cual la sustancia activa es liberada se mantiene sustancialmente constante durante el período de tiempo.

El polímero es típicamente un polietilen glicol y/u óxido de polietileno que tiene un peso molecular de por lo menos aproximadamente 20,000 en forma cristalina y/o amorfa o una mezcla de tales polímeros.

El diseño de una composición farmacéutica se basa en el hallazgo de que es posible controlar la liberación de tal composición al asegurar que la liberación predominantemente tiene lugar por la erosión. Adicionalmente, el diseño está basado en el hallazgo de que es posible obtener una composición que comprende la sustancia activa en una dispersión sólida que comprende la sustancia activa por lo menos parcialmente en una forma amorfa.

Antecedentes de la invención

Muchas sustancias cristalinas, terapéuticamente activas tienen una solubilidad muy ligera en medio acuoso tal como, por ejemplo, fluidos del cuerpo. Es bien conocido que cambiar un compuesto cristalino a su estado amorfo incrementará sustancialmente la solubilidad acuosa del compuesto. El estado amorfo de una sustancia activa se puede obtener al fundir la sustancia activa, manteniéndola en el estado fundido durante un cierto período de tiempo y luego enfriándola hasta un sólido amorfo. Tal método se limita a sustancias particulares activas que pueden producir sólidos amorfos estables y que no se degradan mediante etapa de calentamiento.

El Carvedilol es una sustancia activa, la cual tiene muy baja solubilidad en agua. A valores de pH en el rango farmacéutico relevante de 1 a 8 la solubilidad del carvedilol en medio acuoso va desde aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml. La solubilidad depende del valor del pH en razón a que el carvedilol es una base débil, es decir, la solubilidad es mayor en un medio ácido que en un medio básico. Adicionalmente, el carvedilol está sujeto a degradación bajo la formación de varios productos de degradación generalmente no requeridos. El Carvedilol se emplea normalmente en composición farmacéutica en la forma de una mezcla racémica. Es conocido que tanto el carvedilol R(+) como el carvedilol S(-) tienen un efecto terapéutico (cf. Adelante).

El carvedilol puede existir en por lo menos dos diferentes formas cristalinas, normalmente denotadas forma I y forma II. La forma II tiene un punto de fusión de aproximadamente 114-115°C, mientras que la forma I tiene un punto de fusión de aproximadamente 123-124°C (EP-A-0 893 440). La forma I se describe para ser termodinámicamente estable.

Así, el carvedilol es una sustancia con problemas de solubilidad y estabilidad y, adicionalmente, tales problemas normalmente indican que la biodisponibilidad es baja.

De acuerdo con esto, subsiste la necesidad de composiciones novedosas que comprendan carvedilol u otras sustancias activas que tengan una solubilidad en agua baja en la cual la solubilidad, estabilidad y/o biodisponibilidad se mejoren.

Descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, la composición es escasamente soluble, la sustancia activa cristalina carvedilol, está convertida y estabilizada en su forma amorfa como una dispersión sólida. El estado amorfo y/o la dispersión sólida se estabiliza mediante un agente estabilizante contenido en la composición, suministrando una vida de estante adecuada de la composición mejorada. La composición estabilizada también suministra una solubilidad incrementada de la sustancia activa. El agente estabilizante evita, inhibe o retrasa la recristalización de la forma cristalina menos soluble de la sustancia activa.

La WO 02/092078 (Sun Pharmaceutical Industries Limited) titulada "Composición farmacéutica de liberación controlada para una terapia de un día para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades cardíacas y circulatorias"

se relaciona con una composición farmacéutica de liberación controlada oral que comprende carvedilol o su sal o éster farmacéuticamente aceptable y excipientes que controlan la tasa de liberación. En razón a que este documento se considera como relevante a la cuestión de la novedad, de acuerdo con el Artículo 54(3) y (4) EPC en tanto se designe los mismos estados contratantes, las composiciones específicas descritas en este documento no se reivindican para tales estados contratantes.

La invención suministra un carvedilol que contiene la composición farmacéutica para uso oral, que le suministra una liberación de orden cero, y que contiene por lo menos parcialmente carvedilol en forma amorfa y/o cristalina.

La invención también suministra varias combinaciones de composiciones de carvedilol de liberación inmediata y composiciones de carvedilol de liberación controlada.

El carvedilol ha emergido como una de las sustancias de droga importantes y promisorias para enfermedades cardiovasculares, especialmente debido a la mejora notoria de las tasas de supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Para optimizar el tratamiento los presentes inventores han desarrollado una nueva composición de liberación controlada de carvedilol.

El carvedilol es un compuesto terapéuticamente activo, el cual es conocido por ser útil en el tratamiento de hipertensión media a moderada. El carvedilol es un antagonista beta-adrenoreceptor no selectivo y un antagonista alfa-adrenoreceptor y un vasodilatador. Éste no tiene actividad simpatomimética intrínseca. Las acciones vaso dilatadoras del carvedilol resultan principalmente del bloqueo del adrenoreceptor alfa 1, mientras que la actividad de bloqueo del adrenoreceptor alfa/beta del carvedilol evita la taquicardia refleja cuando se utiliza en el tratamiento de hipertensión. Las acciones múltiples del carvedilol son responsables por la eficacia antihipertensiva de la droga. También tiene propiedades antioxidantes significativas. Como consecuencia de su acción antioxidante en atenuar la peroxidación de lípido iniciada por los radicales libres de oxígeno, también se sugiere útil en la protección de órgano, en particular, la cardioprotección. El carvedilol inhibe la generación de radicales libres de oxígeno y evita la oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL), que, a su vez, reduce la toma de LDL en el sistema vascular coronario. Esta actividad antioxidante puede contribuir a los efectos cardioprotectores del carvedilol. De hecho, comparado con el captopril, el carvedilol ha demostrado efectos similarmente favorables sobre los perfiles de lípido de los pacientes hipertensos con dislipidemia.

Como muchas otras clases de medicamentos, los bloqueadores beta se pueden dividir en tres diferentes grupos. El primer grupo consiste de bloqueadores beta no selectivos sin propiedades auxiliares e incluyen tales drogas como propranolol (Inderal) y timolol maleato (Blocadren). El segundo grupo consiste de bloqueadores selectivos de los subtipos de receptor beta sin propiedades secundarias. Este grupo incluye metoprolol (Lopressor) y atenolol (Tenormin). El tercer grupo consiste de bloqueadores beta no selectivos que tiene propiedades secundarias de vasodilatación, incluidas en este grupo son labetalol (Normodine), carvedilol y bucindolol. El bucindolol y el carvedilol producen menos "agonismo inverso" que la mayoría de los otros bloqueadores beta. El agonismo inverso es la capacidad del bloqueador beta a inactivar los receptores en estado activo. Los bloqueadores beta con la mayoría de los agonismos inversos, como el propranolol, producen los mayores efectos negativos cronotrópicos e inotrópicos. Así, el bucindolol y el carvedilol producen relativamente menos efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos, cuando se comparan con los bloqueadores beta similares al propranolol.

Las acciones del bloqueo beta del carvedilol son generalmente evidentes en humanos a la hora de la administración, y los efectos vasodilatadores mediados por alfa, manifestados por la disminución de la concentración periférica y una presión sanguínea disminuida, son evidentes a los aproximadamente 30 minutos de administración de una formulación IR. El carvedilol es rápidamente absorbido luego de la administración oral, logrando concentraciones plasma pico a dos horas. La vida media de la eliminación terminal media aparente del carvedilol generalmente varía desde siete a 10 horas. El carvedilol se metaboliza por el hígado y sufre un metabolismo de primer paso extensivo. Tres metabolitos activos del carvedilol se han identificado, pero ninguno de estos compuestos parece contribuir a la actividad de bloqueo beta del carvedilol. El carvedilol es metabolizado principalmente por el hígado, con menos del 2 por ciento de una dosis dada excretada sin cambio en la orina. Las concentraciones de plasma del carvedilol son sin embargo incrementadas en pacientes con falla renal. El carvedilol está altamente unido al plasma.

El carvedilol es efectivo en el tratamiento de falla cardíaca congestiva. El carvedilol se registra para las siguientes indicaciones: hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica y angina de pecho. El carvedilol es habitualmente comercializado como una formulación de liberación inmediata solamente en tabletas de 3.125 mg, 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg y 50 mg.

Existe un manejo racional clínico para el tratamiento a largo plazo de hipertensión con carvedilol y, de acuerdo con esto, sería benéfico suministrar una composición de liberación controlada que posibilite una frecuencia de dosis de máximo 4 veces diariamente tal como, por ejemplo, 3 veces al día, 2 veces al día o 1 vez al día. Adicionalmente, una composición controlada ofrece una desviación estándar reducida de la concentración de carvedilol en el plasma después de la administración y así, dar origen a una concentración en el plasma más predecible. Adicionalmente, un régimen de dosis con una frecuencia inferior de administración mejorará potencialmente el cumplimiento del paciente.

En las composiciones comercializadas hoy, el carvedilol está presente como un racemato que tiene la fórmula (RS)-1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilaminopropan-2-ol. Sin embargo, se contempla que uno de los

ES 2 298 401 T3

enantiómeros sea más potente que el otro. Además, el metabolito, desmetilcarvedilol, se contempla por contribuir al efecto terapéutico. El carvedilol es una base débil, es decir, puede formar sales con ácidos orgánicos así como también inorgánicos.

La biotransformación del carvedilol *in vivo* es compleja y se han identificado muchos metabolitos. El carvedilol exhibe metabolismo estérico selectivo de primer paso. Además, el carvedilol S(-) se metaboliza más rápido que el carvedilol R(+) y los cuatro metabolitos principales se han identificado incluyendo 4'-hidroxi carvedilol (40HC), 5'-hidroxi carvedilol (50HC), 8-hidroxi carvedilol (SOHC), y O-desmetil carvedilol (ODMC/M2). Los enantiómeros exhiben actividad de bloqueo alfa 1 similar, pero solamente el isómero S(-) posee actividad de bloqueo beta.

Con respecto al efecto del carvedilol, el carvedilol reduce el trabajo cardíaco y mejora la función ventricular. Como contraste a los bloqueadores alfa 1 selectivos, la taquicardia refleja no se produce con el tratamiento del carvedilol debido a su actividad de bloqueo beta. Además, el efecto de vaso dilatación de la droga y la reducción poscarga resultante pueden actuar para atenuar un empeoramiento de las hemodinámicas, que se espera del efecto inotrópico negativo del bloqueo beta agudo.

De acuerdo con esto, alterar la forma de dosis puede dar como resultado unos perfiles de plasma no previstos de los enantiómeros y los metabolitos de la droga, entre otros como resultado de que el ingrediente activo que es absorbido en diferentes sitios de los intestinos donde el pH y otras condiciones relevantes para la tasa y proporción de absorción de los enantiómeros individuales puede ser impredecible.

En el presente contexto, el término "carvedilol" comprende carvedilol como un racemato: (RS)-1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilaminopropan-2-ol] así como también los dos enantiómeros individuales: (S)-1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilaminopropan-2-ol] y (R)-1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilaminopropan-2-ol], metabolitos de carvedilol que incluyen desmetilcarvedilol, sales farmacéuticamente aceptables, complejos, solvatos o anhidratos de éstos, y mezclas de éstos.

Este término "sales farmacéuticamente aceptables" del carvedilol incluyen sales de metal alcalino tales como, por ejemplo, sales de sodio o potasio, sales de metal alcalino terreo tales como, por ejemplo, sales de calcio y magnesio, y sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, etc.

El término "solvato" incluye hidratos o solvatos en donde otros solvatos diferentes de agua están involucrados tal como, por ejemplo, disolventes orgánicos tales como cloroformo y similares.

Adicionalmente, el carvedilol (u otras sustancias activas) pueden estar en cualquiera de sus formas cristalina, polimorfa o amorfa.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende una dispersión sólida de

i) por lo menos una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa, que está por lo menos parcialmente en forma amorfa.

ii) un polietilén glicol y/o un óxido de polietileno que tiene un peso molecular de por lo menos aproximadamente 20,000 en forma cristalina y/o amorfa o una mezcla de tales polímeros, y

iii) opcionalmente, un agente estabilizante,

la por lo menos una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa que tiene una solubilidad en el agua de por lo menos 3 mg/ml a 25°C tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 2 mg/ml, como máximo aproximadamente 1 mg/ml, y la composición que se designa para liberar la sustancia activa con una liberación de orden sustancialmente cero.

En una modalidad preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es recubierta con un recubrimiento que tiene por lo menos una exposición abierta en una superficie de dicha matriz. El recubrimiento comprende

i) un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticas y que es sustancialmente insoluble en el medio acuoso en el cual la composición va a ser utilizada,

y por lo menos uno de

ii) un segundo derivado de celulosa que es soluble o dispersable en agua,

iii) un plastificador, y

iv) un relleno.

ES 2 298 401 T3

Para los estados contratantes BG, CZ, EE y SK, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica de liberación controlada par uso oral que comprende una dispersión sólida de

i) carvedilol, que está por lo menos parcialmente en una forma amorfa,

ii) un polímero farmacéuticamente aceptable que tiene propiedades plastificantes y que tiene un punto de fusión o un intervalo de fusión de una temperatura de máximo 200°C, y

iii) un agente estabilizante,

y la composición que se designa para liberar el carvedilol con una liberación de orden sustancialmente cero.

Sin embargo, a la luz de la WO 02/092078, que es considerada como estado de la técnica para los estados contratantes AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR, para estos estados, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende una dispersión sólida de

i) carvedilol, que está por lo menos parcialmente en una forma amorfa,

ii) un polímero farmacéuticamente aceptable que tiene propiedades plastificantes y que tiene un punto de fusión o un intervalo de fusión de una temperatura de máximo 200°C, y

iii) un agente estabilizante,

y la composición se designa para liberar el carvedilol con una liberación de orden sustancialmente cero,

con la condición de que la composición no sea uno de los siguientes:

a) una tableta que consiste de

carvedilol	5.95% p/p
Polietilen oxidado (coagulante Polyox®)	38.095% p/p
Celulosa Microcristalina	28.57% p/p
Almidón	17.62% p/p
Polivinil pirrolidona (PVP K-30)	4.76% p/p
Talco	2.38% p/p
Estearato de magnesio	1.43% p/p
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200)	1.19% p/p

b) gránulos que consisten de

Carvedilol	81.74% p/p
Etil celulosa N 50	14.99% p/p
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC E5)	1.09% p/p
Dibutil eftalato	1.09% p/p
Talco	1.09% p/p

ES 2 298 401 T3

c) una tableta que consiste de (% p/p del núcleo)

Núcleo:

Carvedilol	8.0% p/p
Cloruro de sodio	35.83% p/p
Manitol	35.83% p/p
Goma xantano	7.04% p/p
Croscarmelosa sodio (ac-Di-Sol)	7.04% p/p
Óxido amarillo de hierro	0.16% p/p
Polivinil pirrolidona (PVP K30)	2.24% p/p
Talco	1.92% p/p
Estearato de magnesio	0.96% p/p
Dióxido de silicio coloidal	0.93% p/p
Recubrimiento:	
Acetato de celulosa	4.1% p/p
Polietilen glicol (PEG 3350)	0.65% p/p

d) una tableta que consiste de (% p/p del núcleo)

Núcleo:

Carvedilol	8.92% p/p
Cloruro de sodio	28.57% p/p
Manitol	28.57% p/p
Goma xantano	13.57% p/p
Croscarmelosa sodio (ac-Di-Sol)	13.57% p/p
Óxido amarillo de hierro	0.35% p/p
Polivinil pirrolidona (PVP K30)	3.21% p/p
Talco	2.5% p/p
Recubrimiento:	
Acetato de celulosa	4.1% p/p
Polietilen glicol (PEG 3350)	0.65% p/p

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención se designa para la liberación controlada de la sustancia activa en un medio acuoso mediante la erosión de por lo menos una superficie de la composición.

Como se mencionó anteriormente, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es especialmente adecuada para la liberación de sustancias activas, que normalmente son cristalinas y tienen pobre solubilidad en agua. En lo siguiente, tales sustancias activas se ejemplifican por el carvedilol.

En una modalidad preferida de la invención, la sustancia activa en la composición se selecciona del grupo que consiste del racemato: (RS)-1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilaminopropan-2-ol, los dos enantiómeros individuales: (S)-1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilaminopropan-2-ol y (R)-1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilaminopropan-2-ol, metabolitos de carvedilol que incluyen desmetilcarvedilol, sales farmacéuticamente aceptables, complejos, solvatos y anhidratos de éstos, y mezclas de éstos.

La sustancia activa está presente en cualquiera de sus formas cristalina, polimorfa o amorfa o mezclas de éstos.

En la tecnología farmacéutica (y en el presente contexto), el término “dispersión sólida” también abarca dispersiones semi-sólidas. Por el término se entiende la distribución finamente dispersada de uno o más sólidos, por ejemplo, una sustancia activa similar al carvedilol, en un sólido inerte o un portador semi-sólido. La sustancia activa puede estar presente en forma dispersada molecular, es decir, como una solución sólida, en una forma dispersada cristalina fina, en una fase amorfa vítrea o dispersada como un polvo amorfo fino. Las mezclas eutécticas, es decir, las estructuras cristalinas de las sustancias activas y los portadores también están comprendidas en la definición de “dispersiones sólidas”. Normalmente, el tamaño medio de partícula se utiliza para clasificar el sistema dispersado. Una dispersión coloidal es cuando la fase dispersada tiene un tamaño de partícula entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 nm y una dispersión gruesa tiene un tamaño de partícula medio de por lo menos aproximadamente 1000 nm y una dispersión molecular tiene un tamaño de partícula por debajo de aproximadamente 1 nm. Las combinaciones entre los varios estados son muy probables y el carácter más dominante se puede determinar mediante espectro de difracción de rayos x o termoanálisis diferencial.

En una composición farmacéutica de acuerdo con la invención algunas de las sustancias activas pueden estar presentes en una dispersión molecular tal como, por ejemplo, en la forma de una solución sólida o semi-sólida.

Típicamente, sin embargo, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene la sustancia activa en forma amorfa en una dispersión coloidal.

Los cristales o las formas cristalinas de la sustancia activa pueden a lo sumo estar parcialmente presentes en una composición de la invención. Mediante el almacenamiento de la composición se contempla que puede ocurrir alguna cristalización - que es aceptable en tanto éste no tenga o tenga solo influencia menor en las propiedades farmacéuticas de la composición (datos de disolución y biodisponibilidad de la composición).

En un aspecto preferido de la invención, una composición comprende carvedilol que está por lo menos parcialmente presente en forma amorfa con un tamaño de partícula medio de por lo menos aproximadamente 0.01 μm tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0.01 μm a aproximadamente 500 μm , desde aproximadamente 0.05 μm a aproximadamente 500 μm , desde aproximadamente 0.1 μm a aproximadamente 500 μm , desde aproximadamente 0.5 μm a aproximadamente 500 μm , aproximadamente 1 μm a aproximadamente 500 μm , típicamente desde aproximadamente 0.5 μm a aproximadamente 300 μm , más típicamente desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 200 μm , especialmente desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 100 μm .

Estabilidad

En el presente contexto, los términos “estabilidad” y “agente estabilizante” se emplean para comprender uno o más de lo siguiente:

Estabilidad con respecto a la composición final:

- i) estabilidad con respecto a la estabilidad física de la composición (apariencia, color, concentración, etc
- ii) estabilidad con respecto al comportamiento de disolución *in vitro* de la sustancia activa de la estabilidad de la composición de los componentes individuales:
- iii) estabilidad con respecto a la estabilidad química de la sustancia activa (degradación de la sustancia activa a otros - normalmente - productos no requeridos)
- iv) estabilidad con respecto a la forma que la sustancia activa tiene en la composición: normalmente, la sustancia activa se disuelve (molecularmente dispersada) en el polímero como una dispersión sólida. En tales casos la precipitación o la formación de otra manera de los cristales de la sustancia activa en la composición es una indicación de un problema de estabilidad.
- v) estabilidad física y química del polímero farmacéuticamente aceptable empleado como componente ii).

Normalmente, la estabilidad se considera bajo almacenamiento específico y condiciones de prueba. En el presente contexto, una composición estable es una composición que no cambia (con respecto a una propiedad específica) más del 20% dentro en un período de tiempo de por lo menos 2 semanas (cuando se consideran los parámetros físicos) o un período de por lo menos 3 meses (cuando se consideran los parámetros químicos). Las condiciones específicas aparecen de las reivindicaciones de esta patente.

Una característica importante de la invención es que la sustancia activa se convierte y se estabiliza en su forma amorfa como una dispersión sólida. El estado amorfo y/o la dispersión sólida se estabilizan mediante una elección muy cuidadosa de la concentración de la sustancia activa en la composición y/o mediante la adición de agentes de estabilización adecuados que actúan al estabilizar una o más de las condiciones mencionadas anteriormente bajo los ítems i) a v).

Agente estabilizante

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un agente estabilizante. El agente estabilizante puede servir a más de un propósito, éste puede estabilizar el estado amorfo de la sustancia activa en la composición con el fin de evitar, reducir o retrasar cualquier recristalización, poder estabilizar la sustancia activa u otros ingredientes hacia la degradación proteolítica u oxidativa o puede tener un efecto anti-plastificante.

Un agente estabilizante también puede contribuir a una solubilidad mejorada de la sustancia activa. Sin querer estar ligados por ninguna teoría se puede asumir que el agente estabilizante junto con el polietilen glicol y/o el óxido de polietileno representa el medio de dispersión en donde la solubilidad de la sustancia activa puede ser mayor que en el polietilen glicol y/o el óxido de polietileno. La misma puede aplicar con respecto a la estabilidad de la forma amorfa de la sustancia activa.

De acuerdo con esto, una composición de acuerdo con la invención puede como agente estabilizante contener una sustancia, la cual - junto con el polietilen glicol y/o el óxido de polietileno - forman un medio de dispersión en el cual está contenida la sustancia activa.

En lo siguiente se dan ejemplos de varias sustancias que se pueden emplear como agentes estabilizantes. Aunque ellos se mencionan por tener una función específica también pueden tener otros efectos estabilizantes sobre la composición y por lo tanto, ellos se pueden emplear para otros propósitos estabilizantes también. Un ejemplo es por ejemplo, el uso de una sustancia ácida que se cree que tiene un impacto estabilizante sobre tanto la estabilidad de un estado amorfo de la sustancia activa así como también el impacto sobre el comportamiento de la disolución de la composición. La siguiente clasificación de estabilizadores por lo tanto no debe limitar el uso de las sustancias estabilizantes a la función específica en razón a que éste puede también servir a otras funciones estabilizantes.

Con respecto al carvedilol éste presenta polimorfismo en la que existen varias formas cristalinas diferentes. Como las diferentes formas de cristales pueden presentar diferentes propiedades de estabilidad con respecto a la temperatura, presión, humedad, etc., y algunas formas pueden ser metaestables y las formas más estables tienden a ser menos solubles, es deseable convertir y preservar el carvedilol de masa cristalizada en un estado amorfo en la composición farmacéutica. Sin embargo, el carvedilol ha demostrado ser altamente difícil de formular en una composición farmacéutica de suministro controlado, que libera el carvedilol durante un período sustancial de tiempo con el fin de disminuir la necesidad de dosificación a solamente una dosis diaria, y al mismo tiempo resulta en una absorción satisfactoria comparable con la absorción obtenida con los productos de liberación inmediata comercialmente disponibles tales como el Coreg® y Dilatrend®.

La presente invención demuestra que con el fin de obtener una composición capaz de liberar la sustancia activa con un patrón de liberación de orden cero que tiene la misma tasa de liberación tanto en ambientes ácido como básico con el fin de mantener una liberación predecible en el paciente a pesar de las variaciones posibles en los tiempos de retención en el estómago, es importante que los excipientes farmacéuticamente aceptables incluidos en las composiciones sean cuidadosamente seleccionados con el fin de evitar un comportamiento impredecible de la composición cuando ésta se erosiona de la composición y libera la sustancia activa.

Especialmente con respecto al carvedilol, los requisitos de tener un estado amorfo de carvedilol en una composición y al mismo tiempo tener una composición con estabilidad adecuada también con respecto a la liberación del carvedilol de la composición se pueden obtener durante un período de tiempo creciente al combinar uno o más de los siguientes principios para la composición.

1. Evitar los agentes de superficie activa que pueden directa o indirectamente dar como resultado una movilidad creciente del sistema, que puede de nuevo incrementar la posibilidad de la formación de cristal. Además, los agentes activos de superficie no iónicos se ha observado de manera sorprendente que alteran la liberación de orden cero deseada de la matriz de polímero.
2. Ajustar el pH en la matriz de polímero para asegurar las condiciones para tener el carvedilol presente en forma disuelta.
3. Agregar agentes amortiguantes en la matriz de polímero con el fin de reducir el riesgo de precipitación del carvedilol (por ejemplo como cristales) cuando la composición es sometida a medio neutro/básico como los fluidos intestinales.
4. Seleccionar uno o más polímeros que tienen un peso molecular alto relativo dentro del rango posible con el fin de obtener un tiempo de erosión que está dentro del rango deseado para la composición.
5. Incluye por lo menos una etapa de calentamiento en el proceso para la preparación de la composición cuando el carvedilol y el polímero están en contacto físico.
6. Incrementar el Tg para la composición con el fin de tener una diferencia agrandada entre Tg y la temperatura de almacenamiento. Las sustancias adecuadas son por ejemplo, mono, di, oligo o polisacáridos.

De los requisitos mencionados anteriormente, se ve que por ejemplo, la selección de las sustancias ácidas específicas y las sustancias de amortiguamiento sirven más que para un propósito (por ejemplo, estabiliza el estado amorfo del carvedilol y estabiliza la tasa de liberación del carvedilol de la composición). Por lo tanto, como se mencionó anteriormente aquí los siguientes estabilizadores mencionados pueden servir a más de una función en una composición de la invención.

Un tema importante mencionado anteriormente es la necesidad de evitar ciertas sustancias activas de superficie. Para este fin, los inventores han encontrado de manera sorprendente que es posible obtener una composición de matriz que tenga la liberación de orden deseada cero siempre y cuando la difusión del agua en la composición balancee la disolución de la composición de matriz. Este tema se discute con detalle adelante en el párrafo denotado "Liberación controlada".

Agentes de estabilización - mejorar las condiciones de solubilidad del carvedilol

Como se mencionó anteriormente, un tema importante es obtener las condiciones en la composición que favorezcan la disolución del carvedilol en la composición. Aquí se cree que el balance entre el estado cristalino y el amorfo del carvedilol es favorecido con respecto al estado amorfo, es decir, se obtiene una estabilidad mejorada.

Para este fin, los presentes inventores han encontrado que la incorporación de un ácido orgánico o inorgánico favorece la disolución del carvedilol en la composición.

Los ácidos adecuados se pueden seleccionar del grupo que consiste de ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos y sales farmacéuticamente aceptables o complejos de éstos. Las mezclas de éstos también son de relevancia.

El ácido también puede ser ácido mono, di, oligo, policarboxílico o los amino ácidos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acrílico, ácido benzóico, ácido málico, ácido maléico, ácido sórbico, etc., ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético/ácido etanóico, ácido adípico, ácido angélico, ácido ascórbico/vitamina C, ácido carbámico, ácido cinámico, ácido citramálico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido gálico, ácido gentísico, ácido glutacónico, ácido glutárico, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido glicoxílico, ácido láctico, ácido levulínico, ácido masónico, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido oxámico, ácido pimélico, y ácido pirúvico.

Ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido pirofosfórico, glicerofosfórico, fosfórico tales como orto y meta fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico, y ácido sulfúrico.

En un aspecto específico de la invención la sustancia ácida es meta y/u orto fosfórico.

Medidas estabilizantes - mejorar la solubilidad del carvedilol

De acuerdo con la presente invención, las composiciones estables de una sustancia activa cristalina ligeramente soluble, por ejemplo, carvedilol, se obtiene. En un aspecto de la invención, los ingredientes y la constitución de una composición de la invención son seleccionados cuidadosamente con el fin de asegurar que la concentración de la sustancia activa en la composición o, alternativamente, en el polímero farmacéuticamente aceptable que tiene propiedades plastificantes no es mayor que la concentración de saturación de la sustancia activa en el polímero.

Así, en un aspecto la invención se relaciona con una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende una dispersión sólida del componente i) y ii)

i) por lo menos una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa, que por lo menos está parcialmente en una forma amorfa,

ii) un polímero farmacéuticamente aceptable que tiene propiedades plastificantes y que tiene un punto de fusión o un intervalo de fusión de una temperatura de por lo menos 200°C,

y, opcionalmente, iii, un agente estabilizante,

en donde la por lo menos una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa tenga una solubilidad en el agua de por lo menos 3 mg/ml a 25°C tal como, por ejemplo, máximo aproximadamente 2 mg/ml, máximo aproximadamente 1 mg/ml, y la concentración de la sustancia activa en la composición corresponde a una concentración de máximo la concentración saturada en el componente ii) a una temperatura que corresponde al punto de fusión o el punto extremo más bajo del intervalo de fusión del componente ii) opcionalmente junto con el componente III).

Los presentes inventores han encontrado que es de la máxima importancia con el fin de obtener una composición estable que el ingrediente activo esté presente en la dispersión sólida en una concentración adecuada que haga posible

evitar la formación de precipitados no deseados durante el almacenamiento bajo condiciones normales. Como ya se discutió aquí es especialmente de interés evitar la formación de cristales de la sustancia activa.

Normalmente los sistemas supersaturados (es decir, los sistemas en donde la concentración de una sustancia dada en un medio es mayor que la solubilidad en el medio) son sistemas inestables que después de un cierto período de tiempo conducirán a la precipitación de la sustancia en el medio. En un sistema saturado, que es un sistema estable, un equilibrio entre la sustancia sólida y disuelta tendrá lugar. En los sistemas donde la sustancia activa está presente en forma disuelta y la concentración de la sustancia está bien por debajo de la solubilidad normalmente no cambia con respecto a la formación de los precipitados tendrá lugar (a menos que la sustancia se degrade hasta productos insolubles, etc.). Un sistema disuelto también se puede considerar como un sistema estable. Sin embargo, en la práctica la situación es a menudo mucho más compleja que lo que es normalmente necesario para estabilizar aún un sistema disuelto mediante el uso de diferentes métodos.

En una modalidad específica, el polímero farmacéuticamente aceptable empleado como componente ii) es un óxido de polietileno que tiene un peso molecular de por lo menos aproximadamente 20,000 en forma cristalina y/o amorfa o una mezcla de tales polímeros. Se describen aquí más detalles de los polímeros adecuados. La solubilidad de una sustancia activa particular en PEO depende entre otros de la calidad y el peso molecular del PEO empleado. Así, con el fin de determinar una concentración adecuada de la sustancia activa en una composición de la invención es necesario determinar la solubilidad de la sustancia activa en el PEO (u otros polímero empleados) en cuestión. La solubilidad es normalmente determinada a una temperatura que corresponde al punto de fusión o suavizamiento del PEO en cuestión y la solubilidad determinada en la solubilidad de saturación. Una persona experta en la técnica sabe como determinar la solubilidad de una sustancia específica en un polímero específico.

Cuando la solubilidad del carvedilol en una composición de polímero se toma en cuenta, los presentes inventores han encontrado que una concentración de máximo aproximadamente 23% p/p tal como, por ejemplo, máximo aproximadamente 22% p/p, máximo aproximadamente 21% p/p o como máximo aproximadamente 20% p/p que es el adecuado (% p/p con base en el peso de la composición total).

En una modalidad específica, la invención se relaciona con una composición que contiene carvedilol como sustancia activa y PEO 200,000 como componente ii) y en donde la concentración del carvedilol en PEO 200,000 es como máximo aproximadamente 22% p/p, como máximo aproximadamente 21% p/p o como máximo aproximadamente 20% p/p.

Agentes estabilizantes - liberación de orden cero

Difusión y ajustadores de disolución

Como ya se discutió anteriormente, es importante que una composición de acuerdo con la invención libere por lo menos la mayor parte de la sustancia activa mediante un mecanismo de liberación de orden cero. Un aspecto de investigación a cerca de los sistemas de suministro de liberación controlados involucra designar un sistema, que produce niveles de droga en el plasma de estado constante. La liberación de la sustancia activa proveniente de tales sistemas también se determina como cinéticas de liberación de droga de orden cero. Para cumplir con este objetivo, se han intentado numerosas variaciones de diseño, y sus principales mecanismos de control incluyen la difusión/disolución.

La tasa de liberación de la sustancia activa disuelta o dispersada de una composición de matriz polimérica introducida en un ambiente específico, depende fuertemente de la naturaleza de la difusión y los procesos de sorción involucran el polímero/sistema ambiente y el polímero/sistema de sustancia activa.

Los datos de liberación de la sustancia activa se pueden analizar utilizando la Ec. 1 y la Ec. 2 donde M_t/M_∞ es la liberación de la fracción de droga, t es el tiempo de liberación, k es las características de la constante cinética de la droga/sistema de polímero, C_d es la concentración de carga del trazador y n es un exponente que caracteriza el mecanismo de liberación de los trazadores.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n \quad (\text{Ec 1})$$

$$\frac{dM_t}{A \cdot dt} = n \cdot C_d \cdot k \cdot t^{n-1} \quad (\text{Ec 2})$$

ES 2 298 401 T3

Claramente, un mecanismo deseable para muchas aplicaciones es aquel que conduce a $n = 1$. Esto caracteriza el comportamiento de orden cero. La tabla de adelante resume la dependencia general de n sobre el mecanismo de difusión.

Exponente de liberación de soluto de liberación de difusión (n)	Mecanismo total de difusión de soluto	dependencia del tiempo de la tasa (dM_t/dt)
0.5	Difusión Fickian	$t^{-0.5}$
$0.5 < n < 1.0$	Difusión anómala (no Fickian)	t^{n-1}
1.0	Transporte Caso II	Liberación de orden cero (independiente del tiempo)
$n > 1.0$	Transporte Super Caso II	t^{n-1}

En el caso de las matrices PEO, la solubilidad del polímero puede alterar las características de la capa penetrada, conduciendo a diferentes comportamientos en sistemas que presentan diferentes características de disolución. Para controlar la liberación del agente activo, debe haber un balance entre la difusión y el agente activo y la solubilización de la matriz de polímero. La difusividad de la droga a través de la matriz, el hinchamiento del polímero, y su tasa de solubilización se pueden presionar al cambiar el peso molecular del polímero o mezclar las fracciones de polímero con diferentes pesos moleculares.

En lo siguiente se dan ejemplos sobre excipientes adecuados que se pueden agregar con el fin de ajustar el balance entre la difusión y la disolución con el fin de obtener una tasa de liberación de orden cero. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para estabilizar el balance deseado anteriormente mencionado, están en el presente contexto también denotados como los DDA (Ajustadores de Difusión y Disolución).

Así, la composición de matriz también puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (DDA). La función de por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es estabilizar el balance deseado entre de una parte la tasa de difusión de agua en la composición de matriz y de otra parte la tasa de disolución de la composición de matriz en un medio acuoso tal como, por ejemplo, agua. Como se explicó anteriormente, una tasa de liberación de orden cero se obtiene si la tasa de difusión del medio acuoso en la composición de matriz corresponde a aproximadamente $100\% \pm 30\%$ tal como, por ejemplo, aproximadamente $100\% \pm 25\%$, aproximadamente $100\% \pm 20\%$, aproximadamente $100\% \pm 15\%$ o aproximadamente $100\% \pm 10\%$ o aproximadamente 100% de la tasa de disolución de la composición de matriz. Por el término "liberación de orden cero" se significa que la liberación tiene lugar con el fin de obtener una liberación de orden cero de por lo menos aproximadamente 60% p/p, tal como, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 65% p/p, por lo menos aproximadamente 70% p/p, por lo menos aproximadamente 75% p/p, por lo menos aproximadamente 80% p/p, por lo menos aproximadamente 85% p/p, por lo menos aproximadamente 90% p/p, por lo menos aproximadamente 95% p/p o por lo menos aproximadamente 97 o 98% p/p de la sustancia activa proveniente de la composición farmacéutica cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* como se describe aquí.

En general una prueba para la difusión de agua en la composición de matriz y una prueba para la disolución de composición de matriz en un medio acuoso se desarrollan utilizando una composición de matriz que tiene la forma deseada y que se prepara de manera análoga a la composición de matriz en la composición final. Esto significa que cuando la composición final se prepara mediante por ejemplo, moldeo por inyección entonces la composición de matriz a ser probada con respecto al comportamiento de difusión y disolución también se prepara mediante moldeo por inyección.

Pueden existir casos donde no sea necesario ajustar la composición de matriz al agregar un excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales casos son por ejemplo, cuando el polímero empleado en sí mismo tiene las propiedades deseadas con respecto a la difusión de agua y a la disolución del polímero.

En la sección experimental se dan ejemplos aquí que muestran que ha sido posible obtener la liberación deseada de orden cero cuando los excipientes farmacéuticamente aceptables se han incorporado en la composición de matriz.

Sin estar ligados por ninguna teoría se contempla que en aquellos casos donde una sustancia ligeramente activa o insoluble se emplee entonces puede ser necesario para salvar el efecto de la sustancia activa (con respecto a la difusión y/o disolución de la composición de matriz) al agregar un excipiente farmacéuticamente aceptable muy soluble. De acuerdo con esto, se contempla que cuando por lo menos una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa tenga una solubilidad de máximo aproximadamente 3 mg/ml, tal como, por ejemplo, máximo aproximadamente 1 mg/ml, máximo aproximadamente 0.1 mg/ml, máximo aproximadamente 0.05 mg/ml tal como, por ejemplo, máximo aproximadamente 0.001 mg/ml en agua a temperatura ambiente entonces el excipiente farmacéuticamente aceptable, si está presente, típicamente tiene una solubilidad de por lo menos 1 mg/ml tal como, por ejemplo, por

ES 2 298 401 T3

lo menos aproximadamente 3 mg/ml, por lo menos aproximadamente 5 mg/ml, por lo menos aproximadamente 10 mg/ml, por lo menos aproximadamente 25 mg/ml, o por lo menos aproximadamente 50 mg/ml en agua a temperatura ambiente.

- 5 Hay situaciones, sin embargo, donde también puede ser adecuado incorporar sustancias solubles en agua (y/o sustancias insolubles en agua) como los DDA sin importar la solubilidad de la sustancia activa.

10 En el caso presente donde la sustancia activa empleada tiene una solubilidad baja en un medio alcalino, se contempla que un ácido inorgánico u orgánico o una sustancia que tenga una reacción ácida en un ambiente acuoso se emplee como un DDA.

15 Sin embargo, otros factores diferentes a la solubilidad en el agua juegan un papel en el proceso de erosión y por lo tanto puede haber situaciones en donde tales factores dominan el factor de solubilidad y entonces las combinaciones anteriormente dadas pueden ser de menor importancia.

15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados (DDA) se pueden seleccionar del grupo que consiste de ácidos inorgánicos, bases inorgánicas, sales inorgánicas, ácidos orgánicos o bases y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, sacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, y celulosa y derivados de celulosa.

20 Alternativamente o adicionalmente, un excipiente adecuado farmacéuticamente aceptable es un ácido mono, di, oligo, policarboxílico o amino ácidos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acrílico, ácido benzoico, ácido málico, ácido maléico, ácido sórbico, etc., ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

25 Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético/ácido etanoico, ácido adípico, ácido angélico, ácido ascórbico/vitamina C, ácido carbámico, ácido cinámico, ácido citramálico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido gálico, ácido gentísico, ácido glutacónico, ácido glurárico, ácido glicérico, ácido glioxílico, ácido láctico, ácido levulínico, ácido masónico, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido oxámico, ácido pimélico, y ácido pirúvico.

30 Ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido pirofosfórico, glicerofosfórico, fosfórico tales como orto y meta fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico, y ácido sulfúrico.

35 Ejemplos de compuestos inorgánicos adecuados incluye aluminio.

Ejemplos de bases orgánicas son p-nitrofenol, sucanimida, bencenosulfonamida, 2-hidroxi-2ciclohexenona, imidazol, pirrol, dietanolamina, etilnoamina, tris (hidroximetil) aminometano, hidroxilamina y derivados de aminas, citrato de sodio, anilina, hidracina.

40 Ejemplos de bases inorgánicas incluyen óxido de aluminio tales como, por ejemplo, trihidrato de óxido de aluminio, alúmina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de calcio, carbonato de amonio, hidróxido de amonio, KOH y similares.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de un ácido orgánico o inorgánico es por ejemplo, una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalino terreo tales como, por ejemplo, fosfato de sodio, dihidrogenfosfato de sodio, hidrogenfosfato de disodio, etc., fosfato de potasio, dihidrogenfosfato de potasio, hidrogenfosfato de potasio, etc., fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, etc., sulfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de calcio, carbonato de sodio, hidrogencarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogencarbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, etc., acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, succinato de sodio, succinato de potasio, succinato de calcio, citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de calcio, tartrato de sodio, tartrato de potasio, tartrato de calcio, etc.

50 Una sal inorgánica adecuada para uso en una composición de matriz de la invención es cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, etc.

55 Ejemplos de tales excipientes son glucosa y otros monosacáridos, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, astrosa, inosito, glucosa, sorbitol, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, manitol, frutosa, lactosa, sucrosa, y otros disacáridos, dextrina, dextrano u otros polisacáridos, amilosa, xilano, celulosa y derivados de celulosa tales como por ejemplo, celulosa microcristalina, metil celulosa, etil celulosa, etilhidroxietil celulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroximetilpropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, amilopectina, pectina, almidón, almidón de sodio, etc., caolín, bentonita, acacia, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de calcio, gelatina, dextrosa, molasas, extracto de moho irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucilago de cáscara de isapol, veegum, glicolato, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, dióxido de silicio, arcillas, croscarmelosa, gomas, agar, etc.

65

Agentes amortiguantes

Como se mencionó bajo el ítem 3 anterior, además del agente amortiguante en la composición se puede reducir el riesgo para la precipitación de cristales de carvedilol en la composición cuando se somete por ejemplo a los fluidos intestinales. Tal precipitación dará como resultado una disminución en la liberación de carvedilol de la composición.

El propósito de agregar una sustancia amortiguante a la composición es mantener el pH en el microambiente alrededor de la partícula de carvedilol a un nivel deseable con el fin de favorecer la disolución del carvedilol.

En general, un agente amortiguante debe tener un valor pKa cercano a la mitad del rango de pH requerido y la cantidad de sustancia amortiguante incorporada en la composición debe ser suficiente para mantener el pH a nivel deseado cuando la composición está sujeta a los fluidos intestinales. Especialmente, es el pH de la capa de difusión que se debe mantener constante. Sin embargo, en aquellos casos donde no es posible incorporar una cantidad suficiente de sustancia amortiguante en la composición un agente amortiguante con un pKa ligeramente superior que el pH de trabajo (es decir, el pH de la capa de difusión) se prefiere, y viceversa si el pH de trabajo de la composición es mayor que el pH de la parte o partes del tracto intestinal donde tiene lugar la disolución. De acuerdo con esto, para carvedilol, el amortiguador preferido es aquel que tenga un valor pKa en el área ácida (es decir, desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5), especialmente cuando la concentración de la sustancia amortiguante es suficiente para mantener el pH de la capa de difusión sin importar el pH en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, en aquellos casos donde esto no es posible, el valor pKa debe estar en el rango de desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 7 tal como, por ejemplo, de 2 a 7, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, tal como aproximadamente 5 a 37°C como en la medida de un micro-ambiente ácido se favorecerá una disolución del carvedilol en el tracto intestinal cuando los fluidos intestinales se difunden hacia la capa exterior expuesta de la formulación de liberación controlada de acuerdo con la presente invención.

Ejemplos de amortiguadores

Amortiguador	$\text{KNC}_4\text{H}_4\text{O}_6$	$\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$	KH_2PO_4 Na_2HPO_4	KH_2PO_4 Na_2HPO_4	+ $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ $10\text{H}_2\text{O}$
Densidad (g/ml)	1.0036	1.0017	1.0028	1.0020	0.9996
pH a 25°C	3.557	4.008	6.865	7.413	9.180
Citrato de calcio					
Tris (hidroximetil aminometano)					

Los amortiguadores adecuados también son fosfato, citrato, salicilato, glicina, acetato, etc.

En el párrafo anterior se denota "Ajustadores de difusión-disolución", se mencionan un número de sustancias, que son adecuadas para uso como agentes amortiguantes. Adelante está una tabla con los agentes amortiguantes adecuados listados junto con sus valores pKa.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 298 401 T3

Lista de posibles componentes DDA listados con valores de pKa crecientes		
Pirofosfórico	177.98	0.85 (pK _{a1})
Oxálico	95.07	1.19 (pK _{a1})
Glicerofosfórico	172.08	1.47 (pK _{a1})
Ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA)	292.24	1.70 (pK _{a1})
Histidina	155.16	1.82 (pK _{a1})
Pirofosfórico	177.98	1.96 (pK _{a1})
Maléico	116.07	2.00 (pK _{a1})
Benceno hexacarboxílico (melítico)	342.17	2.08 (pK _{a1})
Fosfórico	98.00	2.12 (pK _{a1})
Brucina tetrahidrato	466.53	2.30 (pK _{a1})
Bencenopentacarboxílico	296.18	2.34 (pK _{a1})
Glicina	75.07	2.34 (pK _{a1})
Benceno-1,2,4,5-tetracarboxílico (piromelítico)	254.15	2.43 (pK _{a1})
Benceno hexacarboxílico (melítico)	342.17	2.46 (pK _{a2})
EDTA	292.24	2.60 (pK _{a2})
Malónico	146.02	2.85 (pK _{a1})
Ftálico	116.13	2.90
Bencenopentacarboxílico	298.16	2.95 (pK _{a2})
Salicílico	138.12	2.98
Benceno-1,2,3-tricarboxílico (hemimelítico)	246.18	2.98 (pK _{a1})
1,4-Piperazinebis-(ácido etanosulfónico) "PIPES"	302.37	3.00 (pK _{a3})
Tartárico	150.09	3.02 (pK _{a1})
Fumárico	116.07	3.03 (pK _{a1})
Glicilglicina	132.12	3.06
Ácido cítrico	192.12	3.06 (pK _{a1})
Ciclopentanotetra-1,2,3,4-carboxílico	246.17	3.07 (pK _{a1})
Lista de posibles componentes DDA listados con valores de pKa crecientes		
o-Ftálico	166.13	3.10 (pK _{a1})
Benceno-1,2,4,5-tetracarboxílico (piromelítico)	254.15	3.13 (pK _{a2})
Benceno-1,3,5-tricarboxílico (trimésico)	210.14	3.16 (pK _{a1})
Benceno hexacarboxílico (melítico)	342.17	3.24 (pK _{a3})
Dimetilmalónico	132.12	3.29 (pK _{a1})
Mandélico	152.15	3.36
Butano-1,2,3,4-tetracarboxílico	234.12 ₁	3.36 (pK _a)
Málico	134.09	3.40 (pK _{a1})
1,1-Ciclohexanodiacético	200.18	3.52 (pK _{a1})
2-Metilpropano-1,2,3-tricarboxílico	190.15	3.53 (pK _{a1})
Hipúrico	179.18	3.64
Propano-1,2,3-tricarboxílico (tricarbalílico)	176.12	3.67 (pK _{a1})
Fórmico	46.02	3.75
3,3-Dimetilglutárico	160.17	3.79 (pK _{a1})
1,1-Ciclopentanodiacético	186.21	3.82 (pK _{a1})

ES 2 298 401 T3

	Itacónico	130.1	3.84 (pK _{a1})
	Láctico	90.08	3.86
5	Bencenopentacarboxílico	298.16	3.94 (pK _{a3})
	Benceno-1,3,5-tricarboxílico (trimésico)	210.14	3.98 (pK _{a2})
	Barbitúrico	128.09	3.98
10	Ascórbico	176.12	4.10 (pK _{a1})
	2,2-Dimetilsuccínico	146.14	4.11 (pK _{a1})
	Succínico	118.09	4.19 (pK _{a1})
15	Benzóico	122.12	4.20
	Oxálico	95.07	4.21 (pK _{a2})
	Benceno-1,2,3-tricarboxílico (hemimelítico)	246.18	4.25 (pK _{a2})
20	Ácido 3,6-Endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftálico "EMTA"	183.62	4.30 (pK _{a1})
	2,2-Dimetilglutárico	160.17	4.31 (pK _{a1})
	Butano-1,2,3,4-tetracarboxílico	234.12	4.38 (pK _{a2})
	Bencenohexacarboxílico (melítico)	342.17	4.44 (pK _{a4})
25	Benceno-1,2,4,5-tetracarboxílico (piromelítico)	254.15	4.44 (pK _{a3})
	Fumárico	116.07	4.47 (pK _{a2})
	Ciclopentanotetra-1,2,3,4-carboxílico	246.17	4.48 (pK _{a2})
30	Tartárico	150.09	4.54 (pK _{a2})
	Cítrico	210.14	4.74 (pK _{a2})
	Acético	60.05	4.76
35	Lista de posibles componentes DDA listados con valores de pKa crecientes		
	n-Butírico	88.10	4.82
	Propano-1,2,3-tricarboxílico (tricarbalílico)	176.12	4.84 (pK _{a2})
40	Benceno-1,3,5-tricarboxílico (trimésico)	210.14	4.85 (pK _{a3})
	Propiónico	74.08	4.87
	2-Metilpropano-1,2,3-tricarboxílico	190.15	5.02 (pK _{a2})
	Málico	134.09	5.05 (pK _{a2})
45	Bencenopentacarboxílico	298.16	5.07 (pK _{a4})
	Piridina	79,1	5.23
	o-Ftálico	116.13	5.27 (pK _{a2})
50	Cítrico	192.12	5.40 (pK _{a3})
	Butano-1,2,3,4-tetracarboxílico	234.12	5.45 (pK _{a3})
	Bencenohexacarboxílico	342.17	5.50 (pK _{a5})
55	2,2-Dimetilglutárico	160.17	5.51 (pK _{a2})
	Itacónico	130.1	5.55 (pK _{a2})
	Ciclopentanotetra-1,2,3,4-carboxílico	246.17	5.57 (pK _{a3})
	Succínico	118.09	5.57 (pK _{a2})
60	Benceno-1,2,4,5-tetracarboxílico (piromelítico)	254.15	5.61 (pK _{a4})
	Benceno-1,2,3-tricarboxílico (hemimelítico)	246.18	5.87 (pK _{a3})
	Dimetilmalónico	132.12	5.98 (pK _{a2})
65	Histidina	156.16	6.00 (pK _{a2})
	Hidroxilamina	34.0	6.03

ES 2 298 401 T3

	Carbónico ($\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{CO}_2$)	62(CO_2)	6.10 (pK_{a1})
	Malónico	104.06	6.10 (pK_{a2})
5	Ácido 2-(N-Morfolino)-etano sulfónico "MES"	195.2	6.15 (pK_{a2})
	Glicerofosfórico	172.08	6.19 (pK_{a2})
	Propano-1,2,3-tricarboxílico (tricarbalílico)	176.12	6.20 (pK_{a3})
10	Bencenopentacarboxílico	298.16	6.25 (pK_{a5})
	Maléico	116.07	6.26 (pK_{a2})
	2,2-Dimetilsuccínico	146.14	6.29 (pK_{a2})
15	EDTA	292.24	6.30 (pK_{a3})
	3,3-Dimetilglutárico	160.17	6.31 (pK_{a2})
	Bis(2-hidroxietil)imino-tris(hidroximetil)metano "BIS-TRIS"	209.24	6.46
	Bencenohexacarboxílico (melítico)	342.17	6.59 (pK_{a6})
20	Ácido N-(2-Acetamido)imino-diacético "ADA"	190.17	6.60 (pK_{a3})
	Butano-1,2,3,4-tetracarboxílico	234.12	6.63 (pK_{a4})
	Pirofosfórico	177.98	6.68 (pK_{a3})
25	Lista de posibles componentes DDA listados con valores de pKa crecientes		
	1,1-Ciclopentanodiacético (ácido 3,3 tetrametileno glutárico)	186.21	6.70 (pK_{a2})
	1,4-Piperazinebis-(ácido etanosulfónico) "PIPES"	302.37	6.8 (pK_{a4})
30	Ácido N-(2-Acetamido)-2-aminoetanosulfónico "ACES"	182.20	6.9 (pK_{a2})
	1,1-Ciclohexanodiacético	200.18	6.94 (pK_{a2})
	Ácido 3,6-Endometileno-1,2,3,6-tetrahidroftálico "EMTA"	183.62	7.00 (pK_2)
35	Imidazol	68.08	7.00
	Cloruro de 2-(Aminoetil)trimetilamonio "COLAMINA"	156.69	7.10
	Ácido N,N-Bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico "BES"	213.25	7.15 (pK_{a2})
	2-Metilpropano-1,2,3-tricarboxílico	190.15	7.20 (pK_{a3})
40	Ácido 2-(N-Morfolino)propano-sulfónico "MOPS"	209.27	7.20 (pK_{a2})
	Fosfórico	98.0	7.21 (pK_{a2})
	Ácido N-Tris(hidroximetil)metil-2-aminoetano sulfónico "TES"	229.28	7.50 (pK_{a2})
45	Ácido N-2-Hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico "HEPES"	238.31	7.55 (pK_{a2})
	2-Hidroxietilimino-tris(hidroximetil)metano "MONO-TRIS"	165.18	7.83
	Tetrahidrato de brucina	466.53	7.95 (pK_{a2})
50	Ácido 4-(2-Hidroxietil)-1-piperazinopropano sulfónico "EPPS"	252.23	8.00
	Tris(Hidroximetil)aminometano "TRIS"	121.14	8.10
	N-Tris(hidroximetil)metilglicina "TRICINA"	180.18	8.15
55	Glicinamida	74.04	8.20
	N,N-Bis(2-hidroxietil)glicina "BICINA"	163.18	8.35
	Ácido N-Tris(hidroximetil)metil-2-aminopropano sulfónico "TAPS"	243.3	8.40 (pK_{a2})
60	N-Glicil-glicina	132.12	8.40
	Histidina	155.16	9.17 (pK_{a3})
	Bórico	43.82	9.24
65	Pirofosfórico	177.98	9.39 (pK_{a4})
	Etanolamina	61.08	9.44

Glicina	75.07	9.60 (pK _{a2})
Trimetilamina	59.11	9.74
Ciclopentanotetra-1,2,3,4-carboxílico	246.17	10.06 (pK _{a4})
Carbónico (H ₂ CO ₃ +CO ₂)	62(CO ₂)	10.25 (pK _{a2})
Ácido 3-Ciclohexilamino-1-propanosulfónico "CAPS"	221.32	10.40 (pK _{a2})
EDTA	292.24	10.60 (pK _{a4})
Metilamina	31.06	10.64
Dimetilamina	45.09	10.72
Etilamina	45.09	10.75
Trietilamina	101.19	10.76
Lista de posibles componentes DDA listados con valores de pKa crecientes		
Dietilamina	73.14	10.98
Ascórbico	176.12	11.79 (pK _{a2})
Fosfórico	98.00	12.32 (pK _{a3})

25 *Medidas estabilizantes - contacto físico entre el polímero y la sustancia activa*

También se debe mencionar que una composición de la invención es especialmente adecuada cuando se desea tener una forma amorfa de la sustancia activa en la composición, porque el proceso más conveniente de preparación de una composición de la invención involucra calentar el polímero junto con la sustancia activa y la conversión del estado cristalino al estado amorfo requiere la adición de energía (calentamiento).

Normalmente, cuando se prepara una composición de acuerdo con la invención se emplea calentamiento para un proceso de moldeo por inyección. Durante el calentamiento se ha observado que el PEO en varios radicales libres con formas de calidades que dan como resultado la formación entre otros de formaldehído y ácido fórmico. Estos productos pueden a menudo conducir a una degradación ulterior por ejemplo, de la sustancia activa presente en la composición y es por lo tanto necesario tomar las precauciones necesarias a este respecto. La degradación de los radicales libres oxidativos mediante hidroperóxidos se puede catalizar por ciertos iones de metal de transición, especialmente aquellos de cobre, cobalto y manganeso. Así, el empleo de las calidades PEO debidas o que solamente contienen una muy pequeña cantidad de tales iones de metal de transición pueden mejorar la estabilidad. Otra posibilidad es utilizar el componente ii) en una calidad que asegure que los radicales libres formados, si existe alguno, no incrementa significativamente la degradación de la sustancia activa en la composición. Tal calidad podría, por ejemplo, ser una calidad que contiene un antioxidante que funciona al evitar la formación del radical libre durante el calentamiento o al absorber cualquiera de los radicales libres formados. Otra posibilidad es agregar tal antioxidante a la formulación antes de que tenga lugar el calentamiento.

Las calidades adecuadas incluyen PEO 200,000 NF o LF de Dow Chemicals.

Una composición de acuerdo con la invención puede además por lo tanto comprender uno o más antioxidantes que inhibe la formación de peróxidos y/o inactivar cualquier peróxido presente.

Los antioxidantes adecuados para uso incluyen beta-caroteno (un precursor de vitamina A), ácido ascórbico, ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, metabisulfito de sodio, propil galato, formaldehído sulfoxilato de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, acetato de tocoferol, hemisuccinato de tocoferol, TPGS u otros derivados de tocoferol, sulfidos, fosfina, etc. Otros antioxidantes adecuados se describen aquí.

Se cree que el estado amorfo del carvedilol se favorece además por los procedimientos de procesamiento de la preparación del producto de acuerdo con la presente invención, el cual en una modalidad preferida involucra el moldeo por inyección de las unidades farmacéuticas.

La técnica de moldeo por inyección tiene la ventaja de mezclar simultáneamente y calentar los componentes durante el incremento de presión en un procedimiento de una etapa sin exponerse al aire y a la humedad en razón del moldeo por inyección que se desarrolla en un compartimiento dosificado único desde el momento que la mezcla ha ingresado a la máquina hasta que las unidades farmacéuticas finales son eyectadas listas para empaque. El empaque preferido para el producto farmacéutico final de acuerdo con la presente invención es un paquete hermético a la luz y a la humedad.

Medidas estabilizantes - otros aspectos

Se cree habitualmente que un contenido relativamente bajo de agua en la composición es deseable con el fin de evitar la recristalización o el crecimiento de cristales de la sustancia activa. De acuerdo con esto, un contenido bajo en agua de cualquiera de los ingredientes en la composición es importante. De acuerdo con esto, el contenido de agua del DDA tales como, por ejemplo, ácido cítrico es como máximo aproximadamente 15% p/p, tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 12% p/p, tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 10% p/p, tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 8% p/p, tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 5% p/p, tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 3% p/p, tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 2% p/p, tal como, como máximo aproximadamente 1% p/p o como máximo aproximadamente 0.5% p/p.

Liberación controlada

Durante las últimas décadas muchos sistemas diferentes para modificar la liberación de una sustancia de droga activa proveniente de una composición farmacéutica se ha desarrollado. La mayoría de ellos ayudan a obtener una tasa de liberación de orden cero o de primer orden de la sustancia activa proveniente de la composición. La tasa de liberación de orden cero (es decir, la liberación constante de la sustancia activa con el tiempo) parece ser muy difícil de obtener de una composición farmacéutica. La presente invención está basada en una composición de matriz polimérica, que está construida para suministrar la sustancia activa de una manera de liberación de orden cero. La presente invención se desarrolla además con base en los sistemas de suministro de droga previamente descritos del solicitante, ver por ejemplo EP-B-0 406 315, EP-B-0 493 513, EP-B 0 740 310 y WO 99/51208 cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

En particular, ha sido sorprendente encontrar que es posible obtener una liberación de orden cero de una composición de matriz polimérica sin ningún contenido de un agente activo de superficie dispersable en agua o soluble en agua o una mezcla de tales agentes activos de superficie que tienen por lo menos un dominio que es compatible con el polímero en la composición de matriz de polímero y por lo menos uno otro dominio que es sustancialmente lipofílico y que tiene un punto de fusión que es inferior que el polímero utilizado en la composición de matriz polimérica. La presencia de tal sustancia (por ejemplo, como PEG 400 monoestearato o PEG 200 monoestearato) se ha contemplado que funcione como un así llamado medio de reparación. Tal medio de reparación tiene un dominio sustancialmente hidrofílico, que le da afinidad a la fase polimérica (cristalina), llenando de esta manera los dominios entre los granos y las rajaduras en la matriz polimérica y reduciendo la afinidad por el agua de estos dominios y en la matriz de polímero misma. La difusión de agua en la interfase entre los cristales de polímero se elimina de esta manera sustancialmente, limitando así sustancialmente la difusión de agua dentro de la composición a la capa de superficie de la matriz, de tal forma que la erosión de la composición se afecta predominantemente por la acción de disolución de la fase acuosa sobre la superficie o superficies de la composición expuesta al medio acuoso. En otras palabras un medio de reparación parece evitar la difusión del agua en la composición de matriz polimérica.

Sin embargo, en ciertos casos, los presentes inventores han observado que la inclusión de un agente activo de superficie soluble en agua tiene un impacto negativo sobre la movilidad y/o estabilidad de una composición.

Los presentes inventores han encontrado que es posible obtener una liberación de orden cero desde la composición de matriz de polímero aunque el agua sea capaz de difundirse hacia la matriz. Cuando el agua se difunde hacia la composición de matriz de polímero se puede formar una capa límite resultante (o capa de hinchamiento) en la superficie de la composición de matriz, la cual se expone al medio acuoso. En general la difusión de la sustancia activa a través de tal capa límite es importante para la liberación de una sustancia activa y, de acuerdo con esto, el grosor de la capa límite es importante para la tasa de liberación. Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que es posible eliminar o eliminar sustancialmente el impacto de la capa límite sobre la tasa de liberación de la sustancia activa de una composición de matriz de polímero al asegurar que el grosor de la capa límite es relativamente pequeño y/o que la liberación de la sustancia activa de una composición de matriz de polímero es gobernada por la erosión de la composición y la difusión de la sustancia activa a través de la capa límite, si alguna, no tiene o solo tiene un impacto pequeño sobre la tasa de liberación total.

Los presentes inventores han encontrado que cuando se permite que el agua se difunda hacia la composición de matriz polimérica se obtiene una liberación de orden cero cuando la tasa de liberación es gobernada o controlada por la erosión de un área de superficie constante por unidad de tiempo. Con el fin de asegurar que la erosión de la composición de matriz de polímero es el mecanismo de liberación predominante, los inventores han encontrado que es necesario suministrar una composición de matriz de polímero que tenga propiedades que asegure que la tasa de difusión del agua en la composición de matriz de polímero corresponde sustancialmente a la tasa de disolución de la composición de matriz de polímero en el medio acuoso. Así, al ajustar la naturaleza y la cantidad de los constituyentes contenidos en la composición de matriz de polímero a lo largo de esta línea los presentes inventores han obtenido las composiciones de matriz de polímero, que liberan la sustancia activa mediante un mecanismo de liberación de orden cero. Las composiciones empleadas se recubren de tal manera que por lo menos se expone una superficie al medio acuoso y esta superficie tiene un área de superficie sustancialmente constante o controlada durante la erosión. En el presente contexto área de superficie controlada se relaciona con un área de superficie predeterminada típicamente predicha de la forma del recubrimiento del sistema de dosificación unitario. Éste puede tener una forma cilíndrica uniforme simple o la forma cilíndrica puede tener uno o más extremos biselados con el fin de disminuir (o incrementar) el período de liberación inicial.

ES 2 298 401 T3

Un método adecuado para controlar la liberación de por lo menos una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa en un medio acuoso mediante la erosión de por lo menos una superficie de una composición farmacéutica comprende

- i) una composición de matriz que comprende a) polímero o una mezcla de polímeros, b) una sustancia activa y, opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- ii) un recubrimiento que tiene por lo menos una abertura que se expone en una superficie de dicha matriz, el recubrimiento comprende
 - a) un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticos y que es sustancialmente insoluble en el medio acuoso en el cual se va a utilizar la composición,
 - y por lo menos uno de
 - b) un segundo derivado de celulosa que es soluble o dispersable en agua,
 - c) un plastificador, y
 - d) un relleno,

el método comprende ajustar la concentración y/o la naturaleza de los ingredientes que conforman la composición de matriz de tal manera que la tasa de difusión del medio acuoso hacia la composición de matriz corresponde a aproximadamente $100\% \pm 30\%$ tal como, por ejemplo, aproximadamente $100\% \pm 25\%$, aproximadamente $100\% \pm 20\%$, aproximadamente $100\% \pm 15\%$ o aproximadamente $100\% \pm 10\%$ o aproximadamente 100% de la tasa de disolución de la composición de matriz de tal forma de obtener una liberación de orden cero de por lo menos aproximadamente 60% p/p tal como, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 65% p/p, por lo menos aproximadamente 70% p/p, por lo menos aproximadamente 75% p/p, por lo menos aproximadamente 80% p/p, por lo menos aproximadamente 85% p/p, por lo menos aproximadamente 90% p/p, por lo menos aproximadamente 95% p/p o por lo menos aproximadamente 97 o 98% p/p de la sustancia activa proveniente de la composición farmacéutica cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* como se describe aquí.

En una modalidad específica de la invención, el polímero a) es un polímero sustancialmente soluble en agua o cristalino o una mezcla de polímeros sustancialmente solubles en agua y/o cristalinos.

Mediante el uso de tal método es posible ya durante el trabajo de desarrollo probar varias composiciones de matriz de polímero con respecto a la tasa de difusión del agua hacia la composición y la tasa de disolución de la composición de matriz de polímero en un medio acuoso. Con base en tales ajustes de los resultados de por ejemplo, la concentración y/o naturaleza de los constituyentes individuales en la composición se puede desarrollar hasta que la tasa de difusión balancee la tasa de disolución. De tal manera, se ha suministrado un instrumento relativamente simple con el fin de asegurar una tasa de liberación de orden cero desde la composición final.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica para la liberación controlada de por lo menos una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa hacia un medio acuoso mediante la erosión de por lo menos una superficie de la composición, la composición comprende

- i) una composición de matriz que comprende a) un polímero o polímeros, b) una sustancia activa, que está presente en el polímero(s) por lo menos parcialmente en forma amorfa y, opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- ii) un recubrimiento que tiene por lo menos una abertura que se expone en una superficie de dicha matriz, el recubrimiento comprende
 - a) un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticos y que es sustancialmente insoluble en el medio acuoso en el cual se va a utilizar la composición,
 - y por lo menos uno de
 - b) un segundo derivado de celulosa que es soluble o dispersable en agua,
 - c) un plastificador, y
 - d) un relleno,

en la concentración y/o la naturaleza de los ingredientes que hacen la composición de matriz se ha ajustado de tal manera que la tasa de difusión del medio acuoso hacia la composición de matriz corresponde a aproximadamente $100\% \pm 30\%$ tal como, por ejemplo, aproximadamente $100\% \pm 25\%$, aproximadamente $100\% \pm 20\%$, aproximadamente

ES 2 298 401 T3

100% $\pm$ 15% o aproximadamente 100% $\pm$ 10% o 100% de la tasa de disolución de la composición de matriz con el fin de obtener una liberación de orden cero de por lo menos aproximadamente 60% p/p tal como, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 65% p/p, por lo menos aproximadamente 70% p/p, por lo menos aproximadamente 75% p/p, por lo menos aproximadamente 80% p/p, por lo menos aproximadamente 85% p/p, por lo menos aproximadamente 90% p/p, por lo menos aproximadamente 95% p/p o por lo menos aproximadamente 97 o 98% p/p de la sustancia activa proveniente de la composición farmacéutica cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* como se describe aquí.

Como se mencionó anteriormente, en una modalidad específica, el polímero a) es un polímero sustancialmente soluble en agua o cristalino o una mezcla de polímeros sustancialmente solubles en agua y/o cristalinos.

Composición de matriz

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una composición de matriz en la forma de una dispersión sólida que comprende

- a) un polímero o una mezcla de polímeros,
- b) una sustancia activa y, opcionalmente,
- c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad específica, el polímero es un polímero sustancialmente soluble en agua o cristalino o una mezcla de polímeros sustancialmente solubles en agua y/o cristalinos.

Polímeros

Los polímeros adecuados para uso de acuerdo con la invención comprende típicamente un poliglicol, por ejemplo, en la forma de un homopolímero y/o un copolímero. En una modalidad específica el polímero es un polímero sustancialmente soluble en agua o cristalino o una mezcla de polímeros sustancialmente solubles en agua y/o cristalinos. Los polímeros adecuados para uso en una composición de acuerdo con la invención son óxidos de polietileno y/o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Los óxidos de polietileno que son adecuados para uso en la composición de matriz son aquellos que tienen un peso molecular de desde aproximadamente 20,000 daltons, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 20,000 a aproximadamente 700,000 daltons, desde aproximadamente 20,000 a aproximadamente 600,000 daltons, desde aproximadamente 35,000 a aproximadamente 500,000 daltons, desde aproximadamente 35,000 a aproximadamente 400,000 daltons, desde aproximadamente 35,000 a aproximadamente 300,000 daltons, tal como, por ejemplo, aproximadamente 35,000 daltons, aproximadamente 50,000 daltons, aproximadamente 75,000 daltons, aproximadamente 100,000 daltons, aproximadamente 150,000 daltons, aproximadamente 200,000, aproximadamente 250,000 daltons, aproximadamente 300,000 daltons, o aproximadamente 400,000 daltons.

Un óxido de polietileno particular adecuado es aquel, que en si mismo tiene un balance adecuado entre la tasa de difusión del agua hacia el polímero y una tasa de disolución del polímero. Los ejemplos adecuados son óxidos de polietileno que tienen un peso molecular de aproximadamente 35,000 daltons, aproximadamente 50,000 daltons, aproximadamente 100,000 daltons, aproximadamente 200,000 daltons, aproximadamente 300,000 daltons, y aproximadamente 400,000 daltons.

Los copolímeros de bloque típicos de óxido de etileno y de óxido de propileno pueden comprender hasta aproximadamente 30% p/p del bloque basado en óxido de propileno, y tienen un peso molecular de aproximadamente 5,000 daltons, típicamente aproximadamente 5,000 a aproximadamente 30,000 daltons, tales como, por ejemplo, desde aproximadamente 8,000 a aproximadamente 15,000 daltons.

Los polietilen glicoles (que cuando el peso molecular está por encima de aproximadamente 20,000 se denotan óxidos de polietileno) son mezclas de polímeros de condensación de etilen glicol.

El peso molecular promedio (MW) se puede calcular de la siguiente ecuación

$$MW = (56,110 \times 2) / \text{número de hidroxilo}$$

Donde el número de hidroxilo se define como el número que indica la cantidad en mg de hidróxido de potasio, que es equivalente al ácido acético, el cual, mediante acetilación, se une a 1 g de una sustancia.

Las mezclas de PEO con diferentes pesos moleculares promedio se pueden utilizar con el fin de obtener un PEO con un peso molecular promedio deseable. Es importante notar que en tales casos es necesario utilizar el PEO, que puede tener un MW más cercano al peso molecular deseado. La cantidad individual de los dos PEO necesarios para obtener un PEO con un MW deseado se puede calcular del número hidroxilo y la ecuación dada anteriormente.

El polímero puede tener un punto de fusión, que está por encima de la temperatura del cuerpo del humano o animal en el cual la composición se va a utilizar. Así, el o los polímeros empleados en la composición de matriz tendrán sustancialmente un punto de fusión de aproximadamente 20-120°C tal como, por ejemplo, de aproximadamente 30 a aproximadamente 100°C o de aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C.

Alternativamente, a un polímero de un tipo poliglicol como se describió anteriormente pueden ser adecuados otros polímeros para uso en la composición de matriz a). Así, en otras modalidades de la invención, el polímero se selecciona de uno o más de los siguientes polímeros: polímeros naturales solubles en agua tales como glucomanan, galactan, glucan, ácido poligalacturónico, polixilano, poligalactomananas, ranogalacturonan, polixiloglican, arabinogalactan, y almidón; los polímeros solubles en agua tales como PVA, PVB, metocel, Eudragit L metil éster y PHPV; polímeros biodegradables tales como PHA, y PLA; hidrogeles, tales como ácido oliacrílico y dextrano; copolímero tales como ácido poliláctico con ácido poliglicólico; y otros tales como alginato y pectinas que incluyen pectinas metiladas o metoxiladas bajas.

15 *Sustancias activas*

Una composición de acuerdo con la invención y el concepto de obtener una composición estable que comprende una dispersión sólida de la sustancia activa también se puede aplicar a otras sustancias activas que por ejemplo, carvedilol. Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una o más sustancias activas, es decir, sustancias, que son terapéutica, profiláctica, diagnóstica y/o biológicamente activas. El término “sustancia activa” como se utiliza aquí incluye ampliamente cualquier compuesto, o mezcla de éstos, que se puede suministrar de la composición para producir un resultado benéfico.

Como se discutió anteriormente, una composición de la presente invención es especialmente adecuada para la incorporación de sustancias cristalinas activas que son convertibles en una forma amorfa por un calentamiento suave y al mismo tiempo tener una solubilidad en agua limitada. Sin embargo, puede haber situaciones donde sea deseable emplear otra sustancia activa tal como, por ejemplo, más sustancia activa soluble en agua. La siguiente lista comprende tanto sustancias activas solubles en agua como menos solubles en agua.

Los agentes activos y benéficos incluyen pesticidas, herbicidas, germicidas, biocidas, algicidas, rodenticidas, fungicidas, insecticidas, antioxidantes, promotores de hormona de planta, inhibidores del crecimiento de planta, preservativos, desinfectantes, agentes de esterilización, catalizadores, reactivos químicos, agentes de fermentación, suplementos alimenticios, nutrientes, cosméticos, sustancias terapéuticamente activas (drogas), vitaminas, esterilizantes sexuales, inhibidores de fertilidad, promotores de fertilidad, purificadores de aire, atenuadores de microorganismos, agentes ecológicos y otros agentes que benefician el ambiente en el cual ellos se utilicen.

En el presente contexto el término “sustancia de droga” incluye cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produzca un efecto localizado o sistémico en animales, en particular en mamíferos, que incluyen humanos y primates. Otros animales incluyen caseros domésticos, animales de deporte o finca tales como ovejas, cabras, ganado, caballos y cerdos, animales de laboratorio tales como ratones, ratas y conejillos de indias, peces, aves, reptiles y animales de zoológico. El término “sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa” incluye el término sustancia de droga dentro de su significado.

En el presente contexto, el término “agente ecológico” denota una sustancia no terapéutica que tiene un efecto biológico sobre las plantas o animales en el ambiente. Un agente ecológico puede ser un pesticida, tal como insecticidas o herbicidas, un fertilizador una feromona, una hormona de crecimiento de planta o similar.

La sustancia o sustancias activas incluidas en la composición farmacéutica de la invención se pueden seleccionar de muchas categorías terapéuticas, en particular de sustancias que pueden ser ventajosamente administradas, oralmente, rectalmente, vaginalmente, o administradas a una cavidad del cuerpo (por ejemplo, la vejiga urinaria, el riñón, pelvis, la vesícula biliar, el útero, una cavidad del sistema nervioso central, cavidades infecciosas/malignas postoperatorias, etc.).

Ejemplos de tales sustancias son hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, anti-convulsionantes, relajantes de músculos, analgésicos, anti-inflamatorios, anestésicos, anti-espasmódicos, agentes antiúlcera, anti-parasíticos, anti-microbianos, anti-fungos, agentes cardiovasculares, diuréticos, citostáticos, agentes anti-neoplásicos, agentes antivirales, agentes anti-glaucoma, antidepresivos, simpaticomiméticos, agentes diagnósticos, hipoglicémicos, agentes de diagnóstico, anti-tos, energizantes físicos, agentes anti-parkinson, anestésicos locales, contractores musculares, anti-maláricos, agentes hormonales, anticonceptivos, anoréxicos, anti-artríticos, anti-diabéticos, anti-hipertensivos, anti-piréticos, anti-colinérgicos, broncodilatador, sistema nervioso central, inotrópico, vasodilatador, vasoconstrictor, des-congestionante, hematina, sales de hierro y complejos, suplemento de electrolito, germicida, parasimpatolítico, parasimpatotomiméticos, antiemético, psicoestimulantes, vitamina, bloqueadores beta, bloqueador H-2, agonistas beta-2, contraírritantes, agentes modificadores de la coagulación, estimulantes, anti-hormonas, antagonistas de droga, agentes reguladores de lípido, uricosúricos, glicósidos cardiacos, cornezuelos del centeno y derivados de éstos, expectorantes, relajantes musculares, anti-histaminas, purgantes, materiales de contraste, radiofarmacéuticos, agentes para imágenes, agentes anti-alérgicos.

Ejemplos de sustancias específicas activas adecuadas para uso en una composición de la invención son:

Carvedilol, morfina, diclofenaco, nifedipina, calcitonina, rivastigmina, metilfenidato, fluoroxetina, rosiglitazona, prednison, prednisolona, codeína, etilmorfina, dextrometorfano, noscapina, pentoxiverinas, acetilcisteína, hemohe-
xina, epinefrina, isoprenalina, orciprenalina, efedrina, fenoterol, rimiterol, ipratropio, colinoteofilinato, proxifilina,
5 beclometasona, budesonide, deslanoside, digoxine, digitoxin, disopiramide, proscillaridin, chinidine, procainamida,
mexiletin, flecainida, alprenolol, propanolol, nadolol, pindolol, oxprenolol, labetalol, timolol, atenolol, pentaeritri-
tiletantrato, isosorbiddinitrato, isosorbidmononitrato, nifedipin, fenilamina, verapamilo, diltiazem, ciclandelar, ni-
cotinil alcohol, inositolnicotinato, alprostadil, etilefrina, prenalterol, dobutamina, dopamina, dihidroergotamina, gua-
netidina, betanidina, metildopa, reserpina, guanfacina, trimetafan, hidralazina, dihidralazina, prezosina, diazoxid, cap-
10 topril, nifedipina, enalapril, nitroprusido, bendroflumetiazide, hidroclortiazida, meticlotlazida, politiazida, clortalidon,
cinetazon, clopamida, mefruside, metolazona, bumetanida, etacrinacida, espironolactona, amiloride, clofibrato, ácido
nicotínico, nicheritrol, bromfeniramina, cinarizina, desclorfeniramina, clemastina, antazolina, ciproheptadina, proe-
tazina, cimetidina, ranitidina, sucralfat, papaverina, moxaverina, atropina, butilescopolamina, emepron, glucopirron,
hiosciamina, mepensolar, metilescopolamina, oxifenciclimina, frobanelina, terodilina, sennaglicósidos, extracto sa-
15 grado, dantron, bisacodil, picosulfato de sodio, etulos, difenolxilato, loperamida, salazosulfapiridina, pirvin, meben-
dazol, dimeticon, ferrofumarato, ferrosuccinato, ferritetrasemisodio, cianocobalamina, heparina de ácido fólico, co-
factor de heparina, diculmarol, warfarina, estreptoquinasa, uroquinasa, factor VIII, factor IX, vitamina K, tiopeta,
busulfan, clorambucil, ciclofosfamida, melfalan, carmustina, mercaptopurina, tioguanina, azatloprin, citarabina, vin-
blastina, vincristina, vindesina, procarbazona, decarbazina, lomustina, estramustina, tenipósido, etopósido, cisplatina,
amsacrin, aminoglutetimid, fosfestrol, medroxiprogesterona, hidroxiprogesterona, megestrol, noretisteron, tamoxife-
20 no, ciclosporina, sulfosomidina, bensilpenicilina, fenoximetilpenicilina, dicloxacilina, cloxacilina, flucoxacilina, am-
picilina, amoxicilina, pivampicilina, bacampicilina, piperacilina, meziocilina, mecilinam, pivmecilinam, cefalotin, ce-
falexina, cefradin, cefadroxil, cefaclor, cefuroxim, cefotaxim, ceftazidim, cefoxitin, astreonam, imipenem, cilastatina,
tetraciclina, limeciclina, demeclociclina, metaciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, cloramfenicol, espiramicina, ácido
fusídico, lincomicina, clindamicina, espectinomicina, rifampicina, amfotericina B, griseofulvina, nistatina, vancomi-
25 cina, metronidazol, tinidazol, trimetoprim, norfloxacina, salazosulfapiridin, aminosalil, isoniazid, etambutol, nitrofu-
rantoina, ácido nalidíxico, metanamina, cloroquin, hidroxicloroquin, tinidazol, quetoconazol, aciclovir, interferón ido-
xuridin, retinal, tiamina, dexpantenol, piridoxina, ácido fólico, ácido ascórbico, tocoferol, fitomnadión, fenfluramina,
corticotropina, tetracosáctido, tiotropina, somatotropina, somatrem, vasopresina, lipresina, desmopresina, oxitocina,
cloriongonadotropina, cortisona, hidrocortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, fluoximesteron, mester-
30 lon, nandrolona, estanozolol, oximetolon, ciproteron, levotiroxina, liotironina, propiltiouracilo, carbimazol, tiamazol,
dihidrotaquisterol, alfalcidol, calcitriol, insulina, tolbutamida, cloropropamida, tolazamid, glipizid, glibenclamid,
fenobarbital, metiprilon, piritildion, meprobamat, clordiazepóxido, diazepam, nitrazepam, oxazepam, dicaliumclora-
zepat, lorazepam, flunitrazepam, alprazolam, midazolam, hidroxicina, propionmazina, alimemacina, clorpromacina,
levomepromacina, acetofenacina, flufenacina, perfenacina, trifluoperazina, dixirazina, tiotiazina, periciazina, clo-
35 protixeno, zuclopentizol, flupentizol, titixen, haloperidol, trimipramina, opipramol, clomipramina, desipramina, lofe-
pramina, amitriptilina, nortriptilina, protriptilina, maprotilina, cafeína, cinaricina, ciclizina, dimenhidinato, meclosina,
prometazina, tietilperazina, metoclopramida, escopolamina, fenobarbital, fenitoína, etosuximida, primidona, carbama-
cepina, clonazepam, orfenadrina, atropina, bensatropina, biperiden, metixeno, procilidina, levodopa, bromocriptina,
amantadina, ambenon, piridostigmina, sinstigmina, disulfiram, morfina, codeína, pentazocina, buprenorfina, petidi-
40 na, fenoperidina, fentanil, metadona, piritramida, dextropropoxifeno, cetobemidona, ácido acetilsalicílico, fenazona,
fenilbutazona, azapropazona, piroxicam, ergotamina, ciproheptadina, pxtifen, flumetroxon, alopurinol, probenecid,
sodiomaurotiomalato auronofin, penicilamina, estradiol, estradiolvalerianato, estriol, etinilestradiol, dihidrogesteron,
linestrenol, medroxiprogesterona, noretisterona, ciclofenilo, clomifeno, levonorgestrel, mestranol, omidazol, tinida-
45 zol, econazol, clotrimazol, natamicina, miconazol, sulbentina, metilergotamina, dinoprost, dinoprost, gemeprost,
bromocriptina, fenilpropanolamina, cromoglicato de sodio, azetasolamida, diclofenamida, betacaroteno, naloxona,
folinato de calcio, en particular donidina, tefilina, dipiradamol, hidroclotiazida, escopolamina, indometacina, furose-
mida, cloruro de potasio, morfina, ibuprofeno, salbutamol, terbutalina, sulfonilurea, metformina, insulina, cacitonina,
péptido 1 similares a glucagones.

50 La sustancia activa puede estar en varias formas, tal como moléculas no cargadas, complejos moleculares, formas
cristalinas, formas amorfas, formas polimorfas, solvatos, anhidratos, y sales farmacéuticamente aceptables tales como
un clorhidrato, bromohidrato, sulfato, laurilato, palmitato, fosfato, nitrito, nitrato, borato, acetato, maleato, tartrato,
oleato, y salicilato. Para la sustancia activa ácida, las sales de metales, aminos amino ácidos o cationes orgánicos,
55 amonios cuaternarios, se pueden utilizar. Los derivados de sustancias activas tales como ésteres, éteres y amidas que
tienen características de solubilidad adecuadas para uso con éstas se pueden utilizar solos o mezclados con otras
drogas. Después de liberar el derivado de la composición éste se puede convertir mediante enzimas, hidrolizado por el
pH corporal u otros procesos metabólicos a la droga padre o a otra forma biológicamente activa.

Una composición farmacéutica de la invención puede además ser adecuada para el suministro de polipéptidos,
60 por ejemplo hormonas, enzimas tales como lipasas, proteasas, carbohidratos, amilasas, lactoferrina, lactoperoxidasas,
lisozimas, nanopartículas, etc., y anticuerpos. La composición también se puede emplear para el suministro de micro-
organismos, vivos, atenuados o muertos, por ejemplo, bacterias, por ejemplo, bacterias gastrointestinales tales como
estreptococos, por ejemplo, *S. faecium*, *Bacillus spp.* tales como *B. subtilis* y *B. licheniformis*, lactobacterias, *Asper-*
65 *gillus spp.*, factores bifidogénicos, o virus tales como virus indígenas, enterovirus, bacteriófagos, por ejemplo, como
vacunas, y hongos tales como la levadura del paradero, *Saccharomyces cerevisiae* y hongos imperfectos. Una com-
posición farmacéutica de la invención también se puede utilizar para el suministro de agentes activos en portadores
especializados tales como liposomas, ciclodextrinas, nanopartículas, micelas y grasas.

Un uso adicional para el cual es adecuada la composición de la invención es el suministro de sustancias activas para animales. Ejemplos de tales sustancias activas para uso veterinario son antiparasitarios, corticosteroides, antibióticos, agentes anti-inflamatorios, promotores del crecimiento y permitientes, antifungosos y antihelmínticos.

Una composición farmacéutica de la invención se designa para liberar la sustancia activa de una manera controlada tal como mediante un mecanismo de liberación de orden cero. De acuerdo con esto, la composición es especialmente adecuada para una liberación controlada de una sustancia activa. En el presente contexto el término “liberación controlada” se utiliza para designar la liberación de una tasa deseada durante un período de liberación predeterminado. Los términos como liberación “modificada”, “retrasada”, “sostenida”, “prolongada”, “extendida”, etc. son en el presente contexto sinónimos del término “liberación controlada”.

En una modalidad de la invención, la sustancia activa es un polvo farmacéuticamente activo. El polvo típicamente tiene un tamaño de partícula de desde aproximadamente 0.01 μm a aproximadamente 500 μm , 0.1 μm a aproximadamente 500 μm , típicamente desde aproximadamente 0.5 μm a aproximadamente 300 μm , más típicamente desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 200 μm , especialmente desde aproximadamente 5 μm a aproximadamente 100 μm .

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es que -debido a la posibilidad de designar la composición de tal manera que i) se obtenga una liberación de orden cero y ii) se obtenga una liberación controlada durante un período de tiempo predeterminado - adecuada para uso para ser soluble en agua así como también ligeramente soluble o insoluble en sustancias activas. Sin embargo, se contempla que una composición es especialmente adecuada para uso cuando por lo menos una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa tenga una solubilidad de máximo aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 1 mg/ml, como máximo aproximadamente 0.1 mg/ml, como máximo aproximadamente 0.05 mg/ml tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 0.001 mg/ml en agua a temperatura ambiente y/o una liberación prolongada de la sustancia activa se desea con el fin de obtener i) un tiempo de residencia prolongado dentro del cuerpo después de administración, ii) una concentración de plasma pico reducida con el fin de evitar los efectos colaterales relacionados con el pico, iii) frecuencia reducida de administración con el fin de por ejemplo, obtener un mejor cumplimiento del paciente, etc.

Para este fin parece que las sustancias activas sustancialmente hidrófobas tienden a dar como resultado una disminución en la tasa de erosión de la composición de matriz. Las sustancias activas sustancialmente hidrofílicas o solubles en agua parecen tener el efecto opuesto, es decir, tienden a dar como resultado una erosión más rápida de la matriz.

La sustancia por lo menos terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa estará adecuadamente presente en una cantidad de hasta aproximadamente 60%, típicamente hasta de aproximadamente 50%, en peso de la composición de matriz. Una sustancia activa contiene aproximadamente 60% se contempla por ser el contenido máximo, el cual aún permite un contenido suficiente de polímero y, cuando es relevante, el excipiente farmacéuticamente aceptable en la composición. La sustancia activa puede, de otra parte, estar presente en la composición en cantidades mucho más pequeñas, dependiendo de la naturaleza y potencia de la sustancia activa en cuestión.

Excipientes farmacéuticamente aceptables

En general, los agentes estabilizantes mencionados aquí anteriormente también se pueden emplear como excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otros ingredientes en la composición de matriz

La composición de matriz también puede contener otros excipientes así como, por ejemplo, con el fin de mejorar las propiedades técnicas de la composición de matriz de tal forma que pueda más fácil de producir o con el fin de mejorar la estabilidad de la composición.

Un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para uso en una composición de matriz de la invención se puede seleccionar del grupo que consiste de rellenos, diluyentes, desintegrantes, deslizantes, agentes para ajustar el pH, agentes para ajustar la viscosidad, agentes para incrementar o disminuir la solubilidad, agentes y disolventes osmóticamente activos.

Los excipientes adecuados incluyen tabletas convencionales o excipientes en cápsula. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa o sucrosa u otros disacáridos, celulosa, derivados de celulosa, caolin, manitol, almidón seco, glucosa u otros monosacáridos, dextrina u otros polisacáridos, sorbitol, inositol o mezclas de éstos; ligadores tales como acacia, alginato de sodio, almidón, gelatina, sacáridos (que incluyen glucosa, sucrosa, dextrosa y lactosa), molasas, extracto de moho irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscara de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, veegum, arabolactana de alerce, polietilen glicoles, etilcelulosa, agua, alcoholes, ceras, polivinilpirrolidona, tales como, por ejemplo, PVP K90 (se puede utilizar para mejorar la mezcla del polímero con los otros ingredientes) o mezclas de éstos; lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, áciets vegetales hidrogenados, benzoato de sodio, cloruro de sodio, leucina, carbonera 4000, lauril sulfato de magnesio, dióxido de silicio coloidal y mezcla de éstos, desintegrantes tales como almidones, arcillas, derivados de celulosa que incluyen croscarmelosa, gomas, alineadores, varias combinaciones de hidrogenarbonatos con ácidos débiles (por ejemplo, hidrogenarbonato de sodio/ácido tartárico o

ácido cítrico) crospovidona, glicolato de almidón de sodio, agar, resinas de intercambio de catión, pulpa de cítrico, veegum HV, esponja natural, bentonita o mezclas de éstas; disolventes volátiles tales como alcoholes, que incluyen alcoholes acuosos, bencina de petróleo, acetona, éter o mezclas de éstos; plastificadores tales como sorbitol y glicerina; y otros tales como manteca de cacao, polietilén glicoles u óxidos de polietileno, por ejemplo, con un peso molecular de aproximadamente 1,000-500.000 daltons, típicamente aproximadamente 1,000-100.000 daltons, más típicamente 1,000-50.000 daltons, especialmente aproximadamente 1,000-10.000 daltons, en particular aproximadamente 1,500-5,000 daltons, y mezclas de éstos, aceites vegetales hidrogenados, gelatina glicerinada o mezclas de éstos.

La composición de matriz puede además incluir un derivado de celulosa, por ejemplo, un derivado de celulosa seleccionado del grupo que consiste de metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales de éstas, celulosa microcristalina, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. De estos derivados de celulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la metilcelulosa son las preferidas para la incorporación en la composición de matriz.

Adicionalmente, la composición de matriz puede comprender uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes endulzantes, agentes saborizantes y agentes colorantes, con el fin de suministrar una preparación elegante y comestible. Ejemplos de agentes colorantes son tintes FD&C solubles en agua y mezclas de éstos con los lagos correspondientes y los azúcares de compresión directa tales como Di-Pac de Amstar. Además, los inhibidores de migración de tintes coloreados tales como tragacanto, acacia o talco atapulgita se pueden agregar. Ejemplos específicos incluyen Carbonato de calcio, Óxido de cromo-cobalto-aluminio, ferrocianuro férrico, Óxido férrico, Citrato de hierro amonio, Óxido de hierro (III) hidratado, Óxidos de hierro, Carbonato de magnesio, Dióxido de titanio.

Ejemplos de rellenos adecuados también son la dextrina, sucralfato, hidroxil-apatita de calcio, fosfatos de calcio y sales de ácido graso tales como estearato de magnesio.

El relleno se puede agregar en una cantidad de tal forma que la combinación del relleno y la sustancia activa comprenda hasta aproximadamente 60%, típicamente hasta aproximadamente 50%, en peso de la primera composición.

Con el fin de suavizar el sistema portador, se puede incorporar un plastificador en la composición. Un plastificador adecuado se selecciona del grupo que consiste de ésteres de fosfato; ésteres de ftalato; amidas; aceites minerales; ácidos grasos y ésteres; alcoholes grasos, aceites vegetales y aceites vegetales hidrogenados que incluyen glicérido de semilla de algodón hidrogenado acetilado y glicéridos de aceite de soja hidrogenado acetilado; acetil tributil citrato, acetil trietil citrato, Aceite de castor, monoglicéridos diacetilados, dipropilén glicol salicilato de glicerina, gliceril cocoato, monoglicéridos mono y di acetilados, nitrobenzeno, disulfuro de carbono, β -naftil salicilato, ftalil glicolato, diocil ftalato; sorbitol, sorbitol gliceril triatrato; octaacetato de sucrosa; α -tocoferil polietilén glicol succinato, ésteres de fosfato; ésteres de eftalato; amidas; aceites minerales; agregados y ésteres grasos; alcoholes grasos; y aceites vegetales, alcoholes grasos que incluyen cetostearil alcohol, cetil alcohol, estearil alcohol, oleil alcohol y miristil alcohol; metil abietato, acetil tributil citrato, acetil trietil citrato, diisooctil adipato, amil oleato, butil ricinoleato, bencil benzoato, butil y glicol ésteres de ácidos grasos, butil diglicol carbonato, butil oleato, butil estearato, di(beta-metoxietil) adipato, dibutil sebacato, dibutil tartrato, diisobutil adipato, dihexil adipato, trietilén glicol di(beta-etil butirato), polietilén glicol di(2-etil hexoato), dietilén glicol monolaurato, polietilén éster monomérico, metil éster de resina hidrogenado, metoxietil oleato, butoxietil estearato, butil ftalil butil glicolato, glicerol tributirato, trietilén glicol dipelargonato, beta-(p-terc-amil fenoxi)etanol, beta(p-terc-butitfenoxi)etanol, beta-(p-teft-butitfenoxietil)acetato, bis(beta-p-terc-butitfenoxidietil)éter, camfor, Cumar W-1, Cumar MH-1, Cumar V-1, diamil ftalato, (diamilfenoxi) etanol, óxido de difenilo, hidroabietil alcohol técnico, becolin, hexahidroclonde de benceno, Clorafin 40, Picolástica A-5, Picalastic A-25" Flexol B-400, Glicerol alfa-metil alfa-fenil éter, naftaleno clorinado. HB-40, monoamilftalato. Nevillac 10 o-nitrodifenil y Paracril 26.

Los agentes antioxidantes preferidos incluyen TPGS debido a las propiedades tensoactivas, BHA, BHT, t-butil hidroquinona, ascorbato de calcio, ácido gálico, hidroquinona, maltol, octal galato, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tocoferol y derivados de éstos, ácido cítrico, ácido tartárico, y ácido ascórbico. Otros antioxidantes incluyen fosforo trivalente como por ejemplo, fosfito, antioxidantes fenólicos, hidroxilaminas, lactonas tales como benzofuranonas sustituidas, Fenoles impedidos, tiosinérgicos y/o aminas impedidas son útiles para la estabilidad a largo plazo para los polímeros, mientras que los siguientes antioxidantes son adecuados también para uso en situaciones donde la sustancia activa se somete a oxidación: ácidos (agregado ascórbico, ácido eritórbito, ácido etidrónico, ácido gálico, ácido hidrofosforoso, agregado nordihidroguairético, ácido propiónico, etc.), fenoles (por ejemplo, BHA, BHT, t-butil hidroquinona, dodecil galato, octil galato, 1,3,5-trihidroxibenceno), sales orgánicas e inorgánicas (ascorbato de calcio, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, bisulfito de potasio, metabisulfito de potasio), ésteres (ascorbato de calcio, dilauril tiopropionato, dimiristil tiopropionato, distearil tiopropionato), pironon (maltol), y vitamina E (tocoferol, D- α -tocoferol, DL- α -tocoferol, tocoferil acetato, d- α -tocoferil acetato, dl- α -tocoferil acetato). Sin embargo, otro de los agentes antioxidantes conocidos en la técnica se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención.

Liberación dependiente del pH

En algunas situaciones puede ser conveniente que la composición libere la sustancia activa de una manera dependiente de pH. Como se describió en por ejemplo la WO 99/51208 una liberación dependiente de pH se puede obtener mediante la inclusión de un así llamado modificador de tasa de liberación. El modificador de tasa de libe-

ración se selecciona preferiblemente de materiales convencionalmente utilizados en la industria farmacéutica para producir recubrimientos entéricos. Un número de diferentes tipos de compuestos adecuados para uso como recubrimientos entéricos se conocen en la técnica; ver, por ejemplo, Reminton's Pharmaceutical Sciences, 18 Edición, 1990. Los modificadores de liberación se pueden seleccionar en particular de una de tres clases generales, a saber los derivados de celulosa, los polímeros de ácido metacrílico, y los compuestos de gelatina modificada. Los modificadores de liberación preferidos incluyen celulosa acetato ftalato, polivinil acetato, ftalato, hidroxipropil metilcelulosa ftalato e hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato, así como también copolímeros de ácido metacrílico. Los compuestos de gelatina modificados incluyen gelatina tratada con por ejemplo, formaldehído o glutaraldehído.

Ejemplos de polímeros comercialmente disponibles adecuados como modificadores de liberación son EUDRAGIT® L y EUDRAGIT® S, disponibles de Röhm GMBH, Alemania, y agentes de recubrimiento entérico disponibles de Shin-Etsu Chemical Co., Japón. El modificador de liberación estará típicamente presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.1-10%, con base en el peso de la matriz, preferiblemente aproximadamente 0.5-4%, por ejemplo, aproximadamente 1-3%, tal como aproximadamente 1.5-2%. Si se desea, una mezcla adecuada de más de un modificador de liberación se puede utilizar con el fin de obtener un perfil de liberación deseado en cualquier composición dada.

El modificador de liberación posibilita una diferencia en la liberación de la sustancia activa/erosión de la matriz dependiente del pH.

Forma

La forma geométrica de la composición es importante para la obtención del orden cero controlado anteriormente mencionado. Así, en una versión preferida de la invención, la composición farmacéutica de la invención tiene una forma geométrica, que posibilita que un área de superficie sustancialmente constante se exponga durante la erosión de la matriz.

Ejemplos específicos de composiciones con diferentes formas y tamaños son:

Tanda	Longitud [mm]	Diámetro [mm]	Volumen [mm ³]
01-0034-042	7,5	5,05	150
01-0035-042	6,0	5,64	150
01-0043-042	9,0	4,6	150

La siguiente tabla describe las formulaciones que tienen una forma cilíndrica y unas aberturas ovales en ambos extremos

01-0075-042	Longitud [mm]	Vol [mm ³]	Diámetro más largo/más corto [mm]	
Tanda	6.0	150	8.74	3.64
01-0076-042	7.5	150	7.82	3.21

Las composiciones recubiertas obtenidas se abrieron en dos extremos opuestos.

El área de un extremo abierto se calcula como el volumen/longitud de las formulaciones cilíndricas.

En una modalidad adicional de la invención es posible preparar diferentes concentraciones con base en solamente una composición de matriz específica.

Las diferentes concentraciones de la composición farmacéutica se preparan entonces con base en una formulación específica deseada, que ha mostrado la duración de liberación deseada. El período de liberación se asegura luego al mantener la misma longitud en cada formulación de concentración. Simplemente al disminuir o incrementar el área expuesta con el mismo doblez como el incremento o disminución deseado, respectivamente, en la concentración deseada comparada con la concentración de la formulación base diferente. En otras palabras, la proporción entre la cantidad de sustancia activa y el área de superficie de la formulación base original es constante en cada formulación de concentración individual.

ES 2 298 401 T3

Sin embargo, menores correcciones en el área calculada para las formulaciones de concentración adicional pueden ser necesarias en caso de la proporción de erosión (longitud de la matriz erosionada/unidad de tiempo) es dependiente del tamaño del área que indica no linealidad. Sin embargo tal no linealidad se puede probar al medir la tasa de erosión individualmente con dos diferentes áreas expuestas de la misma composición de matriz. En el caso de formulaciones que muestran diferentes tasas de disolución, la proporción entre las áreas y las tasas se puede calcular.

Por ejemplo, la presente de acuerdo con la presente invención, los resultados de los Ejemplos 1 a 4 demuestran que

Redondo	7.5 mm	5.05 mm diámetro	8 horas	0.94 mm/h
Redondo	9 mm	4.6 mm diámetro	9 horas	1.00 mm/h
oval	6 mm	8,74/3.64 mm diam.	5.33 horas	1.12 mm/h
oval	7.5 mm	7,82/3.21 mm diam.	6.49 horas	1.15 mm/h

De acuerdo con la tasa de liberación de la formulación de matriz presente se incrementa con el área disminuida. La proporción entre las dos tasas es 0.94:1 y no 1:1.

La proporción entre las áreas es 1.1:1 para las formulaciones redondas.

Esos factores se pueden utilizar para ajustar el área y/o la longitud de la nueva concentración específica deseada cuando exactamente la misma matriz se prefiere en diferentes concentraciones farmacéuticas.

Tal incremento en la tasa de disolución con disminución del área expuesta puede ser ventajosa en la medida en que se espera que áreas más pequeñas *in vivo* puedan dar como resultado una liberación relativa más lenta.

In vitro, se cree que cuando el área se disminuye, los factores físicos de los parámetros de disolución, (velocidad de rotación de las paletas) pueden tener un efecto de erosión disminuido sobre el área de superficie teniendo en mente la forma presente de la formulación es un tubo donde el recubrimiento o la pared del tubo permanecen intactos durante el proceso de erosión.

La observación de los resultados mencionados anteriormente puede relacionar la solubilidad baja del carvedilol a valores de pH altos. Con diámetros más pequeños, más pared de cubierta está presente por mm² de superficie para proteger la formulación de la difusión de la solución amortiguadora.

En aún una modalidad adicional, una formulación se describe en Tanda 084 (12% carga, 6 mm oval, 150 mm³ que corresponden a 25 mg) que tienen un tiempo de erosión de 5.6 horas y una longitud de 6 mm que resultan en una tasa de disolución de aproximadamente 1 mm/h (1.06 mm/h calculado) se puede utilizar para la preparación de dosis de 12.5 mg y 6.25 mg simplemente disminuyendo el área de tanda 084 por un factor 2 y 4 respectivamente. Adicionalmente, 50 mg se pueden preparar al incrementar el área con un factor 2 y en caso de que el tamaño de la formulación sea más grande que el deseado, la carga se puede incrementar. Consecuentemente, si la carga se incrementa a 18% desde 12%, el área se incrementa 1.5 con el fin de suministrar una formulación de 50 mg.

En una modalidad adicional de la invención el diseño de una formulación se puede hacer con base en la disolución de una formulación diferente. Si la tasa deseada corresponde a 6 mm de la formulación oval como se utiliza en el estudio clínico descrito aquí que tiene una tasa de disolución de 1 mm/h y la formulación base tiene una tasa de disolución de 1.08. La longitud calculada sería de 5.55 mm y el área expuesta se podría ajustar de acuerdo con esto para tener el contenido deseado.

De acuerdo con esto, los diseños preferidos de una formulación en donde la tasa de disolución es 1.08 en una forma oval de 6 mm con un área de superficie de 25 mm² y una carga de Carvedilol y en donde la duración de la disolución deseada es 5.5 horas es una formulación que tiene una longitud de 5.5 mm

Las áreas de superficie se pueden ajustar al contenido deseado de la sustancia activa como se ilustró anteriormente.

Otros diseños de acuerdo con la presente invención para un Carvedilol de 25 mg que tiene un volumen de 159 mm³ incluye:

Área de superficie (un extremo) de 27.17 mm² y 5.85 mm de longitud

Área de superficie (un extremo) de 25.00 mm² y 6.40 mm de longitud

ES 2 298 401 T3

Diseños para un Carvedilol de 50 mg que tiene un volumen de 318 mm³ incluye:

Área de superficie (un extremo) de 45 mm² y 7 mm de longitud

Área de superficie (un extremo) de 50 mm² y 6.4 mm de longitud

Área de superficie (un extremo) de 55 mm² y 5.6 mm de longitud

Los diseños para un Carvedilol de 12.5 mg que tiene un volumen de 79.5 mm³ incluye un área de superficie (un extremo) de 13.6 mm² y 5.85 mm de longitud

Los diseños para un Carvedilol de 6.25 mg que tiene un volumen de 39.75 mm³ incluye:

Área de superficie (un extremo) de 6.8 mm² y 5.85 mm de longitud

Tales formulaciones pequeñas se pueden preparar con una cubierta más gruesa por razones de cumplimiento del paciente. El tamaño final de todas las formulaciones se pueden ajustar simplemente con ajustar el grosor de la cubierta por ejemplo al seleccionar el tamaño total de 12.5 mg de formulación.

Recubrimiento

La composición farmacéutica puede tener así la forma de una barra cilíndrica, que se suministra con un recubrimiento, que es usualmente insoluble e impermeable a los fluidos tales como los fluidos del cuerpo durante el período de liberación pretendido, el recubrimiento tiene una abertura en uno o ambos extremos. Los polímeros útiles como recubrimientos son preferiblemente aquellos, que son posibles para procesar por medio de la extrusión, solución o en la forma de una dispersión. Más preferidos son aquellos, que están disponibles en un grado de alimento o una calidad de grado farmacéutico. Ejemplos de tales polímeros son acetato de celulosa, poliamida, polietileno, polietileno tereftalato, polipropileno, poliuretano, polivinil acetato, polivinil cloruro, caucho de silicona, latex, polihidroxibutirato, polihidroxivalerato, teflón, ácido poliláctico o ácido poliglicólico y copolímeros de éstos, copolímeros tales como etileno vinil acetato (EVA), estireno-butadienoestireno (SBS) y estireno-isopreno-estireno (SIS).

El recubrimiento también puede ser un recubrimiento, que sea sustancialmente soluble y permeable a los fluidos tales como los fluidos del cuerpo durante el período de liberación pretendido siempre y cuando el recubrimiento disuelva mucho más lentamente que la composición de matriz de tal manera que el recubrimiento permanezca intacto hasta que la matriz se erosione y libera la sustancia activa. Ejemplos de polímeros adecuados incluyen polioles como se describió aquí.

El recubrimiento puede además comprender cualquiera de los materiales de matriz anteriormente mencionados en una forma, que se erosiona en una tasa sustancialmente inferior que el resto de la matriz. El recubrimiento puede así comprender una matriz de uno o más polímeros cristalinos sustancialmente solubles en agua y, opcionalmente, un emulsificador no iónico, el recubrimiento es aquel que se erosiona en la fase acuosa a una tasa sustancialmente más lenta que la composición de matriz que comprende la sustancia activa, por medio del cual un área sustancialmente constante de la composición de matriz que comprende la sustancia activa se expone durante la erosión de la composición de matriz, y por medio de la cual el recubrimiento es sustancialmente erosionado luego de la erosión de la composición de matriz que comprende la sustancia activa. Tal recubrimiento se designará de tal forma que su tasa de erosión longitudinal es sustancialmente la misma que la tasa de erosión longitudinal de la matriz, por medio de la cual la matriz y el recubrimiento se erosionarán longitudinalmente hacia el centro de la composición a sustancialmente la misma tasa. Así, cuando la composición de matriz se ha erosionado completamente por el medio acuoso, el recubrimiento también se erosionará sustancialmente de manera completa. Una composición de matriz que tiene tal recubrimiento tiene la ventaja obvia de ser completamente biodegradado luego de la liberación de la sustancia activa. Tal recubrimiento típicamente será una combinación de un polietilén glicol y una mezcla de, por ejemplo, polietilén glicol 400 monoestearato u otro emulsificador no iónico, y también puede incluir un relleno. El contenido de la mezcla de emulsificadores no iónicos y el relleno en el recubrimiento se determinará en cada caso particular de acuerdo con las características, por ejemplo, de la tasa y tamaño de la erosión, de la matriz que comprende la sustancia activa.

En una modalidad de la invención, el recubrimiento es aquel, que se desintegra o desmenuza después de la erosión de la matriz. Un recubrimiento de este tipo permanecería intacto en tanto éste esté soportado por la matriz que contiene la sustancia activa, pero le faltaría la capacidad de permanecer intacto después de la erosión de la matriz, por medio del cual éste se desintegraría o desmenuzaría, de tal forma que éste no permanecería en, por ejemplo, un humano o animal durante cualquier cantidad significativa de tiempo después de la erosión completa de la matriz y la liberación de la sustancia activa.

El recubrimiento también puede ser un recubrimiento entérico que emplee metacrilatos, un copolímero de metacrilato-galacto-manano etc.

En una modalidad interesante, la composición de liberación controlada de la invención comprende además un recubrimiento que tiene por lo menos una abertura que expone por lo menos una superficie de la matriz, el recubrimiento

es aquel que se desmenuza y/o erosiona luego de la exposición al medio acuoso a una tasa que es igual o inferior a la tasa en la cual la matriz se erosiona en el medio acuoso, permitiendo la exposición de dicha superficie de la matriz al medio acuoso para ser controlado. Los recubrimientos de este tipo se describen en la WO 95/22962, cuya referencia se hace y que se incorpora aquí como referencia. Estos recubrimientos comprenden:

(a) un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticos y que es sustancialmente soluble en el medio acuoso en el cual la composición va a ser utilizada, por ejemplo, una etilcelulosa tal como etilcelulosa que tiene un contenido de etoxilo en el rango de 44.5-52.5%, o acetato de celulosa, propionato de celulosa o nitrato de celulosa;

y por lo menos uno de:

(b) un segundo derivado de celulosa que es soluble o dispersable en agua, por ejemplo, un derivado de celulosa seleccionado del grupo que consiste de metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales de éstos, acetato ftalato de celulosa, celulosa microcristalina, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroximetilpropilcelulosa;

(c) un plastificador, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste de ésteres de fosfato; ésteres de ftalato; amidas; aceites minerales; ácidos grasos y ésteres de éstos con propilen glicol, glicerina o azúcares; alcoholes grasos y ésteres de éstos con polietilen glicol, glicerina o azúcares; y aceites vegetales; o un tensoactivo no iónico; y

(d) un relleno, por ejemplo, seleccionado de una tableta convencional o excipientes de cápsula tales como diluyentes, ligadores, lubricantes y desintegrantes.

El uso de un plastificador será a menudo deseable con el fin de mejorar la procesabilidad de la etilcelulosa o el primer derivado de celulosa. El plastificador también puede ser un tensoactivo no iónico, por ejemplo, un tensoactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste de monoglicéridos diacetilados, dietileno glicol monoestearato, etileno glicol monoestearato, gliceril monooleato, gliceril monoestearato, propilen glicol monoestearato, macrogol ésteres, macrogol estearato 400, macrogol estearato 2000, polioxietileno 50 estearato, macrogol éteres, cetomacrogol 1000, lauromacrogoles, nonoxinoles, octocinoles, tiloxapol, poloxámeros, polivinil alcoholes, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 85, sorbitan monolaurato, sorbitan monooleato, sorbitan monopalmitato, sorbitan monoestearato, sorbitan sesquioleato, sorbitan trioleato, sorbitan triestearato y ésteres de sucrosa; nitrobenzeno, disulfuro de carbono, β -naftil salicilato, ftalil glicolato, dioctil ftalato.

Otros plastificadores adecuados aparecen de la EP-B-0 746 310 a la cual se hace referencia.

Un recubrimiento de este tipo puede además comprender adicionalmente un modificador de liberación del tipo descrito anteriormente, de tal forma que el recubrimiento se suministra con un perfil de erosión similar a aquel de la composición de matriz en términos de la tasa relativa de la erosión en el estómago y los intestinos, respectivamente. En este caso, puede ser ventajoso incorporar una concentración un poco mayor del modificador de liberación en el recubrimiento que la concentración del modificador de liberación en la matriz, con el fin de asegurar que el recubrimiento no se erosione en el estómago a una tasa más rápida que la matriz.

Composición farmacéutica

Como se mencionó anteriormente una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es una composición de matriz recubierta de la cual la sustancia activa se libera por un mecanismo de liberación de orden cero.

Una composición de acuerdo con la invención que contiene una sustancia de droga es típicamente para administración oral y puede estar en la forma de una tableta o una cápsula o en la forma de una forma de dosificación unitaria múltiple. Debido a la posibilidad de controlar la tasa de liberación de la sustancia activa la composición se puede adaptar para la administración oral 1-6 veces al día, normalmente 1-4 veces al día tal como 1-3 veces al día. La tecnología también puede suministrar composiciones para la administración solamente una vez o dos veces al día. En el presente contexto el término "una vez al día" pretende significar que es solamente necesario administrar la composición farmacéutica una vez al día con el fin de obtener una respuesta terapéutica y/o profiláctica adecuada; sin embargo, cualquier administración puede comprender la co-administración de más de una unidad de dosis, tal como, por ejemplo, 2-4 unidades de dosis si la cantidad de sustancia activa requerida puede no ser formulada en solamente una composición o si se prefiere una composición de tamaño más pequeño.

Una composición de la invención es especialmente adecuada para la administración al momento de ir a la cama de tal forma que sea efectiva durante la noche y en las horas tempranas de la mañana.

La dosis de la sustancia activa depende de la sustancia particular, la edad, la condición del peso, etc., del humano o animal que será tratado con la composición, etc. Todos los tales factores son bien conocidos por la persona experta en la técnica.

La liberación controlada de la sustancia activa es causada por la erosión a una tasa sustancialmente constante de una superficie o superficies de la primera composición.

La tasa en la cual la sustancia activa se libera de la matriz es una tasa predeterminada, es decir, una tasa, que es controlable durante un cierto período de tiempo. La tasa de liberación requerida en cada caso particular puede entre otros depender de la cantidad de sustancia activa a ser liberada para que ésta ejerza el efecto deseado, así como también sobre la dosis total de la sustancia activa contenida en la matriz. La sustancia de la cual está compuesta la matriz y la distribución de la sustancia activa en la matriz puede por lo tanto ser seleccionadas de acuerdo con uno o más de estos criterios para asegurar el nivel deseado de liberación de la sustancia activa.

Debido a la liberación controlada de la sustancia activa obtenible de la composición farmacéutica de la invención, es posible obtener una tasa sustancialmente constante de liberación de la sustancia activa durante un período de tiempo específico, que corresponde a la dosis necesaria para el tratamiento en cuestión, de tal forma que la adherencia a un régimen de dosis estricto, por ejemplo, que requiere la administración de una droga a intervalos ajustados hasta varias veces al día, se puede suministrar.

Adicionalmente, es posible incluir dos o más sustancias activas diferentes en la composición farmacéutica de la invención, y las dos o más sustancias activas diferentes se pueden adaptar para ser liberadas a diferentes concentraciones y/o intervalos, haciendo así más fácil para los pacientes seguir el régimen prescrito.

Una ventaja adicional de una composición farmacéutica de la invención, comparada con otras composiciones de liberación controlada conocidas, es que ésta se puede producir mediante métodos relativamente simples y poco costosos.

Adicionalmente, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención permite la incorporación de altas concentraciones de la sustancia activa con relación al tamaño del sistema de suministro. Esto es obviamente de gran ventaja, notablemente cuando la composición va a ser utilizada para el suministro de una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa, en razón a que ésta permite el suministro de la cantidad requerida de la sustancia activa sin que el tamaño de la composición sea innecesariamente grande. Además, las sustancias activas ligeramente solubles o no solubles pueden ser fácilmente incorporadas en una composición de la invención. Una composición de la invención se puede utilizar así para el suministro de, por ejemplo, polvos farmacéuticos ligeramente solubles o no solubles que pueden ser difíciles de administrar de otra manera.

Como se mencionó anteriormente, la liberación de la sustancia activa proveniente de la composición farmacéutica corresponde a una liberación sustancialmente de orden cero determinada mediante la prueba de disolución *in vitro* de acuerdo al USP. La liberación sustancialmente de orden cero se obtiene en un período de tiempo de por lo menos 1 hora tal como, por ejemplo, por lo menos 2 horas, por lo menos 3 horas, por lo menos 4 horas o por lo menos 5 horas, o un período de tiempo de por lo menos 5 horas tales como, por ejemplo, por lo menos 6 horas, por lo menos 7 horas, por lo menos 8 horas, por lo menos 9 horas o por lo menos 10 horas.

Composiciones de Carvedilol

En la sección experimental de ésta se dan ejemplos sobre composiciones que contienen carvedilol adecuado, que están basadas en el concepto descrito aquí.

Los polímeros especialmente adecuados son aquellos del tipo poliol descritos aquí tales como, por ejemplo, polietilén glicol, un óxido de polietileno y/o un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros tienen un peso molecular desde aproximadamente 20,000 daltons, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 20,000 a aproximadamente 700,000 daltons, desde aproximadamente 20,000 a aproximadamente 600,000 daltons, desde aproximadamente 35,000 a aproximadamente 500,000 daltons, desde aproximadamente 35,000 a aproximadamente 400,000 daltons, desde aproximadamente 35,000 a aproximadamente 300,000 daltons, desde aproximadamente 50,000 a aproximadamente 300,000 daltons, tales como, por ejemplo, aproximadamente 35,000 daltons, aproximadamente 50,000 daltons, aproximadamente 75,000 daltons, aproximadamente 100,000 daltons, aproximadamente 150,000 daltons, aproximadamente 200,000 daltons, aproximadamente 250,000 daltons, aproximadamente 300,000 daltons o aproximadamente 400,000 daltons.

De los ejemplos parece que el empleo de PEO 200,000 conduce a una composición adecuada.

Los excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables también se describen aquí tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos, bases inorgánicas, sales inorgánicas, ácidos orgánicos o bases y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, sacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, y celulosa y derivados de celulosa. El ácido orgánico puede ser mono, di, oligo o ácido policarboxílico tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acrílico, ácido benzoico, ácido málico, ácido maléico, ácido sórbico, etc.

De los ejemplos parece que el empleo de un ácido orgánico tal como el ácido cítrico conduce a una composición adecuada.

De acuerdo con esto, en una modalidad específica la invención se relaciona con una composición farmacéutica en la cual la composición de matriz comprende un carvedilol, PEO 200,000 y ácido cítrico.

5 Composición de unidades múltiples

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede utilizar además en la preparación de unidades múltiples de la composición farmacéutica, por ejemplo, en la forma de una cápsula o tableta. Las unidades múltiples de la composición farmacéutica es una composición, que comprende una multiplicidad de unidades individuales en tal forma que las unidades individuales se harán disponibles hasta la desintegración de la composición, típicamente una cápsula o tableta, en el estómago de humanos o animales que ingieren dicha composición. Así, en este caso, por lo menos algunas de las unidades individuales en dichas unidades múltiples de la composición farmacéutica consistirán de la composición de la invención, las unidades individuales siendo de un tamaño, que les permite ser incorporadas en tal composición.

15

Preparación

El sistema de suministro así como también la primera composición de la invención se puede producir por varios métodos que son conocidos *per se* en la industria farmacéutica o los cuales, por ejemplo, se utilizan en la producción de materiales basados en polímero, que dependen hasta de la modalidad deseada y los materiales empleados en la composición en cuestión. Como se mencionó anteriormente, una ventaja de la composición de acuerdo con la invención es que se puede producir mediante métodos, que son relativamente simples y poco costosos.

Una composición farmacéutica se puede producir, por ejemplo, mediante co-extrusión del recubrimiento con la composición de matriz y la sustancia activa, la extrusión y el recubrimiento por inmersión, el moldeo por inyección y el recubrimiento por inmersión, o mediante la extrusión o moldeo por inyección y el recubrimiento del disolvente mediante pulverizado o inmersión.

Para detalles adicionales se hace referencia a la sección experimental aquí presente.

Otros aspectos de la invención

Es una ventaja adicional de la presente invención que se pueda utilizar una matriz de formulación como la base para diferentes concentraciones de la formulación farmacéutica porque el patrón de liberación así como también el tiempo de erosión se puede mantener a pesar de la carga diferente del carvedilol al inverso de la cantidad del polímero como se ha demostrado aquí (ver tanda EC-042-047, EC-042-77 y EC-042-78 en los Ejemplos presentes). Esto es altamente deseable debido a la validación considerable del control de corrimiento de los procesos y los análisis en el procedimiento de aprobación regulatorio y es muy inusual en el campo de la tecnología de suministro controlado donde las técnicas sofisticadas son muy a menudo utilizadas.

Adicionalmente, las formulaciones que tienen diferente concentración junto con un tamaño igual es de esta manera fácilmente obtenido y se evita diferentes equipos de producción para cada concentración.

45

En el caso de que no se desee aún ajustar la carga de una formulación específica preferida, diferente concentración pueden ser aún fácilmente obtenida al simplemente alterar el grosor de la cubierta, en la modalidad preferida de la invención donde el producto se moldea por inyección, la concentración más pequeña puede ser simplemente producida con tales grosores de cubierta solamente al disminuir el diámetro del pasador del cuarto de desperdicio para la matriz cuando el material de cubierta se inyecta en la parte de moldeo de la herramienta. El engrosamiento de la cubierta no alterará los perfiles de liberación sustancialmente en tanto el área expuesta esté por encima de un cierto tamaño dependiendo de las propiedades de erosión de la matriz y el diseño.

Se debe notar que para los ingredientes activos tales como el carvedilol que tienen farmacocinéticas lineales, una liberación de orden cero de diferentes formulaciones dará como resultado una linealidad de dosis en tanto la duración de la liberación sea la misma entre las formulaciones. De acuerdo con esto, diferentes concentración que tengan una linealidad de dosis puede ser fácilmente obtenida aún con formulaciones completas diferentes en tanto cada una de las formulaciones sean liberadas con un patrón de orden cero y con el mismo período de liberación.

El ingrediente activo carvedilol es actualmente comercializado para diferentes indicaciones; hipertensión, angina y falla cardíaca congestiva donde la última indicación requiere una concentración muy inferior que los anteriores. De acuerdo con esto, el carvedilol se administra en dosis en el rango de 3.125 mg hasta 100 mg por día. La dosis inicial para falla cardíaca congestiva es de 3.25 mg b.i.d. y los paciente con hipertensión se tratan con hasta 50 mg por día administrados en una o dos dosis. Las dosis diarias altas de 100 mg son administradas en varias dosis divididas durante el día para el tratamiento de angina.

65

Una selección adecuada de concentraciones de formulación de una vez al día cubre la necesidad como se subrayó anteriormente involucraría por lo menos un espacio de concentración de 8 veces (por ejemplo que comprenda una for-

mulación de 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg y 50 mg). Sin embargo, debido al evitamiento de las concentraciones de plasma pico se cree que las dosis diarias de 100 mg pueden ser no necesarias con la formulación de acuerdo con la presente invención. Además, una formulación de 37,5 mg de una vez al día se puede utilizar en lugar de la administración de 50 mg por día administradas en una o dos dosis del producto de liberación inmediata.

De acuerdo con esto, una modalidad adicional de la invención se relaciona con una serie de productos de formulación farmacéutica para la misma o diferente indicación médica en donde la concentración de formulaciones individuales se preparan de los mismos excipientes farmacéuticos.

En una modalidad más preferida, solamente la carga del ingrediente activo al inverso de otro excipiente, tal como el polímero es diferente entre las diferentes concentraciones de las series farmacéuticas.

En una modalidad alternativa, la proporción entre uno o más excipientes, el polímero, o el ingrediente activo se mantiene constante en diferentes concentraciones de las series farmacéuticas.

En aún una modalidad adicional, el espacio en la concentración desde la dosis más baja a la más alta de las series es de por lo menos 2 veces, tal como por lo menos 4 veces, tal como 6 veces, más preferido 8 veces y aún más preferido 16 veces.

Se debe notar, que se pueden agregar diferentes colores para el cumplimiento del paciente o por razones de comercialización con las diferentes concentraciones de las series farmacéuticas. En tales casos, el componente de color no es necesario que se considere unos excipientes farmacéuticos.

Método para controlar la liberación

Como se mencionó anteriormente, la invención también se relaciona con un método para controlar la liberación de una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa de una composición farmacéutica. Para este fin todos los detalles particulares descritos anteriormente bajo el aspecto de la composición aplican *mutatis mutandi* al aspecto del método y otros aspectos de la invención.

La invención se ilustra además en las siguientes figuras y ejemplos no limitantes.

La Fig. 1 es un soporte de tarugo adecuado para uso cuando se determine la tasa de difusión y disolución. Un tapón sobre la derecha sella el soporte del tarugo, y se forma la capa de hinchamiento al lado izquierdo del tarugo.

La Fig. 2 son los datos *in vivo* del Ejemplo 6.

La Fig. 3 muestra le DSC del carvedilol como material de partida y se observa el pico que corresponde al carvedilol que se emplea en forma cristalina.

La Fig. 4-5 son los DSC del PEO 200,000 y ácido cítrico, respectivamente, y muestran que las sustancias se emplean como cristales.

La Fig. 6 muestra que el PEO* ácido cítrico solamente tiene un pico que indica que el agregado cítrico está presente en forma amorfa o disuelta o posible en una forma cristalina diferente.

El carvedilol cuando se incorpora con PEO y agregado cítrico mantiene por lo menos alguna de su cristalinidad (sin que tenga lugar calentamiento).

La Fig. 7 muestra los DSC de las composiciones de acuerdo con la invención. Ningún pico está presente para el carvedilol indicando que el carvedilol está presente en forma amorfa. El almacenamiento de las composiciones como se mencionó anteriormente durante aproximadamente 1 mes no muestra ninguna diferencia sustancial en el patrón DSC.

La Fig. 8 muestra el perfil de disolución que relaciona a una composición del Ejemplo 7 denotado 0069; la disolución se ha determinado en un medio FaSSIF (cf. Dressmann *et al.* J. Pharm. Sci. 11 Suppl. 2 (2000) pp S73-S80).

La Fig. 9 muestra el perfil de disolución que relaciona a una composición del Ejemplo 7 denotado 0069; la disolución se ha determinado en un medio FeSSIF (cf. Dressmann *et al.* J. Pharm. Sci. 11 Suppl. 2 (2000) pp S73-S80).

La Fig. 10 muestra el perfil de disolución que relaciona a una composición del Ejemplo 7 0089; la disolución se ha determinado después de 26 días de almacenamiento a 30°C y 60% de HR.

Métodos

Estudios de difusión/disolución

5 *Método para la determinación de la tasa de disolución de la matriz*

Una composición de acuerdo con la invención tiene propiedades que aseguran que la tasa de difusión del agua en la matriz de polímero corresponde sustancialmente con la tasa de disolución de la composición de matriz de polímero en el medio acuoso. A continuación se da un método simple de prueba de estas condiciones.

10 Los polímeros que son adecuados para uso de acuerdo con la presente invención y que son suficientemente hidrofílicos son solubles en agua. Cuando se entra en contacto con el agua, un frente de agua de avance cortante divide la matriz intacta y no penetrada de un frente hinchado. Bajo condiciones estacionarias, se forma una capa de superficie de grosor constante por el polímero hinchado y por una alta concentración del polímero en solución.

15 De hecho, una vez que se definen las condiciones externas hidrodinámicas, se alcanza un estado estacionario donde la tasa de la penetración del límite movable iguala la tasa de remoción del polímero en la superficie externa.

20 El lapso de tiempo hasta que se alcanza el estado cuasi-estacionario se denomina tiempo de hinchamiento. En estado constante, la tasa de disolución es constante y se puede definir igualmente por la velocidad del frente de retracción del polímero o la velocidad del frente que separa el penetrado puro y la sub-capa que disuelve el líquido. Así, ambos frentes se sincronizan.

25 Cuando la tasa de disolución iguala la tasa de penetración (es decir, la tasa de difusión) se debe observar una capa de superficie con grosor constante. La evolución de la capa de disolución durante el acondicionamiento del agua debe reflejar diferentes características de disolución de los materiales empleados. El grosor de la capa de superficie se mide como una función del tiempo.

30 Con el fin de medir las tasas de difusión del agua, se pueden preparar muestras en la forma de tarugos que se ajusten a un soporte de muestra (por ejemplo, 2mm, 4 mm, 6 mm, 7.5 mm, y 12 mm de largo y preferible con la misma forma y volumen como la unidad de dosis deseada). El soporte de muestra se prepara mediante vidrio translúcido en una forma tubular y con marcas notorias indicadas con una distancia específica.

35 La prueba procede como sigue: Colocar 1 tarugo incorporado en el tubo de vidrio en un recipiente opcionalmente con tinte soluble en agua (por ejemplo, Cu^{2+}) - y el tubo de tarugo/vidrio se coloca en un aparato de disolución, por ejemplo, de acuerdo a la monografía: USP 24, página 1941-1950, que se incorpora aquí como referencia (ver Fig. 1). Al emplear el método USP es posible determinar la tasa de difusión así como también la tasa de disolución en el mismo experimento. Los iones de cobre son coloreados de azul de tal forma que ellos son visualmente detectables y debido a la escala métrica sobre el tubo, la tasa de difusión se puede calcular (la unidad es longitud/tiempo). La 40 tasa de disolución se determina al determinar la cantidad de sustancia (por ejemplo, sustancia activa) liberada y al mismo tiempo determinar la longitud de la composición de matriz que se ha erosionado. Así, la tasa de disolución está también en unidades de longitud/tiempo. Como el perfil de disolución se puede obtener fácilmente de los datos medidos, unos medios simples para la determinación de si la liberación sigue el orden cero es investigar el perfil de disolución y ver si está presente la linealidad.

45 Se suministra agitación, y la longitud del frente de la matriz se mide a intervalos de tiempo deseados como una función del tiempo. La medición puede ser una identificación visual simple de las marcas sobre el tubo de vidrio.

50 Cuando la tasa de disolución iguala la tasa de penetración se observa una capa de superficie con grosor constante. Las diferentes capas de disolución en diferentes matrices obtenidas durante el contacto con el agua, reflejan las diferentes características de disolución de la matriz. El grosor de la capa de superficie como una función del tiempo se compara entonces. El medio acuoso específico se puede seleccionar individualmente.

55 *Prueba de disolución*

Las pruebas de disolución se desarrollaron de acuerdo con el USP 24, NF 19, (711) Disolución, Aparato 2 equipado con una paleta. El medio de disolución fue ácido clorhídrico 0.1 N durante los primeros 120 min, que fue entonces sustituido con una solución amortiguadora pH 6.8. El volumen del medio de disolución fue de 1000 ml y la velocidad 60 de rotación de la paleta fue de 120 rpm durante los primeros 120 min y luego 50 rpm. Las muestras se retiraron a intervalos de tiempo adecuados, y analizado el contenido de carvedilol por medio de espectrometría UV a longitudes de onda de 284 nm.

65 **Ejemplos**

Un método general para la preparación de una composición de liberación controlada se describe adelante.

ES 2 298 401 T3

Preparación de la composición de matriz

Una cantidad precisa del polímero (es decir, en los ejemplos de adelante: el óxido de polietileno) se carga en un mezclador MTI seguido mediante una cantidad precisa de la sustancia activa y de los excipientes farmacéuticamente aceptables, si existe alguno. La mezcla se desarrolla a 2050/1450 rpm y a un período de tiempo de 10 min + 4 min + un girado final corto. Al inicio de la mezcla la temperatura es de aproximadamente 19°C (el primer período de tiempo) y la temperatura final de la mezcla es aproximadamente 52°C (el segundo y tercer período de tiempo). La mezcla se le permite entonces enfriarse a temperatura ambiente y está lista para ser alimentada en una máquina de moldeo por inyección.

Preparación de la composición de recubrimiento

La composición de recubrimiento se preparó al agregar primero la hidroximetilcelulosa luego el cetostearyl alcohol, y finalmente el dióxido de titanio en un Mezclador MTI a una temperatura de aproximadamente 21°C. Después de mezclar durante aproximadamente 9 min a 1000 rpm (I: 0.9 A) el mezclador se detuvo (temperatura aproximada 46°C) y el material adherido se incorporó manualmente en la mezcla. La mezcla se dejó enfriar durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla luego finalizó con una mezcla corta de alta velocidad con el fin de minimizar la formación de grumos. La mezcla se le permitió entonces enfriarse a temperatura ambiente, después de lo cual tuvo una consistencia adecuada para ser alimentada en una máquina de moldeo por inyección.

Ejemplo de una composición de recubrimiento

Tanda: 58-014-01-013					
%	Tanda	Material	Cantidad (g)	Peso (g)	Etapas
79	991207-A	Ethocel	632	632	1
20	990426-B	Cetilestearyl Alcohol	160	160.1	2
1	97051301	TiO ₂	8	8.0	3
100		Total	800	800.1	

Las unidades de dosis finales se pueden preparar de acuerdo con dos diferentes métodos.

En un método, el recubrimiento de la matriz moldeada individualmente seguido por una incorporación manual del tarugo de matriz moldeada en el recubrimiento moldeado. La máquina de moldeo utilizada en un Arburg Allrounder 220 S 250/60.

En el segundo método, el recubrimiento y la matriz son moldeados en un proceso donde el recubrimiento es moldeado en una primera etapa y la matriz es moldeada directamente en el recubrimiento en una segunda etapa.

La máquina de moldeo utilizada es Arburg Allrounder 420 V 800-60/35.

La siguiente tabla describe las formulaciones que tienen una forma cilíndrica y aberturas circulares en ambos extremos.

Tanda	Longitud [mm]	Diámetro [mm]	Volumen [mm ³]
01-0034-042	7,5	5,05	150
01-0035-042	6,0	5,64	150
01-0043-042	9,0	4,6	150

La siguiente tabla describe las formulaciones que tienen una forma cilíndrica y aberturas ovales en ambos extremos

Tanda	Longitud [mm]	Vol [mm ³]	Diámetro más largo/más corto [mm]	
01-0075-042	6.0	150	8.74	3.64
01-0076-042	7.5	150	7.82	3.21

ES 2 298 401 T3

Las composiciones recubiertas obtenidas fueron abiertas en los dos extremos opuestos.

El área para un extremo abierto se calcula como el volumen/longitud de las formulaciones cilíndricas.

5 Ejemplo 1

Preparación de una composición farmacéutica que comprende carvedilol como una sustancia activa

10 Una composición (tanda de tarugo No. 01-0045-042), tanda de formulación No. 01-0034-042 de acuerdo con la invención se preparó de los siguientes ingredientes:

No	Materias primas	Referencia:
15 1	PEO 200,000	S-Ega40200; USP24-NF 19 2000 p. 2497
2	Carvedilol	Ph.Eur. 3ra Ed. 2000 p.359
3	Ácido Cítrico	Ph.Eur. 3ra Ed. 1997 p.645
20	Matriz	% p/p
	Óxido de Polietileno	64.6
25	Carvedilol (Cipla)	30
	Ácido cítrico	5.4

30 El recubrimiento y la matriz fueron preparados como se describió anteriormente. Una forma de dosis contiene 50 mg de carvedilol. La composición fue de 7.5 mm de longitud.

La composición se sometió a la prueba de disolución descrita anteriormente. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo (h)	Carvedilol disuelto (% p/p de la composición recubierta)
0	0
40 1	14.1
2	27.1
3	39.3
4	49.9
45 5	60.7
6	72.5
7	85.0
50 8	99.7

El perfil de disolución corresponde a una liberación de orden cero del carvedilol proveniente de la composición.

55 Ejemplo 2

Preparación de una composición farmacéutica con forma oval que comprende carvedilol como una sustancia activa

Una composición (Tanda No. 01-0076-042) de acuerdo con la invención se preparó de los siguientes ingredientes:

60	Matriz	% p/p
	Óxido de polietileno	64.6
	Carvedilol (Cipla)	30
65	Ácido cítrico	5.4

ES 2 298 401 T3

El recubrimiento de la matriz se preparó como se describió anteriormente. Una forma de dosis contiene 50 mg de carvedilol. La composición fue de 7.5 mm de largo y tuvo una forma en sección transversal oval.

La composición se sometió a la prueba de disolución descrita anteriormente. Los siguientes resultados fueron obtenidos:

	Tiempo (h)	Carvedilol disuelto (% p/p de la composición recubierta)
10	0	0
	1	15.9
	2	30.1
15	3	46.2
	4	62.2
	5	77.61
20	6	92.4

El perfil de disolución corresponde a una liberación de orden cero del carvedilol de la composición.

Ejemplo 3

Preparación de una composición farmacéutica que comprende el carvedilol como una sustancia activa

Una composición (Tanda de tarugo No. 01-0044-042, tanda de unidad de dosis No. 01-0043-042) de acuerdo con la invención se preparó de los siguientes ingredientes:

	Matriz	% p/p
35	Óxido de polietileno	64.6
	Carvedilol (Cipla)	30
40	Ácido cítrico	5.4

El recubrimiento y la matriz se prepararon como se describió anteriormente. Una forma de dosis contiene 50 mg de carvedilol. La composición fue de 9 mm de largo.

La composición se sometió a la prueba de disolución descrita anteriormente. Se obtuvieron los siguientes resultados:

	Tiempo (h)	Carvedilol disuelto (% p/p de la composición recubierta)
50	0	0
	1	13.2
	2	22.5
55	3	33.2
	4	44.7
	5	56.2
60	6	67.0
	7	77.2
	8	88.1
65	9	98.6

El perfil de disolución corresponde a una liberación de orden cero del carvedilol proveniente de la composición.

ES 2 298 401 T3

Ejemplo 4

Preparación de una composición farmacéutica que comprende carvedilol como una sustancia activa

5 Una composición (Tanda No. 01-0075-042) de acuerdo con la invención se preparó de los siguientes ingredientes:

	Matriz	% p/p
10	Óxido de polietileno	64.6
	Carvedilol (Cipla)	30
	Ácido cítrico	5.4

15 El recubrimiento y la matriz se prepararon como se describió anteriormente. Una forma unitaria de dosis contiene 50 mg de carvedilol. La composición fue de 6 mm de largo y tuvo una forma oval.

20 La composición se sometió a la prueba de disolución descrita anteriormente. Los siguientes resultados fueron obtenidos:

	Tiempo (h)	Carvedilol disuelto (% p/p de la composición recubierta)
	0	0
25	1	17.0
	2	35.1
	3	55.1
30	4	74.7
	5	93.8

35 El perfil de disolución corresponde a una liberación de orden cero del carvedilol de la composición.

Ejemplo 4A

Preparación de una composición farmacéutica que comprende carvedilol como una sustancia activa

40 Una composición (Tanda No. EC-042-211) de acuerdo con la invención se preparó de los siguientes ingredientes:

	Matriz	% p/p
45	Óxido de polietileno	86
	Carvedilol (Cipla)	14

50 El recubrimiento y la matriz se prepararon como se describió anteriormente. Una forma unitaria de dosis contiene 25 mg de carvedilol. La composición fue de 12 mm de largo y tuvo superficies de extremo circulares.

55 La composición se sometió a la prueba de disolución descrita anteriormente. Se obtuvieron los siguientes resultados:

carvedilol disuelto (% p/p de la composición recubierta) desde la hora 1 a las 15 horas:

60	Tiempo (h)	Carvedilol disuelto (% p/p de la composición recubierta)
	1	12.4
	2	21.6
65	3	29.2

ES 2 298 401 T3

	4	35.4
	5	40.0
	6	44.5
5	7	49.4
	8	54.3
	9	59.4
10	10	64.6
	11	70.6
	12	75.5
15	13	79.8
	14	84.1
	15	88.7
	16	92.6
20	17	94.6

El perfil de disolución que corresponde a una liberación orden cero de carvedilol de la composición.

25 Ejemplo 5

Estudios fase I piloto en voluntarios saludables que emplean composiciones de carvedilol de acuerdo con la invención

30 El carvedilol emergió como una de las drogas importantes y promisorias para enfermedades cardiovasculares que incluyen la hipertensión y la falla cardíaca congestiva, y dio como resultado una mejora notable en las tasas de supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Para optimizar además el tratamiento, se ha desarrollado Egalet® Carvedilol como una composición para una vez al día.

35 El carvedilol es habitualmente comercializado como una formulación de liberación inmediata solamente en tabletas de 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg y 50 mg. Solamente la forma de aplicación de 6,25 mg y 25 mg está disponible en los EU aunque las otras concentraciones algunas no se encuentran en ciertos estados miembros. Una forma de aplicación de liberación inmediata de 25mg se puede utilizar como referencia.

40 El carvedilol se registra para las siguientes indicaciones:

Hipertensión

Insuficiencia cardíaca crónica

45 Angina de pecho

Egalet® Carvedilol se desarrolla como un tratamiento a largo plazo para hipertensión y se desarrolla por lo tanto para una dosis de mantenimiento. Sin embargo, la presente invención comprende otras dosis donde se desea la liberación controlada.

50 Las ventajas esperadas ofrecidas por el Egalet® Carvedilol comparado con la formulación de liberación inmediata incluye:

55 i) Desviación estándar reducida y así, una concentración en plasma más predecible.

ii) Un régimen de dosis con una frecuencia inferior de administración

y por lo tanto una mejora potencial de cumplimiento del paciente.

60 Para pacientes con insuficiencia cardíaca, se recomienda tomar Carvedilol con una comida para retrasar la absorción y de esta manera evitar las reacciones adversas. Egalet® Carvedilol ofrece la ventaja de un C_{max} reducido, aún si se toma en ayunas. (Últimos estudios CL-EG-piloto-1 y CL-EG-piloto-02 muestran que el C_{max} es solamente ligeramente tan alto como para 25 mg de Carvedilol IR).

65 Pacientes con hipertensión tienen un cumplimiento bajo bien descrito, presumiblemente porque no existen síntomas reconocibles conectados con la condición. El cumplimiento con un régimen de una vez al día es más alto y por lo tanto ofrece una ventaja terapéutica. Las recomendaciones para uso del Carvedilol varían entre países.

ES 2 298 401 T3

Una evaluación del Carvedilol en “Drogas” de listas de 1997 en el resumen bajo Dosis y Administración “Una dosis de Carvedilol 12.5 mg una vez al día durante 2 días, se incrementó a 25 mg diariamente posteriormente y se incrementó a 50 mg una vez al día después de 2 semanas si es necesario, se recomienda para pacientes con hipertensión media moderada”.

De acuerdo con el American Physician’s Desk Referente (PDR) 2000, el Carvedilol se debe prescribir dos veces al día para todas las indicaciones.

De acuerdo con el German Drug Listing (Lista Rote 2001 para Dilatrend®), el Carvedilol se debe prescribir dos veces al día para insuficiencia cardíaca y para angina de pecho, y una vez dos veces al día para hipertensión con una dosis máxima de 2 x 25 mg.

De acuerdo con “Drugs, Fact and Comparison”, el Carvedilol se prescribe dos veces al día para hipertensión. En todos los países, la dosis diaria máxima es de 25 mg b.i.d., y es contra esta dosis y frecuencia que el Carvedilol Egalet se prueba aquí.

Composición de Egalet® Carvedilol

En el trabajo de desarrollo sobre Egalet® Carvedilol, diferentes composiciones de matriz se han probado, es decir, la carga de la droga ha variado.

En la Tabla 1 de adelante se da la composición final de la composición recubierta utilizada en los estudios piloto. La composición individual empleada en Puebas piloto III, IV y V corresponde a las composiciones de los Ejemplos 1-4.

Tabla 1. Composición de Egalet® Carvedilol			
Ingredientes	Porcentaje	función	Referencia con los estándares
Sustancia activa			
Carvedilol	32%	Compuesto activo	Cipla
Excipientes			
Ácido Ctrico	5%	Matriz	Ph. Eur.
Óxido de Polietileno (PEO 200000)	63%	Matriz	USP
Etilcelulosa	79%	Cubierta	Ph. Eur.
Ceto-estearil alcohol	19.8%	Cubierta	Ph. Eur.
Dióxido de Titanio	1%	Cubierta	Ph. Eur.
Óxido Ferroso	0,2%	Colorante	USP

Farmacodinámicas

Existe varios temas farmacodinámicos a ser descritos para el Egalet® Carvedilol. La siguiente es una lista de los temas y las consideraciones con relación a sus pruebas.

1. Biodisponibilidad

- Proporción y extensión de absorción
- Fluctuaciones en concentración de droga
- Variabilidad que surge de la formulación
- Proporcionalidad de dosis
- Riesgo de las características de liberación inesperadas

2. Factores que influncian el desempeño de una formulación de droga modificada

f) Función GI

5 g) Ritmo diurno

3. Estereoisómeros

10 Absorción Ad a-c, fluctuaciones y variabilidad:

Estas características se describen por los estudios farmacocinéticas ya conducidos y se confirmarán adicionalmente en los estudios planeados.

15 a. Absorción

No existe literatura sobre formulaciones de liberación lenta de Carvedilol. Un estudio se ha identificado sobre absorción *in vivo* de Carvedilol formulado en cápsulas de liberación con el tiempo. Este estudio por Nolte *et al* encontró absorción a través del tracto GI, correlacionado con las áreas de absorción absoluta de las diferentes partes del tracto intestinal. Ellos encontraron una absorción relativamente alta de Carvedilol en el intestino grueso, totalizando aproximadamente 10% de la absorción total.

20 Esto soporta los hallazgos de los estudios piloto desarrollados sobre Egalet® Carvedilol, donde las curvas de plasma muestran que el Carvedilol está siendo absorbido a través del tracto GI, incluyendo el colon, y que la absorción en el colon está presente, pero se reduce considerablemente comparado con lo anterior en el tracto GI.

b. Fluctuaciones

30 Para evaluar las fluctuaciones en la concentración de plasma, se debe hacer una comparación entre los perfiles del plasma de las mismas concentraciones dadas. Los datos del estudio piloto IV y V sobre Carvedilol IR 50mg comparado con Egalet® Carvedilol 50mg muestran que el Cmax para el Egalet® Carvedilol se reduce aproximadamente 50%, mientras que el C24h, que corresponderá al Cmin es una dosificación diaria de una vez, es 2,5 veces más alta.

35 En los estudios, se ha dado el Carvedilol IR en una dosis simple. Los pacientes tomarán Carvedilol IR b.i.d., donde la proporción pico/mínima se debe medir para este régimen de dosis. Esto se hara en estudios de estado constante.

c. Variabilidad

40 En la literatura pulicada la variabilidad del Carvedilol es muy alta, con desviaciones estándar de >50%. El estudio con el número más alto de sujetos, es decir, 44 mostraron una DE de 70%.

No existen indicaciones de que la variabilidad será mayor que la formulación de liberación inmediata.

d. Proporcionalidad de la dosis

45 En este punto se planea solamente comercializar una dosis de Egalet® Carvedilol, y no se planean investigaciones en la proporcionalidad de la dosis. La literatura describe la linearidad de dosis para Carvedilol en el rango de 6,25-50 mg.

50 e. Descarga de dosis

55 El Carvedilol está siendo liberado de la tableta Egalet® mediante la erosión de la matriz proveniente de las superficies expuestas solamente en la medida en que el recubrimiento prevenga el contacto con el medio acuoso de los intestinos. De acuerdo con esto, la liberación de todo el Carvedilol en un momento no es posible.

Una ventaja adicional del moldeo por inyección de la cubierta y la matriz en un proceso de una etapa es que la cubierta y la matriz alcanzan un alto grado de adherencia.

60 Una matriz no recubierta y así no protegida se ha investigado a través de pruebas de disolución, que muestran que el tiempo de liberación *in vitro* para una matriz de Carvedilol libremente expuesta de 9 mm de Egalet® es de aproximadamente dos horas. De acuerdo con esto, el recubrimiento evita activamente la liberación debido al área limitada expuesta.

65 Además, la correlación *in vivo in vitro* del Egalet® se ha descrito en alguna proporción a través escintigrafía. 2 horas de liberación *in vitro* en el estómago corresponderán a por lo menos 3 horas *in vivo*, y no estarán por debajo de 2 horas. Así cualquier descarga de dosis sería de menos severidad que vista después de la toma de 50 mg de una tableta de liberación inmediata convencional.

La tableta de liberación inmediata se ha investigado como 50 mg o.d. en varios estudios clínicos, pero está asociada con un número creciente de eventos adversos, comparado con dosis inferiores, debido a la proporción baja-pico creciente.

f. *Función GI*

El tiempo de tránsito GI puede influenciar la tasa de liberación. Un tiempo de tránsito muy rápido donde la tableta se excreta antes de que el contenido se libere completamente, dará como resultado un AUC disminuido. Este tema se describe bien para los productos de liberación lenta.

Para el Egalet® Carvedilol el efecto del tránsito GI se puede demostrar claramente porque la cubierta no degradable se puede recolectar. Cuando el Carvedilol se libera con tiempos de tránsito normales, el Carvedilol restante se puede encontrar en las cubiertas con un tiempo de tránsito disminuido. Esto se ha documentado en hallazgos del estudio piloto III.

Como la tasa de liberación es constante para cualquier formulación dada, el tiempo de liberación depende de la longitud de la tableta Egalet®. Para la formulación de matriz descrita en la Tabla 1, que se libera a una tasa de 1 mm/hora en disolución *in vitro*, las tabletas de 9mm han mostrado una liberación completa con un tiempo de tránsito normal.

La absorción de Egalet® Carvedilol en pacientes con Morbos Crohn y Colitis ulcerosa no se ha investigado. Hasta que esto se desarrolle, el uso del producto en la población de pacientes está contraindicado.

El efecto del alimento se evaluará en el estudio PK tradicional. La información preliminar sobre el efecto de alimento se obtendrá en un estudio piloto sobre 10 voluntarios.

g. *Ritmos Diurnos*

El carvedilol ha mostrado preservar el ritmo diurno de la presión sanguínea; no existen razones para creer que una formulación de liberación lenta influenciará este ritmo de manera diferente que la formulación IR. Esto se explorará en el estudio fase II, donde se medirá el BP ambulatorio durante 24 horas.

3. *Estereoisómeros*

El Carvedilol es una mezcla racémica de los enantiómeros R (+) y S (-): S(-), que es un antagonista β_1 y β_2 potente y un antagonista α -adrenoceptor y R(+) que tiene 1/100 del efecto beta y el mismo efecto α que el S(-). Las farmacocinéticas de esto se describe tanto en voluntarios saludables como en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Teóricamente, los perfiles del plasma de los enantiómeros vistos después de la toma del Egalet® Carvedilol pondría ser diferente de aquella vista después de la liberación inmediata del carvedilol, dado que el $t_{1/2}$ de los dos son diferentes (9.6 h para R(+) y 22.1h para S(-)). En estado constante, sin embargo, los perfiles de plasma son similares a aquel del carvedilol y no se espera que el efecto de disminución de la presión sanguínea sea diferente para el Egalet® Carvedilol que para Carvedilol IR.

Farmacocinéticas

Los desarrollos del Egalet® Carvedilol han involucrado estudios pilotos de investigación sobre voluntarios saludables. No se han desarrollado hasta ahora estudios a escala completa.

Formulaciones diferentes de Egalet® Carvedilol se han probado y a través de este trabajo se ha identificado la formulación final, y la estrategia se planea para un programa de prueba clínica.

Estudios pilotos fase I

Estudios de farmacocinéticos completos

Los estudios farmacocinéticos sobre Egalet Carvedilol listados en la Tabla 2 son parte del trabajo de desarrollo para obtener la información preliminar sobre los farmacocinéticos.

TABLA 2

Estudios farmacocinéticos piloto completos, listados cronológicamente

Estudio No	Diseño	Tratamiento	Dosis (mg) ^a	No de sujetos
Prueba piloto I	Dosis única PK;	Dosis -	C Egalet	
	Grupo paralelo de etiqueta abierta, 2 brazos	Única	25 mg C IR: 25mg	6
	Egalet®Carvedilol vs. Carvedilol IR			
Prueba piloto II	PK dosis única;	Dosis-Única	C Egalet 50mg C IR: 50mg	6
	Etiqueta abierta 2 brazos			
	Egalet®Carvedilol vs Carvedilol IR			
Pre-piloto I	Dosis PK única;	Dosis-Única	C Egalet 50mg	2
	Etiqueta abierta,			
	Egalet®Carvedilol			
Pre-piloto II	Dosis PK única:	Dosis-Única	C Egalet 50mg	2
	Etiqueta abierta,			
	Egalet®Carvedilol			
Pre-piloto III	Dosis PK única:	Dosis-única	C Egalet 37,5mg	2
	Etiqueta abierta,			
	Egalet®Carvedilol			
Pre-piloto IV	Dosis única:	Dosis-Única	C Egalet 50 mg	2
	Recolección de cubiertas excretadas			
Prueba piloto III	Dosis PK única:	Dosis-Única	C Egalet 25mg / 37,5mg/50mg o.d. C RI: 37,5mg b.i.d.	6
	Estudio cruzado de 4 guías de etiqueta abierta			
	(3 dosis de			
	Egalet®Carvedilol vs. Carvedilol IR)			
Prueba piloto IV	Dosis PK única:	Dosis-Única	C Egalet: 50mg o.d. C IR: 50mg o.d.	10
	Cruzado de 4 guía etiqueta abierta			
	(3 diferentes formas de			
	Egalet®Carvedilol vs. Carvedilol IR)			
Prueba piloto V	Dosis PK única:	Dosis-Única	C Egalet 50mg o.d. C IR: 50mg o.d.	10
	Cruzado de 4 guía etiqueta abierta			
	(2 diferentes formas de			
	Egalet®Carvedilol vs. Carvedilol IR) Como un			
	brazo de secuencia fija final:			
	la forma seleccionada del			
	Carvedilol Egalet® en sujetos alimentados.			

ES 2 298 401 T3

En todo los estudios, los productos investigados se administraron oralmente como tabletas.

Las formulaciones probadas en éstos estudios mostraron una liberación prolongada de Carvedilol con un C_{max} y unas concentraciones de plasmas medibles durante 36 horas.

Resultados y discusión-estudios farmacocinéticos piloto

Los estudios piloto fase I completados hasta ahora indican claramente que es posible producir un Egalet® Carvedilol de liberación lenta con un perfil PK requerido de una formulación de una vez al día.

En la prueba piloto III, la influencia de la longitud de la tableta de Egalet® sobre las características de liberación se describió. En la prueba piloto IV, las tabletas Egalet® con 3 diferentes diámetros y longitudes se ha probado. Las pruebas de disolución *in vitro* indicaron que un diámetro creciente no influenciaría la velocidad de la erosión y el piloto IV y el piloto V lo han confirmado. El C_{max} se incrementa proporcionalmente con el área de superficie creciente expuesta al Egalet. El T_{max} no difiere entre las formulaciones. La media de las concentraciones de plasma medida de 6 mm de Egalet® Carvedilol 50 mg se reducen debido al numero inesperadamente alto de sujetos que tienen un tiempo de tránsito rápido en el grupo de tratamiento; de 6 a 10 sujetos excretaron el Egalet antes de 24 horas.

En el estudio V piloto, dos de las mismas longitudes de Carvedilol Egalet® como prueba piloto IV fueron probados, pero con una forma oval diferente y comparados con una liberación inmediata de Carvedilol. La evaluación de las tazas preliminares soporta la conclusión del estudio piloto IV de que el C_{max} se incrementa con un diámetro creciente de Egalet®. Cuando se comparan los datos para Egalet redondo en el piloto IV con la forma de Egalet oval "fácil de tragar" en el piloto V, para longitudes de 6mm y 7½ mm respectivamente, y el área de matriz expuesta que es constante, no se ha observado diferencia por el cambio de forma para obtener preliminarmente información sobre el efecto de la alimentación sobre el Egalet Carvedilol 6 mm de formulación de Egalet se probaron después de una comida estándar alta en grasa de acuerdo a las guías. Los primeros 3 brazos del estudio fueron aleatorizados y el último, el alimento, fue un brazo de secuencia fijo. De los datos resulta que la ultima secuencia no se ha recibido a un y los análisis de datos completos para el estudio piloto V no se han completado.

La composición, el Egalet® Carvedilol 6 mm es una composición, para la cual nosotros apuntamos ha mostrar un AUC equivalente a la formulación diaria de dos veces comercializada. La evaluación de los datos preliminares del estudio piloto V muestran para el Egalet oval 6mm un AUC de 97,7% del Carvedilol IR en sujetos en ayunas.

Formulación	N	AUC (0.36 h) h*ng/ml	Rel. AUC %	C max ng/ml	C (12h) ng/ml	C (24h) ng/ml	t max horas
(egalet redondo) CL-EG-01							
9mm	10	285	70	26,7	7,1	4,2	3
7½mm	10	355	88	37,8	10,3	3,8	4
6mm	10	336	76	37,4	9,1	2,9	4
IR	10	433	100	105,5	5,8	1,9	1
(egalet oval) CL-EG-02							
IR	10	444	100	95,8	6,6	2,4	1
7½mm	10	344	76	33,2	9,0	5,0	4
6mm	10	421	97	41,7	11,8	4,8	4
6mm + alimento	10	362	80	39,0	10,9	3,9	3

En la tabla se dan los parámetros farmacocinéticos relevantes de los estudios piloto (ver Figura 2).

ES 2 298 401 T3

Ejemplo 6

Preparación de la composición de Carvedilol-mediciones de DSC

Una composición de acuerdo con la invención fue hecha de los siguientes:

PEO 200.000 67% p/p

Carvedilol 28% p/p

Ácido cítrico 5% p/p

La composición fue hecha de acuerdo con el proceso general descrito aquí.

Todos los materiales de partida así como también la mezcla de PEO 200.000 y el ácido cítrico se sometieron a diferentes mediciones de calorimetría con exploración diferencial (medición térmica). La composición final también se investigó en el momento 0 y 1 mes después de almacenamiento a 25°C/60% RH y 40°C/70% RH. Los resultados se muestran en las Figuras 3-7.

Ejemplo 7

Composiciones de acuerdo a la invención

Este ejemplo ilustra la invención y da un numero de diferentes composiciones de acuerdo con la invención. En la columna a mano derecha se dan comentarios a composiciones individuales con respecto al impacto de la composición de los ingredientes empleados y con respecto al perfil de disolución obtenido.

Abreviaturas

PEG: polietilen glicol

PEG ms: polietilen glicol monoestearato

HPMCP HP 50: hidroxipropil metilcelulosa ftalato (HP 50 es el grado)

TPGS: α -tocoferil polietilen glicol succinato.

Sistema de polímero

	Matriz		Tiempo liberación deseado 12 horas en una tableta tubular larga de 12mm. Resultado
	Ingrediente	% p/p	
EC-042-011 25mg Carvedilol	PEO 200 000 Carvedilol	86 14	Liberación de orden no cero en medio ácido, tiempo de liberación después de 17 h.
EC-042-013 25mg Carvedilol	PEO 200 000 Carvedilol	50 14	Liberación de orden no cero, tiempo de liberación después de 14 h.

ES 2 298 401 T3

	Lactosa	24	
	Clucel	5	
	PEG 2000 ms	7	
5	EC-042-014	81	Liberado después de 14 h. después de
	25mg Carvedilol	14	1 mes (18-22°C) sin liberar en
10		5	amortiguador.
	EC-042-015	81	Tiempo de liberación después de un
	25mg Carvedilol	14	mes 20 h. Matriz dejada en la
15		5	cubierta.
	EC-042-016	76	Tiempo de liberación después de 16 h.
	25mg Carvedilol	14	matriz dejada en la cubierta.
20		5	
		5	
	EC-042-020	81	Liberado después de 12 h. casi cero-
25	25mg Carvedilol	14	orden.
		5	
	EC-042-024	70	Liberado después de 11 h. después de
30	25mg Carvedilol	14	2-3 meses de almacenamiento (18°C-
		16	22°C), sin liberación en amortiguador.
35	EC-042-025	65	Tiempo liberación incrementado pero
	25mg Carvedilol	14	HPMCP no inferior a la tasa de
		14	liberación en medio ácido.
		4	Tiempo de liberación después de 15 h.
	Hidroxietil Celulosa (Natrosol) HPMCP HP 50		liberación orden no cero.
40	EC-042-030	52	Liberación orden no cero
	50 mg Carvedilol	32	
		16	
45	EC-042-031	52	Liberación orden no cero
	50mg Carvedilol	32	
		16	
50			Tiempo liberación deseado 12 horas
	Matriz		en una tableta tubular larga de 12mm.
			Resultado
55		% p/p	
	EC-042-034	70	Liberación orden no cero, la matriz se
	50mg Carvedilol	14	hincha.
60		16	
	EC-042-037	52	Liberación orden no cero tiempo de
	50mg Carvedilol	32	liberación 14-16h.
65		16	Carvedilol precipitado en medio de
			amortiguamiento.

ES 2 298 401 T3

5	EC-042-039 50mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol PEG 2000 ms Almidón	52 32 6 10	Liberación de orden no cero, tiempo de liberación >25 h. Almidón incremento el tiempo de liberación.
10	EC-042-042 50mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol PEG 2000 ms Carbomero 974	32 10 15	tasa de liberación demasiado baja Carbomero 974 reduce el tiempo de liberación
15	EC-042-043 50mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol PEG 2000 ms Carbomero 974	47 32 16 5	tasa de liberación demasiado baja, carbomero 974 disminuyo el tiempo de liberación
20	EC-042-044 50mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol PEG 2000 ms Carbomer 974	55 32 10 3	Liberación demasiado baja. Carbomero disminuyo la liberación
25	EC-042-048 50mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol	68 32	Ninguna liberación en medio de amortiguamiento. Precipitación de Carvedilol
30	EC-042-051 50mg Carvedilol	PEG 200.000 Carvedilol	68 32	No liberación en medio de amortiguamiento. Precipitación de carvedilol.
35	EC-042-052 25mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol	84 16	Liberación de orden casi cero. Tiempo de liberación 15h. La formulación fue inestable.

Estabilizadores ácidos

40	Tanda No	Matriz		Tiempo de liberación deseado 12 horas en una tableta tubular de longitud 1.2 mm. Resultado
45		Ingredientes	% p/p	
50	EC-042-045 50mg Carvedilol	PEO 200.000 PEG 2000 ms	47 16	El tiempo de liberación fue demasiado corto.
55	Tanda No	Matriz		Tiempo de liberación deseado 12 horas en una tableta tubular de longitud 1.2 mm. Resultado
60		Ingredientes	% p/p	
		Carvedilol Ácido cítrico	32 6	Liberación de orden cero, tiempo de liberación 11h liberación más rápida en ácido que en amortiguador.
65	EC-042-050 50 mg Carvedilol	PEO 200.000 PEG 2000 ms Carvedilol Ácido succínico	47 16 32 5	Orden de liberación demasiado corta. Liberación mas rápida que en amortiguador.

ES 2 298 401 T3

5	EC-042-066	50mg	PEO 200.000	58	Orden cero, tiempo de liberación 12h. Liberación mas rápida que en amortiguador.
	Carvedilol		PEG 2000 ms	5	
			Carvedilol	32	
			Ácido cítrico	5	
10	EC-042-069	50mg	PEO 200.000	40	Liberación de orden no cero. Liberación en medio ácido mas rápida que en amortiguador. Alguna matriz fue aun dejada en la matriz. Liberación retrasada de pectina.
	Carvedilol		Carvedilol	32	
			PEG 2000 ms	3	
			Pectina	20	
15			Ácido cítrico	5	
20	EC-042-070	50mg	PEO 200.000	40	Ninguna liberación viene en el medio amortiguador.
	Carvedilol		Carvedilol	32	
			PEG 2000 ms	3	
			Starch (corn)	20	
			Ácido cítrico	5	
25	EC-042-081	50mg	PEG 35.000-	42	Liberación de orden cero, tiempo de liberación 16h. La matriz fue dejada en la cubierta. PEO 600.000 retraso la liberación.
	Carvedilol		PEO 600.000	21	
			Carvedilol	32	
			Ácido cítrico	5	
30	EC-042-082	50mg	PEG 35.000	39	Liberación orden no cero. Tiempo liberación > 18h.
	Carvedilol		PEO 600.000	19	
			Carvedilol	32	
			PEG 2000 ms	5	
35			Ácido cítrico	5	
40	EC-042-083	50mg	PEO 600.000	10	Liberación orden cero, tiempo de liberación > 18h. Matriz dejada en la cubierta PEO 600.000 retraso la liberación.
	Carvedilol		PEO 200.000	69	
			Carvedilol	16	
			Ácido cítrico	5	

Tanda No		Matriz		Conclusión
		Ingredientes	% p/p	
EC-042-047	50mg	PEO 200.000	63	Orden cero, tiempo de liberación 14 h.
Carvedilol		Carvedilol	32	
		Ácido cítrico	5	
EC-042-049	50mg	PEO 200.000	63	Acido succínico se podría utilizar en lugar de ácido cítrico como tiempo de liberación y patrón de liberación fueron los mismos.
Carvedilol		Carvedilol	32	
		Ácido succínico	5	
EC-042-053		PEO 200.000	65,5	Cantidad de ácido cítrico
Tanda No		Matriz		Conclusión
		Ingredientes	% p/p	
50mg Carvedilol		Carvedilol	32	Demasiado pequeña. La misma inclinación en ácido y amortiguador no se observó.
		Ácido cítrico	2,5	
EC-042-054	50mg	PEO 200.000	58	Cantidad de ácido cítrico demasiado

ES 2 298 401 T3

Carvedilol	Carvedilol	32	alta. La misma pendiente en ácido y amortiguador no se observó.
	Ácido cítrico	10	
EC-042-073 50mg	PEO 200.000	61	Liberación orden cero.
Carvedilol	Carvedilol	32	La liberación en ácido mas rápida que en amortiguador. La matriz se dejó en la cubierta.
	Ácido cítrico	5	
	tristearina	2	
EC-042-077 25mg	PEO 200.000	81,5	Liberación orden cero, tiempo de liberación 14h, comparable con 50 mg de carvedilol EC-042-047
Carvedilol	Carvedilol	16	
	Ácido cítrico	2,5	
EC-042-078 12.5mg	PEO 200.000	90,75	Liberación orden cero, tiempo de liberación 14h. comparable con 50 mg y 25 mg de EC-042-047 y EC-042-077
Carvedilol	Carvedilol	8	
	Ácido cítrico	1,25	
EC-042-079 25mg	PEO 200.000	79	Perfil de liberación en medio ácido se incremento cuando ácido cítrico/Carv se incrementó.
Carvedilol	Carvedilol	16	
	Ácido cítrico	5	
EC-042-080 50mg	PEG 35.000	63	PEG 35000 incremento la liberación en medio ácido. No deseado
Carvedilol	Carvedilol	32	
	Ácido cítrico	5	
EC-042-084 50mg	PEO 200.000	74	Orden casi cero, tiempo de liberación 13h. Lactato de aluminio redujo
Carvedilol	Carvedilol	16	La liberación en medio ácido.
	Ácido cítrico	5	
	Lactato de aluminio	5	

Adición de sulfato de zinc

Tanda No	Matriz		Conclusión
	Ingredientes	% p/p	
EC-042-085	PEO 200.000	77.5	Liberación cero orden, tiempo de liberación 14h.
25 mg Carvedilol	Carvedilol	16	Sulfato de zinc disminuyó la liberación en ácido comparable al amortiguador.
	Ácido cítrico	5	
	Sulfato de zinc	1.5	
EC-042-086	PEO 200.000	74.5	Liberación orden cero, tiempo de liberación 14h.
25 mg Carvedilol	Carvedilol	16	Sulfato de zinc disminuyó la liberación en ácido comparado con el amortiguador.
	Ácido cítrico	5	
	Sulfato de zinc	4.5	
EC-042-087	PEO 200.000	79.5	Liberación orden cero, tiempo de liberación 13h. El sulfato de zinc disminuyó la liberación en ácido.
25 mg Carvedilol	Carvedilol	16	
	Ácido cítrico	2.5	
	Sulfato de zinc	2	

Polímero con ingredientes inorgánicos.

Tanda No	Matriz		Conclusión
	Ingredientes	% p/p	
EC-042-040	PEO 200.000	52	No liberación en medio amortiguador.
50 mg Carvedilol	PEG 2000 ms	6	Ver también EC-042-037, no

ES 2 298 401 T3

	Carvedilol SiO2	32 10	comprende SiO2.
--	--------------------	----------	-----------------

Polímero

<i>Tanda No</i>		<i>Matriz</i>		<i>Conclusión</i>
	<i>Formulación</i>	<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>	
042-130	50mg Carvedilol	PEO 100.000 Carvedilol Sulfito de potasio Sucrosa BHT	74.8 24 0.2 0.5 0.5	El perfil de disolución mostró una liberación de orden cero.
042-149	50mg Carvedilol	PEO 200.000 LF Carvedilol	76 24	El perfil de disolución mostró una liberación de orden cero, sin embargo diferentes pendientes entre ácido y amortiguador.

Antioxidantes orgánicos

<i>Tanda No</i>		<i>Matriz</i>		<i>Conclusión</i>
	<i>Formulación</i>	<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>	
042-115	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol Ácido ascórbico	75.9 24 0.1	Disminuye la degradación de PEO 200.000 y carvedilol. El perfil de disolución muestra una liberación de orden cero.
<i>Tanda No</i>		<i>Matriz</i>		<i>Conclusión</i>
	<i>Formulación</i>	<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>	
042-116	50 mg Carvedilol	PEO 100.000 Carvedilol Ácido ascórbico	75.9 24 0.1	Disminuye degradación de PEO 100.000 y carvedilol. El perfil de disolución muestra liberación de orden cero.
042-133	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol Sulfito de potasio Ácido salicílico BHT	72.2 24 0.2 3 0.5	Disminuye la degradación. Del PEO 200.000 y carvedilol. El perfil de disolución muestra liberación orden cero.
042-135	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol potasio Metabisulfito BHT Ácido genticico	74.7 24 0.2 1 0.1	La dosis creciente de BHT no produce ningun cambio significativo en el nivel de impurezas causado por el PEO 200.000 comparado a 0.5% BHT el perfil de

ES 2 298 401 T3

				disolución no muestra una liberación de orden cero.
042-136	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol potasio Metabisulfito BHT Ácido gentsico	74.6 24 0.2 1 0.2	La dosis creciente de BHT no produjo ningún cambio significativo en el nivel de impurezas causado por el PEO 200.000 comparado con 0.5% BHT el perfil de disolución no mostró liberación orden cero.
042-141	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol potasio Metabisulfito BHT Sorbitol HCl	64.765 24 0.2 1 10 0.035	La dosis creciente de BHT no produjo cambios significativos en el nivel de impurezas causado por el PEO 200.000 comparado con 0.5% BHT el perfil de disolución no muestra una liberación de orden cero.

2.3 Antioxidantes inorgánicos

30	<i>Tanda No</i>		<i>Matriz</i>		<i>Conclusión</i>
		<i>Formulación</i>	<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>	
35	042-117	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol potasio Metabilsulfito	75.9 24 0.1	Disminuye la degradación de PEO 200.000 y carvedilol. El perfil de disolución muestra una liberación de orden cero.
40	042-133	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol Potasio Matabilsulfito Ácido salicílico BHT	72.3 24 0.2 3 0.5	Disminuye la degradación de PEO 200.000. el perfil de disolución muestra una liberación orden cero
45	042-134	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol potasio Metabisulfito BHT	74.8 24 0.2 1	Disminuye la degradación de PEO 200.000. El perfil de disolución muestra una liberación de orden cero.
50					

6. Azucres

55	<i>Tanda No</i>		<i>Matriz</i>		<i>Conclusión</i>
		<i>Formulación</i>	<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>	
60	042-118	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol Sulfito de potasio Sucrosa	75.8 24 0.1 0.1	El perfil de disolución muestra una liberación de orden cero
65	042-120	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol	70.9 24	Producción cancelada, la concentración de la

ES 2 298 401 T3

		Sulfito de potasio Sacrosa	0.1 5.0	sacarosa hasta alto para los parámetros de proceso seleccionados. Se puede producir con una temperatura creciente.
042- 121	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol Sulfito de potasio Mannitol	65.9 24 0.1 10	El Carvedilol precipito cuando permaneció quieto.
042- 122	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol Sulfito de potasio Sacrosa BHT	73.3 24 0.2 2 0.5	Concentración de sacarosa hasta alto para los parámetros de proceso seleccionados.
<i>Tanda No</i>		<i>Matriz</i>		<i>Conclusión</i>
	<i>Formulación</i>	<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>	
				Se pueden producir con temperatura creciente.
042- 123	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol Sulfito de potasio Sacrosa BHT	71.8 24 0.2 3.5 0.5	La concentración fue demasiado alta y dio como resultado programas de proceso. Producción cancelada.
042- 129	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol Sulfito de potasio Sacrosa BHT	74.8 24 0.2 0.5 0.5	El perfil de disolución mostró una liberación de orden cero.
042- 130	50 mg Carvedilol	PEO 100.000 Carvedilol Sulfito de potasio Sacrosa BHT	74.8 24 0.2 0.5 0.5	El perfil de disolución mostró liberación orden cero.
042- 137	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol potasio Metabisulfito BHT Mannitol	59.8 24 0.2 1 15	El mannitol no produjo el resultado esperado, porque el carvedilol precipito cuando permaneció quieto.
042- 141	50 mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol potasio Metabisulfito BHT Sorbitol	64.765 24 0.2 1 10	El carvedilol precipitó después de permanecer quieto aproximadamente una semana.

ES 2 298 401 T3

		HCl	0.036	
--	--	-----	-------	--

Incremento en las uniones de hidrogeno

<i>Tanda No</i>		<i>Matriz</i>		<i>Conclusión</i>
	<i>Formulación</i>	<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>	
042-128	50mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol potasio Metabisulfito 2- amino- 2(hidroximetil)1.3 Ropandiol BHT	74.8 24 0.2 0.5 0.5	El carvedilol precipitó después de permanecer quieto aproximadamente una semana. El perfil de disolución muestra liberación orden cero.
042-131	50mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol potasio Metabisulfito Clucel BHT	74.3 24 0.2 1 0.5	Perfil de disolución muestra liberación orden cero.

<i>Tanda No</i>		<i>Matriz</i>		<i>Conclusión</i>
	<i>Formulación</i>	<i>Ingredientes</i>	<i>% p/p</i>	
042-142	50mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol PVP K90	74 24 2	El perfil de disolución es de orden cero
042-143-02-001	50mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol Sorbitol	71 24 5	El perfil de disolución es de orden cero
042-144	50mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol Ciclodextrin	73 24 3	El perfil de disolución es de orden cero
042-145	50mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol ciclodextrin	69 24 7	El perfil de disolución es de orden cero

<i>Tanda No</i>		<i>Matriz</i>		<i>Conclusión</i>
	<i>Formulación</i>	<i>Ingredientes</i>	<i>%</i>	
042-141	50mg Carvedilol	PEO 200.000 Carvedilol potasio Metabisulfito BHT Sorbitol HCl	64.765 24 0.2 1 10 0.035	Los perfiles de disolución no muestran liberación de orden cero, posiblemente debido a la cantidad de BHT.

<i>Tanda No</i>		<i>Matriz</i>		<i>Conclusión</i>
	<i>Formulación</i>	<i>Ingredientes</i>		
042-	50 mg Carvedilol	PEO 200.000	72	El perfil de disolución no

ES 2 298 401 T3

148		Carvedilol potasio	24.1	muestra liberación de orden cero posiblemente debido a la cantidad de BHT.
		Metabisulfito	0.2	
		BHT	1	
		KH ₂ PO ₄	0.32	
		HCl	0.61	
		PVP K90	1.7	
042-153	50 mg Carvedilol	PEO 200.000	68.5	Prueba del método de granulación.
		Carvedilol potasio	24	
		Metabisulfito	0.2	
		BHT	0.5	
		KH ₂ PO ₄	0.20	
		H ₃ PO ₄	4.6	
		PVP K90	2.0	

Ejemplos que describen las Formulaciones Nos 68 a 84.

Formulaciones con forma oval de 6mm 150 mm².

0068	Mezcla seca con ácido fosfórico sólido.
PEO 200.000 Carv. (24.0%), PM (0.2%), BHT (0.5%); Meta-ácido fosfórico* (5.2%); PVP K90 (2.0%)	pH 7.27 Disolución de línea base orden cero, tiempo de erosión 7 horas, disolución no completa en la hora 8, matriz en la parte inferior del recipiente. Carv/ácido*: 4.6 Carv/HPO3:10.9
0069 PEO 200.000 81.7% carv. (12.0%) PM (0.2%) BHT (0.5%) Meta-ácido fosfórico* (3.6%) PVP K90 (2.0%)	Mezcla seca: Ácido (s) y PEO mezclado en mortero. Mezclado y molido. Todo mezclado. Mezcla mantenida seca. pH 7.27 Apariencia de las tabletas después de producción: amarillosa transparente Disolución de línea base, orden cero, tiempo de erosión 6.5 horas, disolución completa de la hora 7. Disolución en medio en ayunas y con alimentos simulado orden cero (Figuras 8 y 9) Carv/ácido*: 3.3 Carv/HPO3: 7.9) Apariencia de la disolución después de almacenamiento en 26 días a 30°C/60% Rh: Amarilloso trasparente/orden cero del tiempo de erosión 6 horas, disolución completa después de 6.5 horas (Figura 10)
No producido PEO 200.000 LF 83.7% Carv. (12.0%), PM(0.2%),	Proporción carvedilol/ácido 3.3* (7.9 con base en HO3P) Valores esperados: pH aproximadamente 6

	BHT(0.5%); Meta-ácido fosfórico* (3.6%) (42.1% HO3P)	Apariencia de tabletas amarillosa transparente Disolución, orden cero.
5	0070 PEO 200.000, Carv. (24.0%), PM (0.2%), BHT (0.5%); ácido orto- fosfórico 10 (4.4%); PVP K90 (2.0%)	Mezcla seca: H3PO4 (s) en PEO. Luego se mezcló con el resto. Mezcla se mantuvo seca. pH 5.93 Apariencia después de producción: blanco Disolución de línea base: Carvedilol. No liberado en amortiguador debido a cristalización. Carvedilol/ácido**: 5.45
15	Composición 0073 PEO 200.000 (LF), Carv. (18.0%) 20 PM (0.2%) BHT (0.5%); ácido orto- fosfórico (4.5%); 25 PVP K90 (2.0%)	Mezcla seca: H3PO4 (s) en PEO. Luego se mezcló con el resto. Mezcla se mantuvo seca. pH 3.23 apariencia después de producción: transparente amarilloso, disolución: Disolución, orden cero, tiempo de erosión 6 horas, disolución completa en la hora 6.5 Carv/ácido**: 4 Apariencia: después de 1-2 semanas de almacenamiento blanco
30	0075 PEO 200.000 (LF) Carv. (18.0%), PM (0.2%), BHT(0.5%) 35 Orto-ácido fosfórico (3.6%); PVP K90 (2.0%)	Mezcla seca: H3PO4 (s) en 40 g de PEO. Resto del PEO mezclado con carv. + antioxidantes. Mezclado todo, la mezcla se mantuvo seca. pH 5.71 Apariencia después de producción: blanca Disolución: cancelada después de cristalización carv/ácido**: 5
40	0083 PEO 200.000 (LF), Carv. (12.0%), 45 PM (0.2%), BHT (0.5%); ácido orto fosfórico (2.4%); PVP K90 (2.0%)	Mezcla seca: polvos mezclados con H3PO4 (I) mezclado en algunos de los polvos. Mezclado. La mezcla se mantuvo seca. pH en mezcla 3.84 Apariencia después de producción: blanco Disolución: cancelada debido a cristalización carv/ácido**: 5
50	0084 PEO 200.000 (LF), Carv. (12.0%), PM (0.2%), BHT(0.5%); 55 Meta- fosfórico add** (3.6%); PVP K90 (2.0%)	pH 3.23 (mezcla) Apariencia después de producción: Transparente amarilloso Disolución: orden cero, tiempo de erosión 6 horas, disolución completa en la hora 6.5 carv/ácido*: 3.3 carv/HPO3: 7.9)
60	El ácido metafosfórico comprende 42.1% de HPO3 y 54.4% (NaPO3) _e ** El ácido orto fosfórico comprende 86% H3PO4.	

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende una dispersión sólida de

- i) carvedilol, que está por lo menos parcialmente en forma amorfa,
- ii) un polímero farmacéuticamente aceptable que tiene propiedades plastificantes y que tiene un punto de fusión o un intervalo de fusión de una temperatura de máximo 200°C, y
- iii) un agente estabilizante,

y la composición que se designa para liberar el carvedilol con una liberación sustancialmente de orden cero, con la condición de que la composición no es una de las siguientes:

a) una tableta que consiste de

Carvedilol	5.95% p/p
Polietileno oxidado (poliox [®] coagulante)	38.095% p/p
Celulosa microcristalina	28.57% p/p
Almidón	17.62% p/p
Polivinil pirrolidona (PVP K-30)	4.76% p/p
Talco	2.38% p/p
Estearato de magnesio	1.43% p/p
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil [®] 200)	1.19% p/p

b) gránulos que consisten de

Carvedilol	81.74% p/p
Etil celulosa N 50	14.98% p/p
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC E5)	1.09% p/p
Dibutil ftalato	1.09% p/p
Talco	1.09% p/p

c) una tableta que consiste de (% p/p de núcleo)

Núcleo:

Carvedilol	8.0% p/p
Cloruro de sodio	35.83% p/p
Mannitol	35.83% p/p
Goma xantano	7.04% p/p
Croscarmelosa sodio (ac-Di-Sol)	7.04% p/p
Oxido amarillo de hierro	0.16% p/p
Polivinil pirrolidona (PVP K30)	2.24% p/p
Talco	1.92% p/p
Estearato de magnesio	0.96% p/p
Dióxido de silicio coloidal	0.83% p/p

Recubrimiento:

Acetato de celulosa	4.1% p/p
Polietilen glicol (PEG 3350)	0.65% p/p

ES 2 298 401 T3

d) una tableta que consiste de (% p/p del núcleo)

Núcleo:

5	Carvedilol	8.92% p/p
	Cloruro de sodio	28.57% p/p
	Mannitol	28.57% p/p
10	Goma xantano	13.57% p/p
	Croscarmelosa sodio (ac-Di-Sol)	13.57% p/p
	Oxido amarillo de hierro	0.35% p/p
	Polivinil pirrolidona (PVP K30)	3.21% p/p
15	Talco	2.5% p/p
	Recubrimiento:	
	Acetato de celulosa	4.1% p/p
20	Polietilen glicol (PEG 3350)	0.65% p/p

25 2. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la composición es estable con respecto a la estabilidad química del carvedilol.

30 3. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en donde la concentración de carvedilol en la composición disminuye como máximo 20% p/p tal como, por ejemplo, como máximo 15% p/p, como máximo 10% p/p, como máximo 7.5% p/p o como máximo 5% p/p cuando se almacena a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo de por lo menos 3 meses tal como, por ejemplo, 6 meses, 12 meses, 18 meses o 24 meses y una humedad relativa de máximo 75% tal como, por ejemplo, máximo 70%, máximo 65%, máximo 60%, máximo 55%, máximo 50% o máximo el 45%.

35 4. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición es estable con respecto a la estabilidad física.

5. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición es estable con respecto a la disolución *in vitro* del carvedilol de la composición.

40 6. Una composición de acuerdo a la reivindicación 5, en donde la composición es estable con respecto al comportamiento de disolución *in vitro* de tal manera que $t_{50\%}$ - es decir el tiempo para que el 50% p/p, del carvedilol se disuelva en un medio de disolución, difiere como máximo $\pm 20\%$ p/p tal como, por ejemplo, como máximo $\pm 15\%$ p/p, como máximo $\pm 10\%$ p/p, como máximo $\pm 7.5\%$ p/p, como máximo $\pm 5\%$ p/p, como máximo $\pm 2.5\%$ p/p, como máximo $\pm 1.5\%$ p/p o como máximo 1% p/p cuando dos composiciones provenientes de la misma tanda se comparan con una diferencia de tiempo de 2 semanas bajo un almacenamiento similar y condiciones de prueba.

50 7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente estabilizante se selecciona del grupo que consiste de difusión y disolución de agentes de ajuste, agentes de ajuste de pH, agentes amortiguantes, agentes que no incrementan la movilidad de los ingredientes en la composición, agentes que evitan la formación de cristal y agentes que tiene propiedades oxidantes.

55 8. Una composición de acuerdo a la reivindicación 7, en donde el agente estabilizante se selecciona del grupo que consiste de ácidos inorgánicos, bases inorgánicas, sales inorgánicas, ácidos orgánicos o bases y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, sacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, y celulosa y derivados de celulosa, o mezclas de éstos.

60 9. Una composición de acuerdo a la reivindicación 8, en donde el ácido orgánico es ácido mono, di, oligo, policarboxílico o amino ácidos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido etanoico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acrílico, ácido benzoico, ácido málico, ácido maleico, ácido adipico, ácido angélico, ácido ascórbico/vitamina C, ácido carbámico, ácido cinámico, ácido citramálico, ácido formico, ácido fumarico, ácido galico, ácido gentísico, ácido glutaconico, ácido glutárico, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido glioxílico, ácido láctico, ácido levulinico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido, oxálico, ácido oxámico, ácido pimélico, ácido piruvico, ácido aspártico y glutámico, ácido sórbico, o mezclas de éstos.

65 10. Una composición de acuerdo a la reivindicación 9, en donde los ácidos inorgánicos son pirofosfórico, glicero-fosfórico, fosfórico tales como orto o meta fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico, o ácido sulfúrico o mezclas de éstos.

ES 2 298 401 T3

11. Una composición de acuerdo a la reivindicación 9, en donde los compuestos inorgánicos adecuados incluyen aluminio.

12. Una composición de acuerdo a la reivindicación 8, en donde las bases orgánicas adecuadas se seleccionan del grupo que consiste de p-nitrofenol, succinimida, bencenosulfonamida, 2-hidroxi-2ciclohexanona, imidazol, pirrol, dietanolamina, etilenoamina, tris(hidroxiometil)aminometano, hidroxilamina y derivados de aminas, citrato de sodio, anilina, e hidracina o mezclas de éstos.

13. Una composición de acuerdo a la reivindicación 8, en donde las bases inorgánicas adecuadas se seleccionan del grupo que consiste de óxido de aluminio tales como por ejemplo, trihidrato de óxido de aluminio, alumina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de calcio, carbonato de amonio, hidróxido de amonio, KOH y similares, o mezclas de éstos.

14. Una composición de acuerdo a la reivindicación 8 en donde la sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico es por ejemplo una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalino terreo tal como, por ejemplo, fosfato de sodio, dihidrogenfosfato, hidrogenfosfato de disodio, etc., fosfato de potasio, dihidrogenfosfato de potasio, hidrogenfosfato de potasio, etc., fosfato de calcio, fosfato de dicalcio etc., sulfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de calcio, carbonato de sodio, hidrogencarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogencarbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio etc., acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, succinato de sodio, succinato de potasio, succinato de calcio, citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de calcio, tartrato de sodio, tartrato de potasio, tartrato de calcio, gluconato de zinc, sulfato de zinc etc., o mezclas de éstos.

15. Una composición de acuerdo a la reivindicación 8, en donde la sal inorgánica es cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio etc., o mezclas de éstos.

16. Una composición de acuerdo a la reivindicación 8, en donde el agente estabilizante es ácido cítrico que incluye solvatos y anhidratos de éstos.

17. Una composición de acuerdo a la reivindicación 16, en donde el ácido cítrico es una forma racémica o en cualquiera de sus enantiómeros o mezclas de éstos.

18. Una composición de acuerdo a la reivindicación 16 o 17 en donde el ácido cítrico está en cualquiera de sus formas cristalina, polimorfa y/o amorfa.

19. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 16-18 en donde el ácido cítrico tiene un contenido de agua de máximo aproximadamente 15% p/p, tal como por ejemplo, máximo aproximadamente 12% p/p, tal como por ejemplo como máximo aproximadamente 10% p/p, tal como por ejemplo como máximo aproximadamente 8% p/p, tal como por ejemplo como máximo aproximadamente 5% p/p, tal como por ejemplo como máximo aproximadamente 3% p/p, tal como por ejemplo como máximo aproximadamente 2% p/p, tal como por ejemplo como máximo aproximadamente 1% p/p o como máximo aproximadamente 0.5% p/p.

20. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 16-19, en donde el ácido cítrico por lo menos parcialmente está presente en la forma de una dispersión molecular.

21. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 16-20, en donde el ácido cítrico por lo menos está parcialmente presente en la forma de una dispersión coloidal.

22. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 16-21, en donde el ácido cítrico está por lo menos presente parcialmente en la forma cristalina.

23. Una composición de acuerdo a la reivindicación 8, en donde el agente estabilizante es ácido fosfórico o un ácido fosfónico o una sal de éste.

24. Una composición de acuerdo a la reivindicación 23, en donde el ácido fosfórico es ácido orto o meta fosfórico o una mezcla de éstos.

25. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el polímero es un polietilén glicol y/o un óxido de polietileno que tiene un peso molecular de por lo menos aproximadamente 20.000 en forma cristalina y/o amorfa o una mezcla de tales polímeros.

26. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes que contiene carvedilol en una concentración de máximo aproximadamente 23% p/p tal como por ejemplo máximo aproximadamente 22% p/p, máximo aproximadamente 21% p/p o máximo aproximadamente 20% p/p.

27. Una composición de acuerdo a la reivindicación 26 que contiene PEO 200.000 como componente ii) y en donde la concentración del carvedilol en PEO 200.000 es máximo aproximadamente 22% p/p, máximo aproximadamente 21% p/p o máximo aproximadamente 20% p/p.

ES 2 298 401 T3

28. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la composición es recubierta con un recubrimiento o un recubrimiento que tiene por lo menos una abertura que se expone en la única superficie de dicha matriz, el recubrimiento comprende

- 5 i) un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticas que es sustancialmente insoluble en el medio acuoso en el cual la composición va hacer utilizada,
y por lo menos uno de
- 10 ii) un segundo derivado de celulosa que es soluble o dispersable en agua,
- iv) un plastificador, y
- 15 v) un relleno.

29. Una composición farmacéutica de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la liberación controlada de carvedilol en un medio acuoso mediante la erosión de por lo menos una superficie de la composición.

30. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el carvedilol se selecciona del grupo que consiste del racemato: (RS)-1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilaminopropan-2-ol, los dos enantiómeros individuales: (S)-2-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilaminopropan-2-ol y (R)-1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilaminopropan-2-ol, metabolitos de carvedilol que incluyen desmetil carvedilol, sales farmacéuticamente aceptables, complejos, solvatos y anhidrato de éstos, y mezclas de éstos.

31. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el carvedilol está presente en cualquiera de sus formas cristalinas, polimorfa o amorfa o mezclas de éstos.

32. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el carvedilol está por lo menos parcialmente presente en forma sólida en la dispersión.

33. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el carvedilol está por lo menos parcialmente presente en una dispersión molecular tal como, por ejemplo, en la forma de una solución sólida o semi sólida.

34. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 32 en donde el carvedilol está por lo menos parcialmente presente en una dispersión coloidal.

35. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 32, en donde el carvedilol está por lo menos parcialmente presente en una forma cristalina.

36. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicación 1-31, en donde el carvedilol está por lo menos presente en forma amorfa con un tamaño de partícula medio desde aproximadamente 0.01 μm a aproximadamente 500 μm tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 0.05 μm a aproximadamente 500 μm , desde aproximadamente 0.1 μm a aproximadamente 500 μm , típicamente desde aproximadamente 0.5 μm a aproximadamente 300 μm , mas típicamente desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 200 μm , especialmente desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 100 μm .

37. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente estabilizante es una sustancia, junto con la cual el polietilen glicol y/o el óxido de polietileno-forman un medio de dispersión en el cual la sustancia activa está contenida.

38. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la concentración y/o la naturaleza de los ingredientes que conforma la composición de matriz se han ajustado de tal manera que la tasa de difusión del medio acuoso hacia la composición de matriz corresponde aproximadamente el 100% $\pm$ 30%, tal como, por ejemplo aproximadamente 100% $\pm$ 25%, aproximadamente 100% $\pm$ 20%, aproximadamente 100% $\pm$ 15% o aproximadamente 100% $\pm$ 10% o aproximadamente 100% de la tasa de la solución de la composición de matriz con el fin de obtener una liberación de orden cero de por lo menos aproximadamente 60% p/p tal como, por ejemplo por lo menos aproximadamente 65% p/p, por lo menos aproximadamente 70% p/p, por lo menos aproximadamente 75% p/p, por lo menos aproximadamente 80% p/p, por lo menos aproximadamente 85% p/p, por lo menos aproximadamente 90% p/p, por lo menos aproximadamente 95% p/p o por lo menos aproximadamente 97 o 98% p/p del carvedilol proveniente de la composición farmacéutico cuando se somete a pruebas de disolución *in vitro* como se escribió aquí.

39. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el polímero es sustancialmente soluble en agua o un polímero cristalino o una mezcla de polímeros sustancialmente solubles en agua y/o cristalinos.

40. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de rellenos, diluyentes, desintegrantes, deslizantes, agentes de ajustes de pH, agentes de ajuste de viscosidad, agentes que incrementan o disminuyen la solubilidad, agentes y disolventes osmoticamente activos.

41. Una composición de acuerdo a la reivindicación 40, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona de glucosa y otros monosacáridos, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, inosito, glucosa, sorbitol, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, manitol, fructosa, lactosa, sucrosa y otros disacáridos, dextrina, dextrano u otros polisacáridos, amilosa, xilano, celulosa y derivados de celulosa tales, por ejemplo celulosa microcristalina, metilcelulosa, etil celulosa, etilhidroxietil celulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetil celulosa, carboximetil celulosa, hidropropil celulosa, hidroximetilpropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, amilopectina, pectina, almidón de sodio, etc., caolin, bentonita, acacia, ácido alginico, alginato de sodio, alginato de calcio, gelatina, dextrona, molasa, extracto de moho Irlandés, goma panwar, goma gati, mucílago de cáscara de isapol, veegum, glicolato, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, dióxido de silicio, arcillas, cross-carmelosa, gomas, agar etc., o mezclas de éstos.

42. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 25-41 en donde el polietilen glicol y/o el óxido de polietileno son: un polietilen glicol, un óxido de polietileno, y/o un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno que incluye poli(etilenglicol-b-(DL-ácido láctico-co-ácido glicólico)-b-etilen glicol (PEG-PLGA PEG), poli((DL-ácido láctico-co-ácido glicólico)-g-etilen glicol) (PLGA-g-PEG), y óxido de polietileno - óxido de polipropileno (PEO-PPO).

43. Una composición de acuerdo a la reivindicación 42 en donde el polietilen glicol, el óxido de polietileno y/o el copolímero de bloque de óxido de etileno y el óxido de propileno tienen un peso molecular desde aproximadamente 20.000 daltons, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 20.000 a aproximadamente 700.000 daltons, desde aproximadamente 20.000 a aproximadamente 600.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 a aproximadamente 500.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 a aproximadamente 400.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 a aproximadamente 300.000 daltons, desde aproximadamente 50.000 a aproximadamente 300.000 daltons, tales como, por ejemplo aproximadamente 35.000 daltons, aproximadamente 50.000, aproximadamente 75.000 daltons, aproximadamente 100.000 dalton, aproximadamente 150.000 daltons, aproximadamente 200.000 daltons, aproximadamente 250.000 daltons, aproximadamente 300.000 daltons o aproximadamente 400.000 daltons.

44. Una composición de acuerdo a la reivindicación 42, en donde el copolímero de bloque del óxido de etileno y el óxido de propileno comprenden hasta aproximadamente 30% p/p del bloque basado en óxido de propileno, y tiene un peso molecular de aproximadamente 5.000 daltons, típicamente aproximadamente 5.000 a aproximadamente 30.000 daltons tales como, por ejemplo, desde aproximadamente 8.000 a aproximadamente 15.000 daltons.

45. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 25-44, en donde el polietilen glicol y/o el óxido de polietileno tiene un punto de fusión de aproximadamente 20-120°C tal como, por ejemplo, de aproximadamente 30 a aproximadamente 100°C o desde aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C.

46. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la concentración del carvedilol en la composición corresponde a una concentración de máxima la concentración saturada en el componente ii) a una temperatura que corresponde a el punto de fusión o al punto extremo inferior del intervalo de fusión del componente ii) opcionalmente junto con el componente iii).

47. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el componente ii) es un polietilen glicol y/o un óxido de polietileno que tiene un peso molecular de por lo menos aproximadamente 20.000 en forma cristalina y/o amorfa o una mezcla de tales polímeros.

48. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el componente ii) es de una calidad que asegura que los radicales libres formados, si existe alguno, no incrementa significativamente la degradación del carvedilol en la composición.

49. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además uno o más antioxidantes que inhiben la formación de peróxido y/o inactivan cualquier peróxido presente.

50. Una composición de acuerdo a la reivindicación 49, en donde el antioxidante es betacaroteno, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, metabisulfito de potasio, metabisulfito de sodio, tocoferol, hemisuccinato tocoferol, TPGS u otros derivados de tocoferol.

51. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende carvedilol y una o más sustancias activas para uso humano o veterinario, una vitamina u otro suplemento nutricional, un desinfectante, un desodorante u otra sustancia para ser administrada continuamente en un ambiente acuoso.

52. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-25, 28-45, 47-51, en donde el carvedilol está presente en la composición en una concentración de desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 98% p/p tal como, por ejemplo, máximo aproximadamente 90% p/p, máximo aproximadamente 85% p/p, máximo aproximada-

ES 2 298 401 T3

mente 80% p/p, máximo aproximadamente 75% p/p, máximo aproximadamente 70% p/p, máximo aproximadamente 65% p/p o máximo aproximadamente 60% p/p.

53. Una composición de acuerdo a la reivindicación 7 o 40 en donde por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o el agente estabilizante tiene una solubilidad de por lo menos 1 mg/ml tal como, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 3 mg/ml, por lo menos aproximadamente 5 mg/ml, por lo menos aproximadamente 10 mg/ml, por lo menos aproximadamente 25 mg/ml o por lo menos aproximadamente 50 mg/ml en agua a temperatura ambiente.

54. Una composición de acuerdo a la reivindicación 7 o 40, en donde por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o el agente estabilizante, el cual tiene una solubilidad de máximo aproximadamente 3 mg/ml, tal como por ejemplo máximo aproximadamente 1 mg/ml, máximo aproximadamente 0.1 mg/ml, máximo aproximadamente 0.05 mg/ml tales como, por ejemplo, máximo aproximadamente 0.001 mg/ml en agua a temperatura ambiente.

55. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la forma de una composición de matriz.

56. Una composición de acuerdo a la reivindicación 55, en donde las superficies de matriz expuesta se erosionan a una tasa sustancialmente constante.

57. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 28-56, en donde en el medio acuoso en el cual la composición se va a utilizar, el recubrimiento no se desmenuza o erosiona completamente antes de que la matriz se haya erosionado completamente.

58. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 28-57, en donde el primer derivado de celulosa es un éter de celulosa el cual, cuando se calienta, es conformable por moldeo o extrusión, incluyendo moldeo por inyección, moldeo por soplado, o moldeo por compresión.

59. Una composición de acuerdo a la reivindicación 58 en la cual el éter de celulosa comprende por lo menos una etilcelulosa.

60. Una composición de acuerdo a la reivindicación 59 en la cual dicha etilcelulosa tienen un contenido de etoxil en el rango de 44.5-52.5%.

61. Una composición de acuerdo a la reivindicación 60 en la cual dicha etilcelulosa tiene un contenido de etoxil en el rango de 45-49.5%.

62. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 28-58 en la cual dicho primer derivado de celulosa se selecciona del grupo que consiste de acetato de celulosa, propionato de celulosa y nitrato de celulosa.

63. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 28-57 en la cual dicho segundo derivado de celulosa se selecciona del grupo que consiste de metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales de éstos, acetato ftalato de celulosa, celulosa microcristalina, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroximetilpropilcelulosa.

64. Una composición de acuerdo a la reivindicación 63 en la cual dicha sal de carboximetilcelulosa se selecciona del grupo que consiste de sales metal alcalino y sales de metal alcalino terreo.

65. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 28-64, en la cual dicho plastificador se selecciona del grupo que consiste de ésteres de fosfato, ésteres de ftalato; amidas; grasas minerales; ácidos grasos y ésteres de éstos con polietilén glicol, glicerina o azúcares; alcoholes grasos y éteres de éstos con polietilén glicol, glicerina o azúcares; aceites vegetales y aceites vegetales hidrogenados, nitrobenzén, disulfuro de carbono, β -naftil salicilato, ftalil glicolato, diocil ftalato, etc.

66. Una composición de acuerdo a la reivindicación 65 en la cual dichos alcoholes grasos se seleccionan del grupo que consiste de cetosteáril alcohol, cetil alcohol, estearil alcohol, oleil alcohol y miristil alcohol.

67. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 28-66 en la cual dicho plastificador es un tensoactivo no iónico.

68. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la dispersión sólida no contiene polietilén glicol 2000 monoestearato o polietilén glicol 400 monoestearato.

69. Una composición de acuerdo a la cualquiera de las reivindicaciones 28-68, en donde la composición está recubierta con un recubrimiento que comprende

a) un tercer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticas y que es sustancialmente insoluble en el medio acuosos en la cual se va a utilizar la composición,

y por lo menos uno de

b) un cuarto derivado de celulosa que es soluble o dispersable en agua,

c) un segundo plastificador, y

d) un segundo relleno.

70. Una composición de acuerdo a la reivindicación 69, en donde dichos terceros derivados son de un tipo como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 58-62.

71. Una composición de acuerdo a la reivindicación 69, en donde dicho cuarto derivado de celulosa es de un tipo definido en cualquiera de las reivindicaciones 63 o 64.

72. Una composición de acuerdo a la reivindicación 69, en donde dicho segundo plastificador es de un tipo definido en cualquiera de las reivindicaciones 65-67.

73. Una composición de acuerdo a la reivindicación 69, en donde dicho relleno es un relleno, un diluyente, un ligador, un lubricante o un desintegrante, un antioxidante soluble en agua, un antioxidante soluble en lípido y/o un preservativo.

74. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 43, 45-73, en donde el polietilén glicol y/o el óxido de polietileno tienen un peso molecular de por lo menos 100.000 daltons y como máximo 400.000 daltons.

75. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende PEO 200.000 y ácido fosfórico y/o cítrico y/o succínico como agente estabilizante.

76. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la liberación del carvedilol de la composición es de orden cero y aproximadamente 50% p/p del carvedilol se libera de la composición a las 5-6 horas desde el inicio de la liberación medido mediante la prueba de disolución descrita aquí.

77. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-75, en donde la liberación del carvedilol proveniente de la composición es de orden cero y aproximadamente 50% p/p del carvedilol se libera de la composición a las 4-5 horas desde el inicio de la liberación medida por la prueba de disolución descrita aquí.

78. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-75, en donde la liberación del carvedilol proveniente de la composición es de orden cero y aproximadamente 50% p/p del carvedilol se libera de la composición a las 3-4 horas desde el inicio de la liberación medido mediante la prueba de disolución descrita aquí.

79. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-75, en donde la liberación del carvedilol proveniente de la composición es de orden cero y aproximadamente 50% p/p del carvedilol se libera de la composición a las 2-3 horas desde el inicio de la liberación medida mediante la prueba de disolución descrita aquí.

80. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la liberación del carvedilol proveniente de la composición se retrasa sustancialmente durante 0.25 a 4 horas, por ejemplo, durante 0.5 a 3 horas, tal como desde 1 a 2 horas antes de que la liberación de orden cero inicie medida mediante la prueba de disolución descrita aquí.

81. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual luego de administración a un humano cumple por lo menos uno de los siguientes criterios:

i) tiene un AUC (0-36 h) entre 285 y 421 h*ng/ml,

ii) tiene un AUC relativo comparado con la composición de liberación inmediata entre 70 y 97%,

iii) tiene un C_{max} entre 26.7 y 41.4 ng/ml,

iv) tiene un C (12 h) entre 7.1 y 11.8 ng/ml,

v) tiene un C (24 h) entre 2.9 y 5.0 ng/ml, y

vi) tiene un t_{max} entre 3 y 4 horas.

82. Un método para preparar una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-81, el método comprende moldear por inyección de una mezcla fundida o semi sólida de los componentes individuales que conforman la composición en una forma adecuada, aplicación de un recubrimiento por medio de moldear por inyección y enfriar la composición recubierta así preparada para solicitar la composición.

ES 2 298 401 T3

83. Un método de acuerdo a la reivindicación 82, en donde el método es sustancialmente un proceso continuo único.

5 84. Un método de acuerdo a la reivindicación 82, en donde el enfriamiento se desarrolla bajo condiciones controladas a una temperatura desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C tal como, por ejemplo desde aproximadamente 5°C a aproximadamente 18°C, desde aproximadamente 10°C a aproximadamente 16°C tal como, por ejemplo aproximadamente 10°C, aproximadamente 12°C, aproximadamente 14°C, aproximadamente 15°C o aproximadamente 16°C.

10 85. Un método de acuerdo a la reivindicación 82 que comprende una etapa de calentar aunque el polímero y la sustancia activa está en contacto físico una con la otra.

15 86. Un empaque que comprende una selección de composiciones farmacéuticas de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-81, la selección comprende composiciones que tiene diferentes contenidos de carvedilol.

87. Un empaque de acuerdo a la reivindicación 86, en donde la selección comprende composiciones en donde la diferencia en el contenido de carvedilol es de 2 veces o más tales como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16 veces.

20 88. Un empaque de acuerdo a la reivindicación 86, en donde la selección comprende composiciones que tiene contenido seleccionado de 3.125, 6.25, 12.5, 25, 37.5, y 50 mg de carvedilol.

25 89. Un empaque de acuerdo a la reivindicación 86, en donde la selección comprende por lo menos dos composiciones tales como 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 composiciones.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 298 401 T3

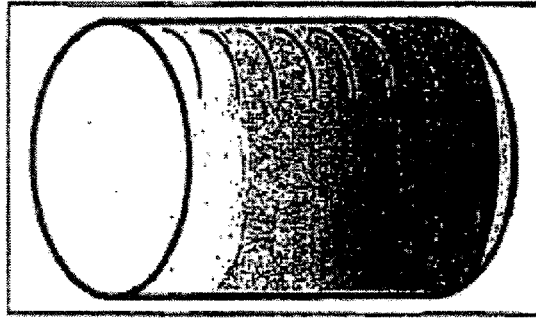


Fig. 1

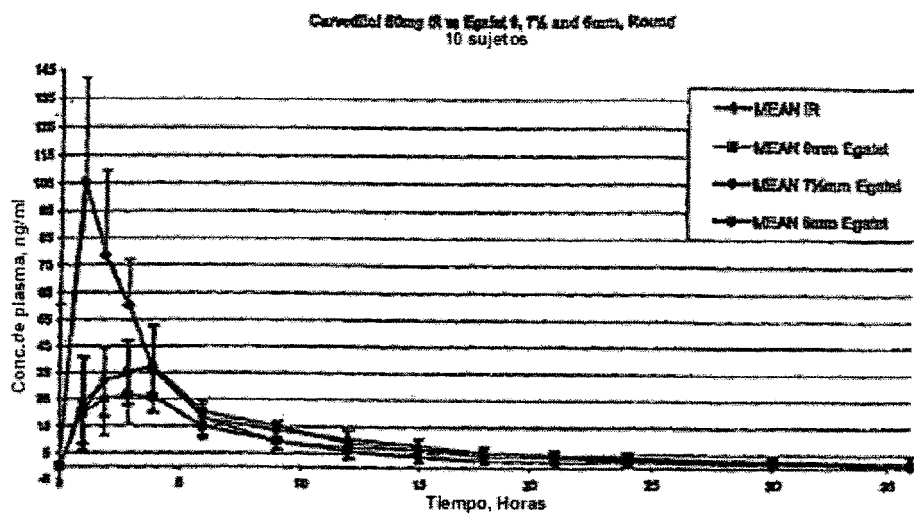


Fig. 2

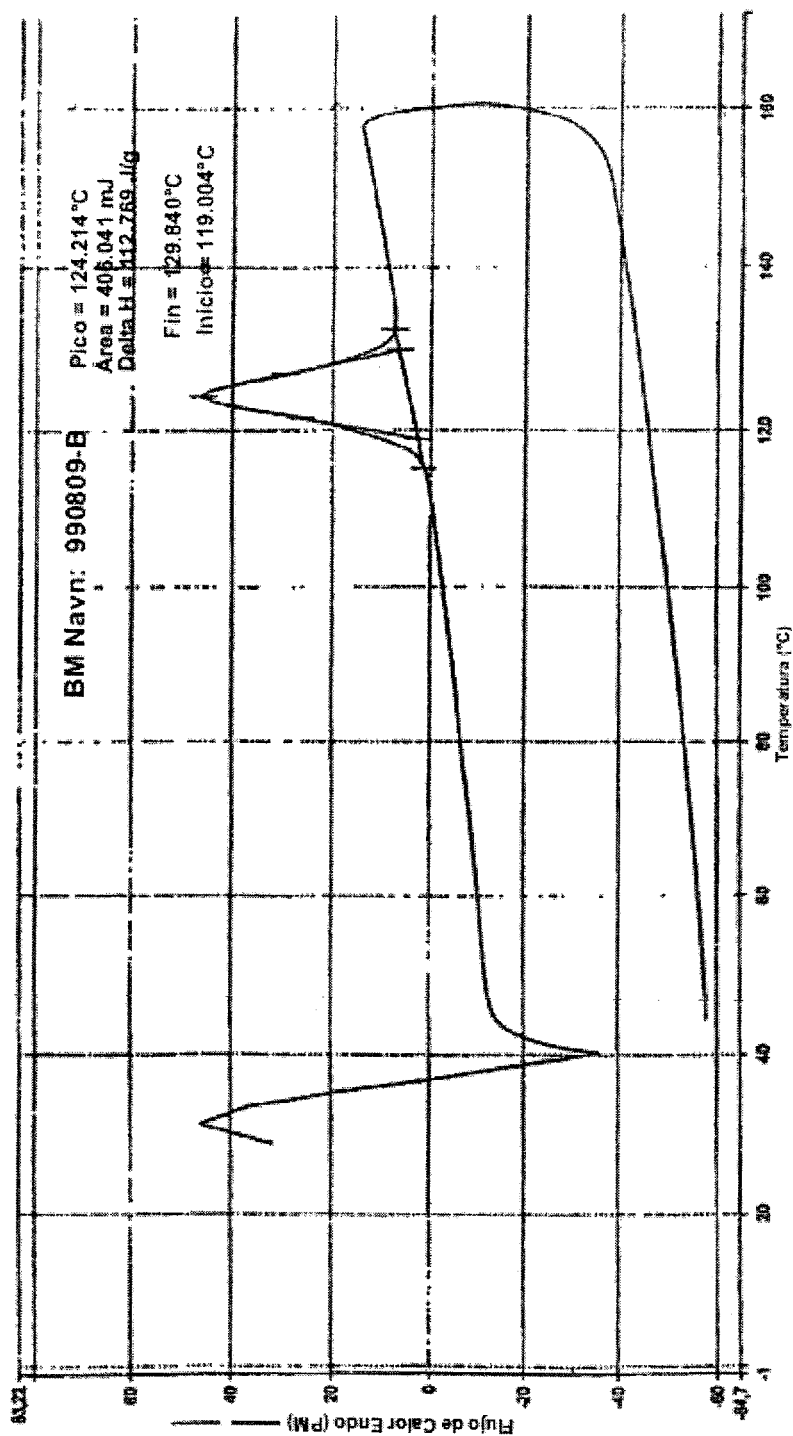


Fig. 3

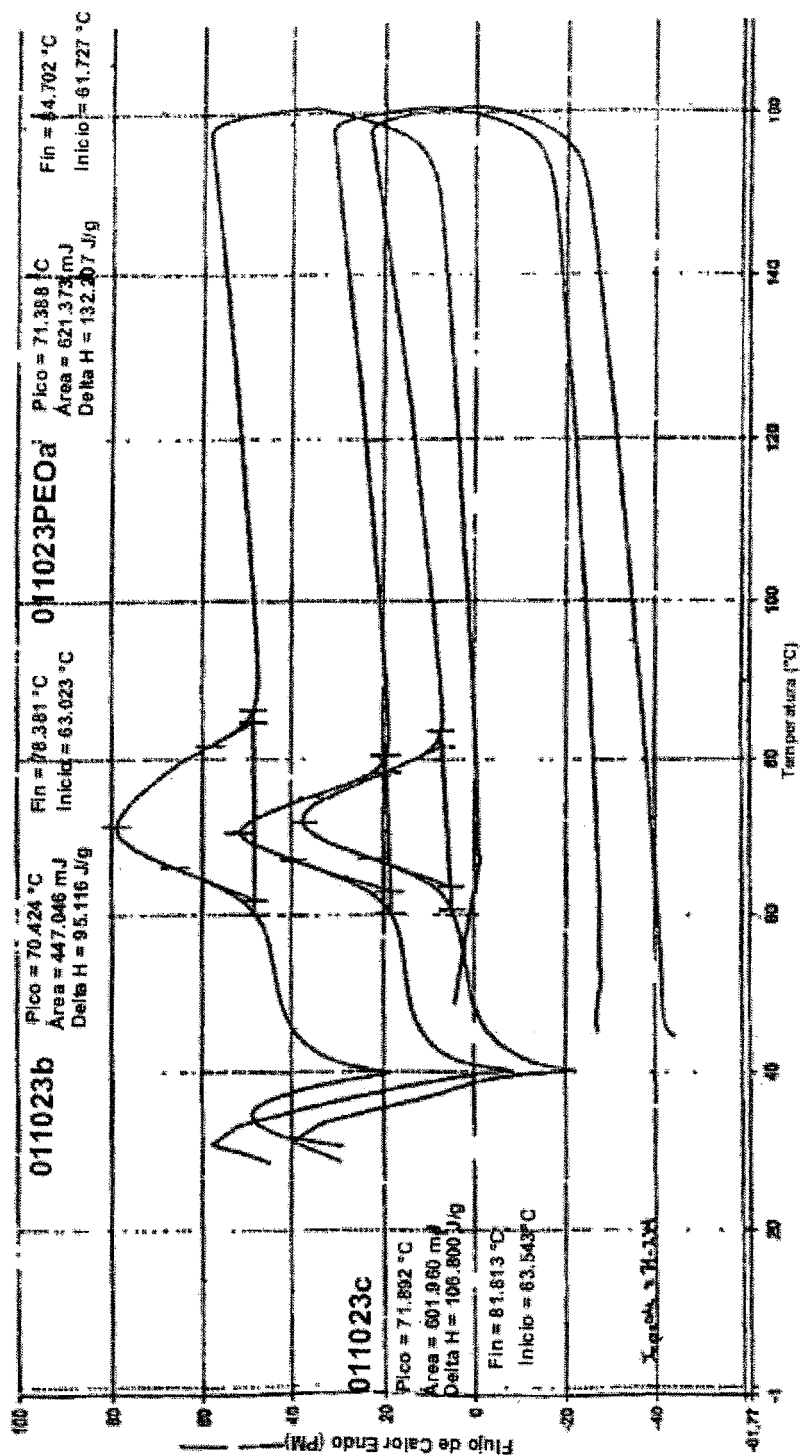


Fig. 4

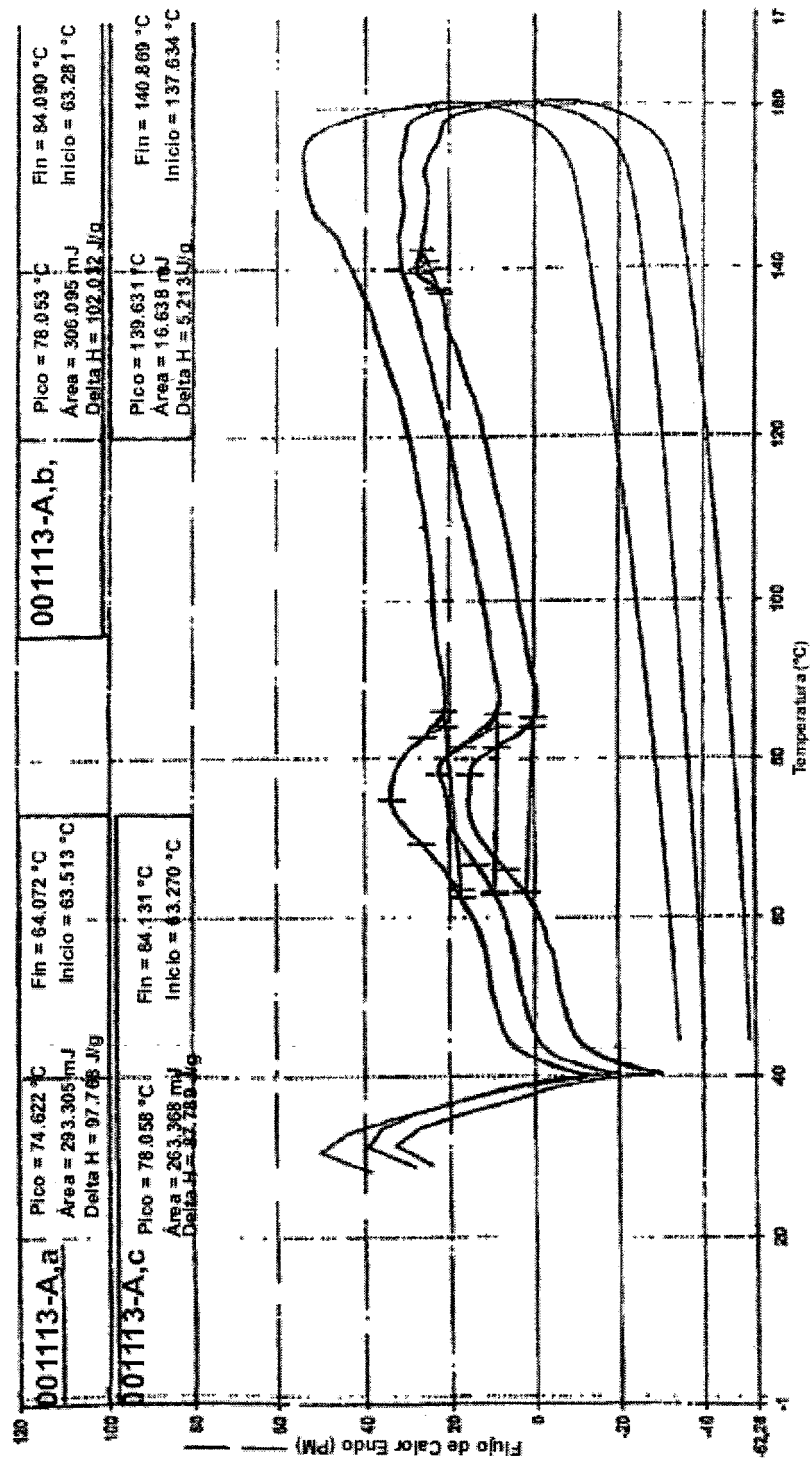


Fig. 5

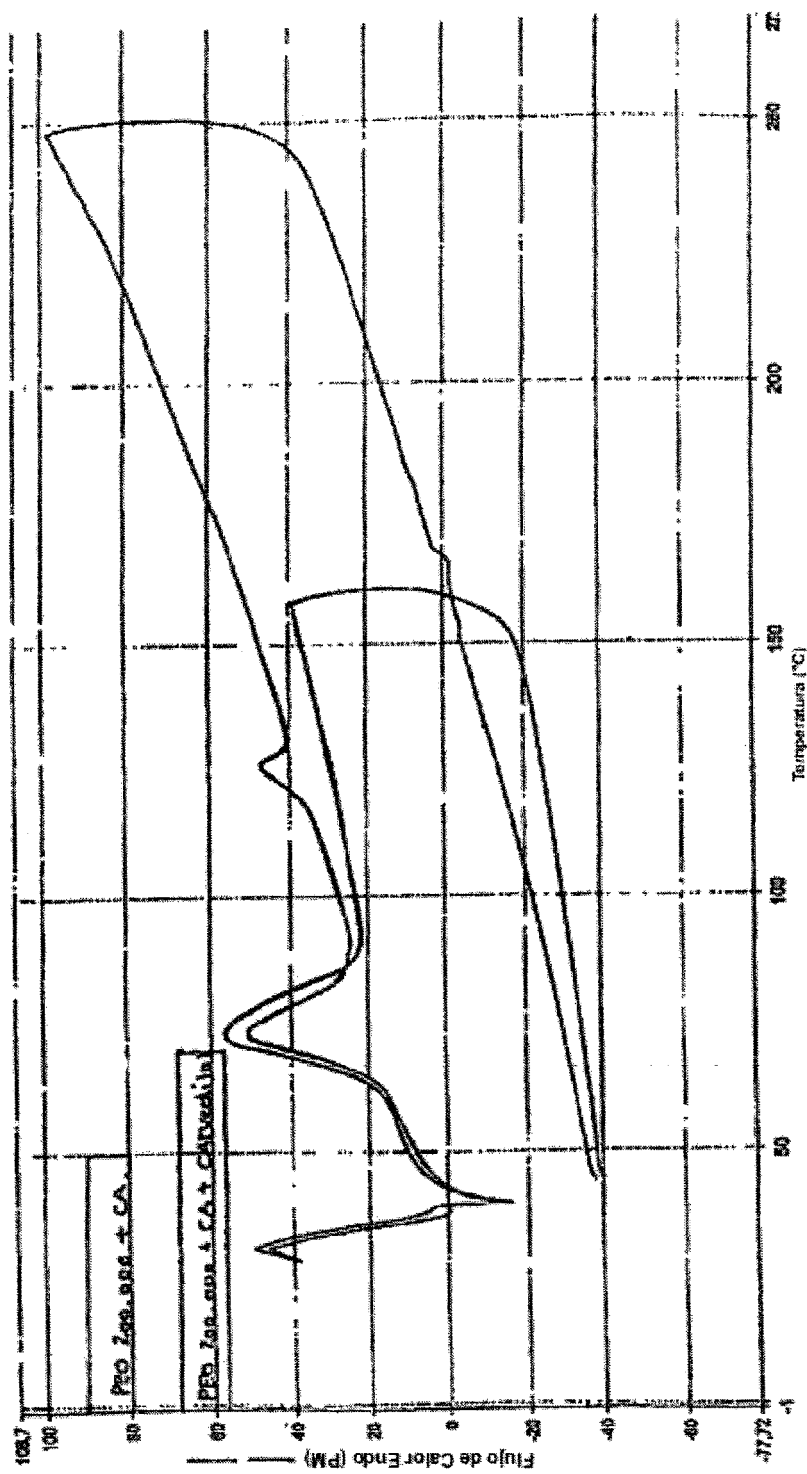


Fig. 6

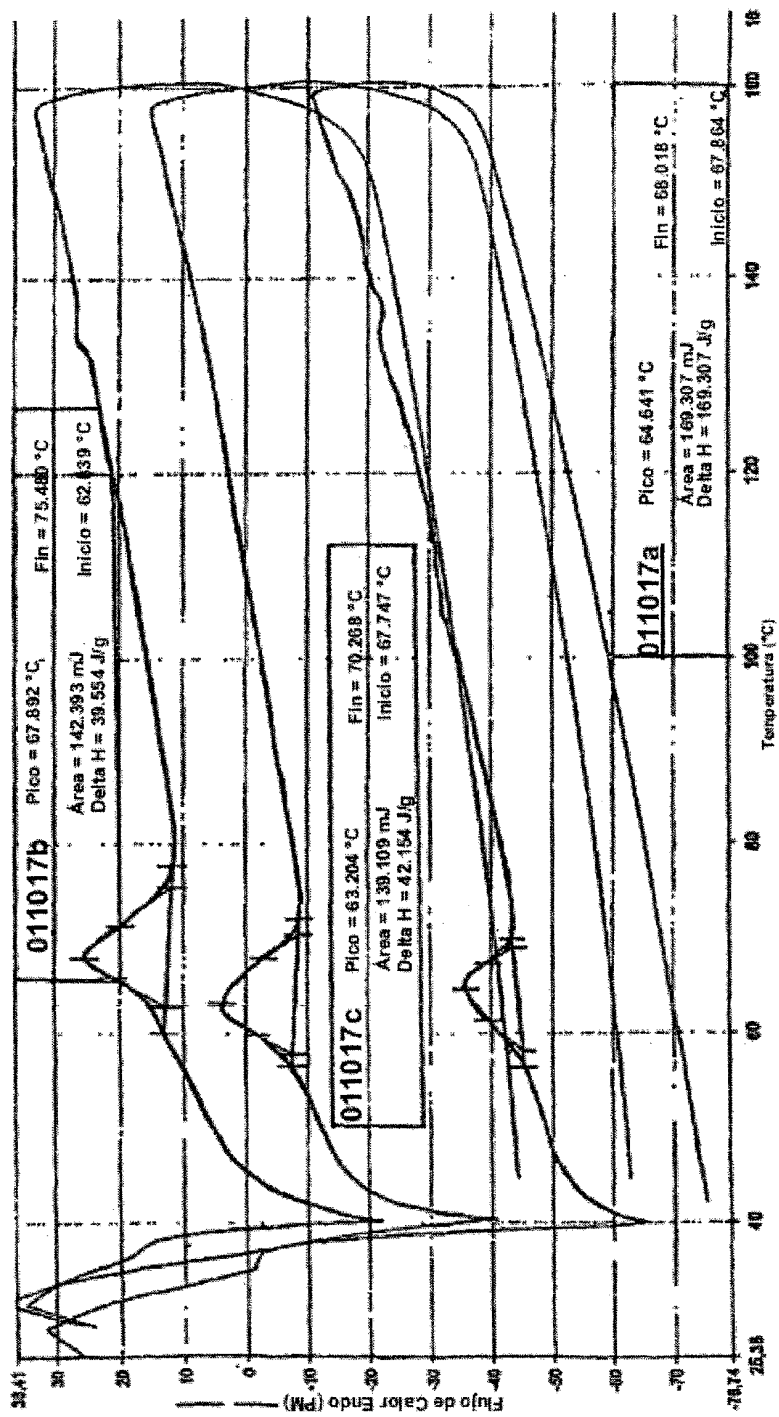


Fig. 7

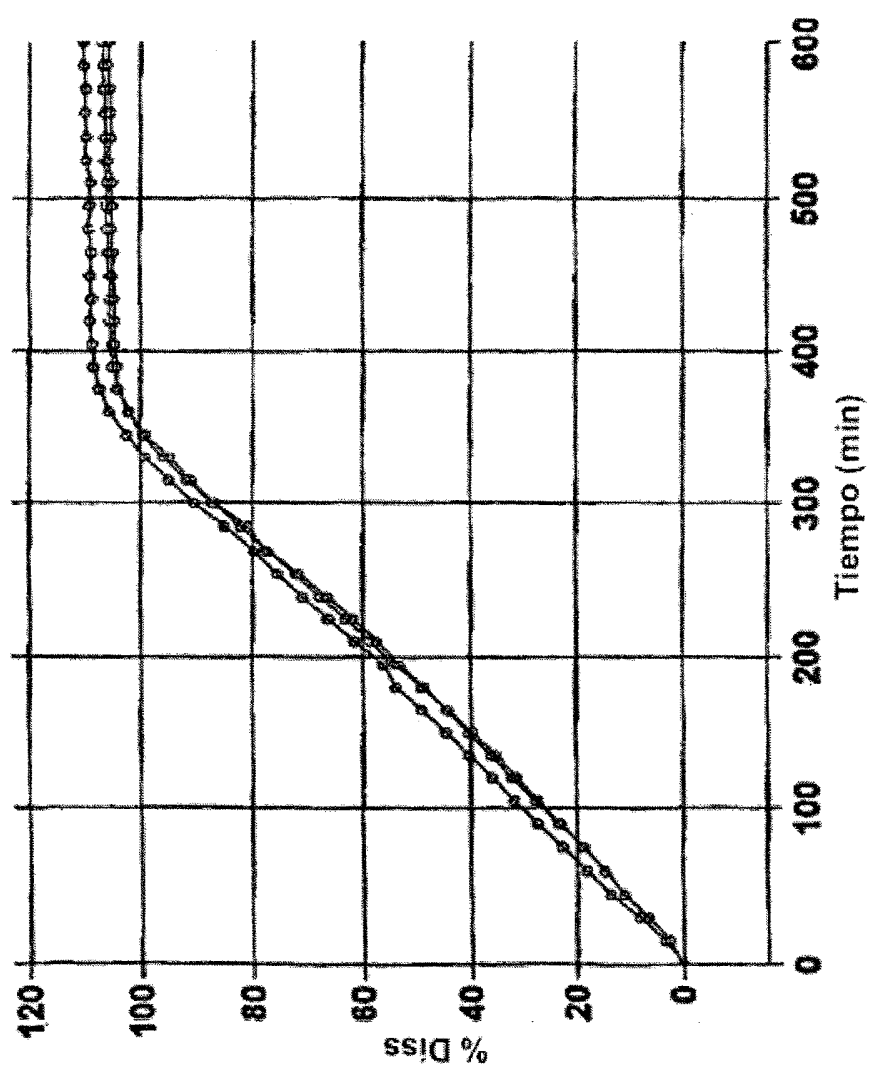


Fig. 8

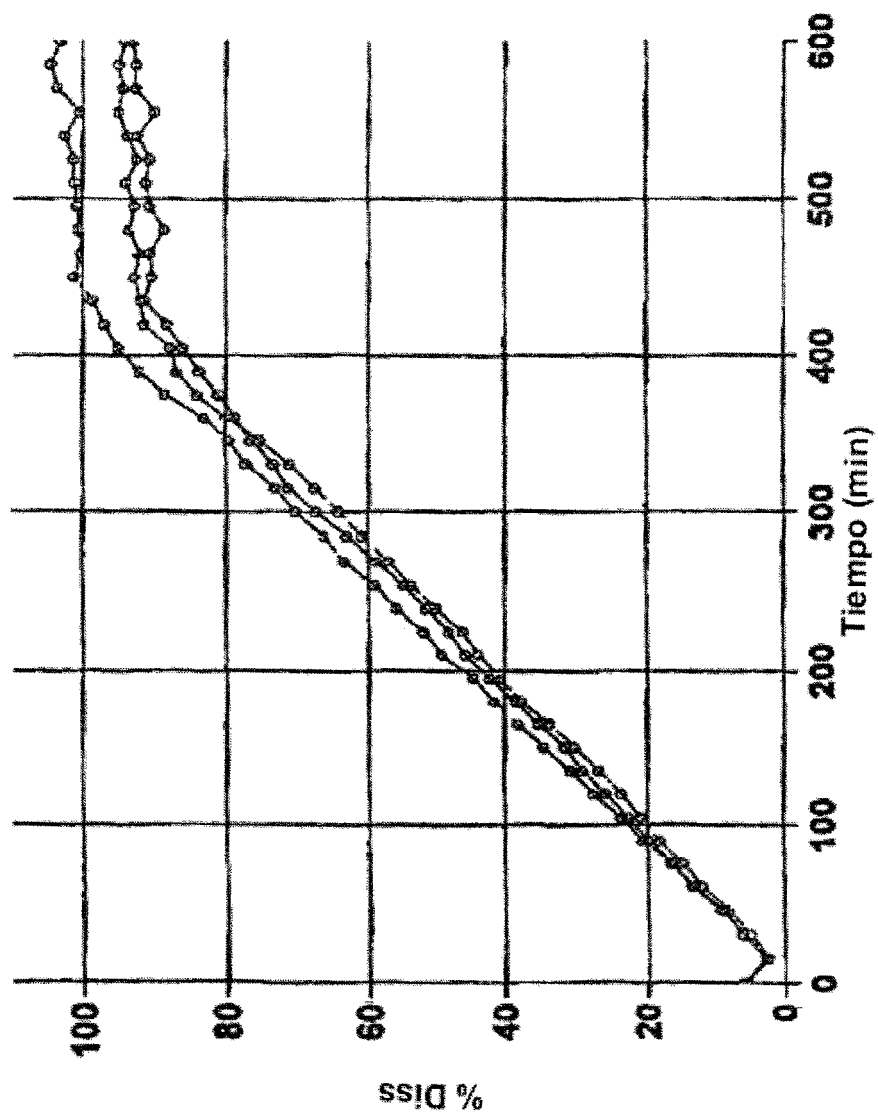


Fig. 9

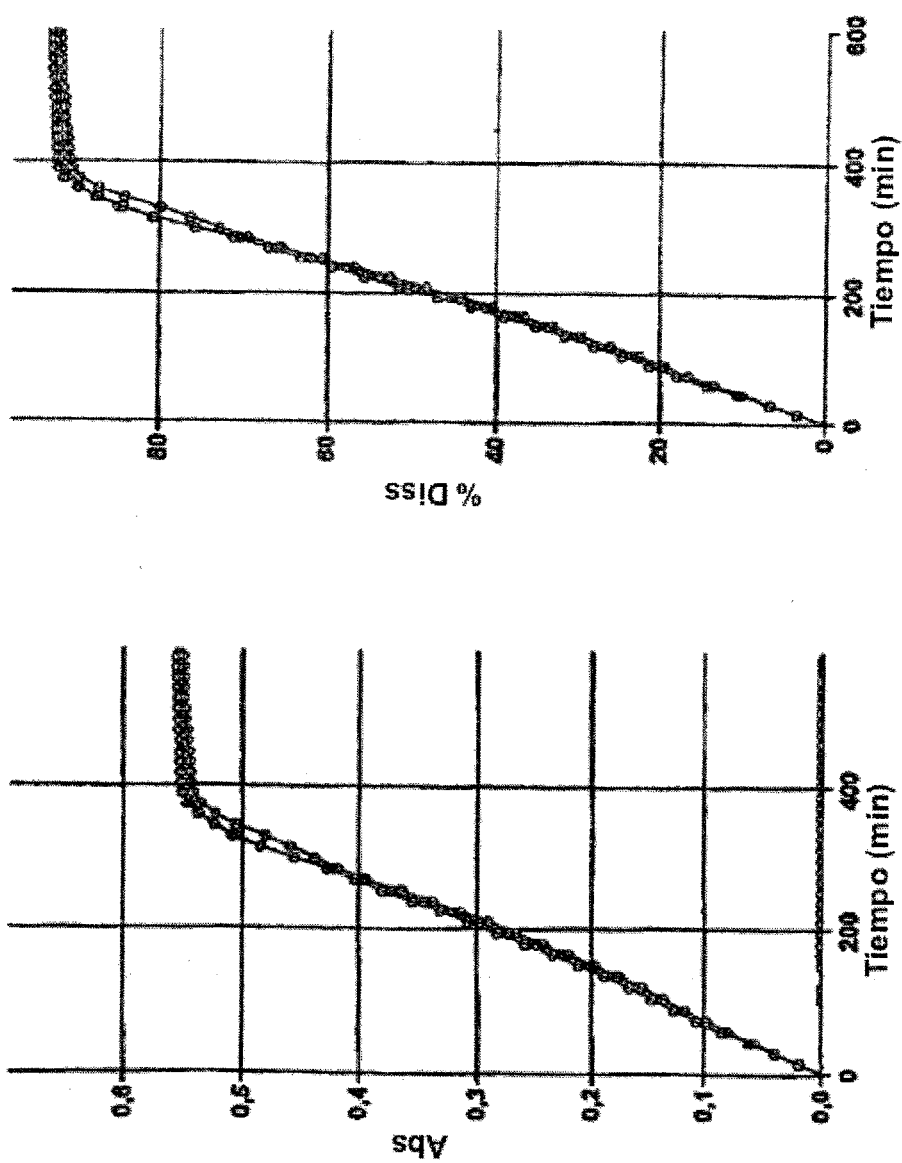


Fig. 10