



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 157**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07851880 .0**
96 Fecha de presentación : **04.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2101743**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **Excipiente de liberación modificada y su uso.**

30 Prioridad: **15.12.2006 US 874945 P**
15.12.2006 EP 06126206

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.11.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.11.2010

73 Titular/es: **Campina Nederland Holding B.V.**
Hogeweg 9
5301 LB Zaltbommel, NL

72 Inventor/es: **Langridge, John Richard;**
Van Gessel, Alexander Wilhelmus y
Cao, Linqiu

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

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

Excipiente de liberación modificada y su uso.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a una composición de excipiente adecuada en formulación de un comprimido de liberación lenta o extendida con una sustancia activa. La invención también se refiere sustancialmente a un SSG no reticulado para el uso en tal composición de excipiente.

10 **Antecedentes de la invención**

Los polisacáridos y sus derivados son muy usados en formulaciones farmacéuticas y, en diferentes casos, desempeñan un papel fundamental a la hora de determinar el nivel de liberación a partir de la dosificación unitaria. Esto se desea en los casos en los que las sustancias activas sólo muestran un margen pequeño de absorción en el tracto gastrointestinal o en los casos en los que una composición farmacéutica se ha de liberar en el cuerpo a una velocidad constante en una escala de tiempo deseado. Rahmouni *et al.* "Characterization of binary mixtures consisting of cross-linked high amylose starch and hydroxypropylmethyl cellulose used in the preparation of controlled release tablets" (Caracterización de mezclas binarias consistiendo en almidón de amilosa alta reticulada y celulosa de hidroxipropilmetil usadas en la preparación de comprimidos de liberación controlada) Pharm. Dev. Technol. 4 (2003), págs. 335-348 menciona que el almidón de amilosa reticulado nativo alto ha atraído mucha atención como excipiente de liberación controlada para la preparación de formas de dosificación sólidas. Esto se atribuye a las propiedades de hinchamiento y gelificación de la matriz del almidón reticulado controlando la velocidad de difusión de los fármacos. El mismo artículo también describe que la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es un polímero hidrolítico muy usado para la preparación de comprimidos de liberación controlada. Precisamente por eso, Rahmouni *et al.* evalúa el efecto de una mezcla binaria de HPMC y almidón reticulado en las propiedades de los comprimidos y la cinética de liberación de fármacos de diferentes solubilidades. Los resultados del estudio son diversos, pero en cuanto al nivel de liberación se descubrió que la incorporación de un 10% de HPMC reduce la velocidad de liberación de fármacos poco y moderadamente hidrosolubles, mientras que la velocidad de liberación de fármacos altamente hidrosolubles fue rápida tanto en presencia como en ausencia de HPMC. EP-A-1.382.331 expone de una fórmula farmacéutica diseñada para la liberación controlada de sustancias activas, donde el comprimido consiste en múltiples estratos, es decir un estrato que consiste en polímeros hidrofílicos erosionables y/o gelificables y/o hinchables y un estrato que contiene la sustancia activa que se va a administrar. El primer estrato actúa como una barrera para controlar la liberación del medicamento, y puede incluir HPMC o carboximetilcelulosa, entre otras diferentes sustancias poliméricas. Para llegar a un estrato hinchable EP-A-1.382.331 ejemplifica el uso de AcDiSol (FMC. Corp. Filadelfia, EEUU) y Explotab® (Mendel, Carmel, NY, EEUU), los cuales están disponibles en el mercado como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (o croscarmelosa sódica) y almidón de carboximetilo de sodio reticulado (o glicolato de almidón de sodio) respectivamente teniendo un potencial de hinchamiento moderado. WO-A-02/00204 y WO-A-02/070021 proporcionan formas de dosificación orales para administrar agentes antineoplásticos, donde la gelificación de la composición vehículo para la retención gástrica retiene el fármaco antineoplástico en el estómago del paciente. Se puede usar un superdesintegrante tal como sodio de carboximetilcelulosa reticulado, glicolato de almidón de sodio o pirolidona de polivinilo reticulada. Nuevamente, el SSG es reticulado, dado que se sugiere para usar Primojel® o Explotab®. US 6.500.459 describe una composición farmacéutica para la introducción controlada y la liberación mantenida de una sustancia activa, dicha composición comprendiendo un portador hidrofílico y un intensificador de difusión hidrodinámica. Según sus ejemplos, una mezcla de HPMC y Explotab® SSG puede ser utilizada. WO-A-2004/066981 se refiere a una composición farmacéutica de liberación oral controlada que comprende metaxalona. Puede comprender glicolato de almidón de sodio como está comercialmente disponible como Explotab® y Primojel®. WO-A-2004/006904 expone formas de dosificación orales de liberación controlada conteniendo acetaminofén. Se da una lista de desintegrantes, entre los cuales está Primojel® SSG. Aunque algunas de las publicaciones anteriores no mencionan explícitamente que el SSG sea altamente reticulado, el uso sugerido de Primojel® o Explotab® implica inevitablemente que el SSG es altamente reticulado de manera que es muy valorado en la técnica. Tanto Primojel® como Explotab® se usan como una referencia en los ejemplos acompañados, apoyando la invención. WO-A-97/46592 enseña el uso de un almidón de carboximetilo sustancialmente no reticulado como un agente auxiliar para retardar la liberación de fármacos. Aunque se toman medidas para prevenir la reticulación durante la eterificación de almidón nativo y el secado posterior, el almidón de carboximetilo de WO-A-97/46592 no obstante implica una reticulación en un grado razonable, debido a una esterificación intermolecular entre las fracciones del carboxilo de sustituyentes del carboximetilo y las restante fracciones de hidróxilo del almidón de carboximetilo. WO-A-97/46592 no menciona el nivel real de reticulación. Además, la publicación internacional no dice nada sobre las propiedades de liberación lenta del almidón de carboximetilo en combinación con otros excipientes. Fuera del ámbito de los fármacos de liberación lenta en forma de comprimidos, el almidón de carboximetilo reticulado es muy conocido por su eficiencia destacable en la desintegración del comprimido y la disolución mejorada del comprimido, y frecuentemente se incorpora en formulaciones de comprimidos donde la absorción acelerada de agua es necesaria para desintegrar el comprimido lo más rápido posible; la función de este tipo de almidón de carboximetilo reticulado no es retardar la liberación de medicamento.

No obstante, ni los excipientes de liberación proporcionada controlada HPMC ni el almidón de carboximetilo, hasta cierto punto reticulado, ni la combinación de HPMC y almidón de carboximetilo reticulado dan una lenta liberación del fármaco satisfactoria. De ahí que haya una necesidad continua en la técnica de seguir mejorando las propiedades de la liberación lenta de fármacos en forma de comprimidos a través de la elección de excipiente(s).

Resumen de la invención

Un objetivo de la invención es proporcionar un excipiente para el control de la velocidad que habilite un mejor control sobre la liberación de la sustancia activa de comprimidos en comparación con los excipientes de control de velocidad individuales convencionales, y sin de lo contrario comprometer las propiedades del comprimido. Es especialmente un objetivo el proporcionar un excipiente para la liberación lenta o extendida. Se ha descubierto ahora que una combinación de almidón de carboximetilo y un éter de celulosa hidrofílico no iónico tiene un efecto sinérgico en los índices de la liberación de la sustancia activa, con la condición de que el almidón de carboximetilo sea sustancialmente no reticulado. El efecto sorprendente se resalta en los ejemplos que acompañan mediante mediciones de sedimentación, las cuales demuestran estar directamente vinculadas con la velocidad de liberación de la sustancia activa en un sistema acuoso. Aunque no se desee limitarse a ninguna teoría, corresponde a la creencia del inventor que la interacción del éter de celulosa con el almidón de carboximetilo sustancialmente no reticulado conlleva a la formación de una estructura matricial de control de la velocidad de disolución más fuerte la cual se puede obtener usando los componentes individuales. La matriz de control de la velocidad de disolución se comporta de la siguiente manera. En primer lugar, agua o fluido gastrointestinal hidrata los polímeros en la superficie del comprimido y los polímeros hidratados forman un estrato externo alrededor del comprimido viscoso y gelificado. Este estrato no sólo contiene los polímeros sino también todos los demás componentes de la formulación incluyendo la sustancia activa. Este estrato externo cumple dos funciones: en primer lugar reduce la velocidad de ingreso del agua en el centro del comprimido, y en segundo lugar controla el nivel en el cual se dispersan las sustancias activas a partir del estrato y hacia el líquido de alrededor. El estrato externo gelificado se disuelve o erosiona lentamente, pero constantemente se forma un nuevo estrato hidratado y gelificado más internamente en el comprimido. El efecto global es que el comprimido se disuelve lentamente a la vez que el estrato hidratado y gelificado se desplaza hacia el centro del comprimido, y los estratos externos se disuelven. Por lo tanto, mejorar la velocidad de disolución del comprimido implica la modulación de la resistencia del gel seleccionando excipientes gelificantes apropiados. En la invención es esencial que el almidón de carboximetilo sea sustancialmente no reticulado. Se ha descubierto que las propiedades de liberación lenta se deterioran con un grado en aumento de reticulación, puesto que un alto grado de reticulación en el almidón de carboximetilo promueve la rápida disolución del gel real en vez de la liberación controlada lenta.

Descripción de la invención

Por lo tanto, la invención se refiere a una composición de excipiente de control de la velocidad conteniendo un almidón de carboximetilo sustancialmente no reticulado y un éter de celulosa no iónico hidrofílico. La composición permite la liberación lenta o extendida de la sustancia activa contenida en la formulación del comprimido. Aunque el término "sustancia activa" se entienda predominantemente por comprender fármacos en sentido farmacéutico, también abarca ingredientes nutritivos como vitaminas, minerales, proteínas, péptidos, enzimas, microorganismos, saborizantes, etc.

Éter de celulosa no-iónico hidrofílico

En un principio, el éter de celulosa en la composición excipiente puede estar en cualquier forma, siempre que sea hidrofílico y satisfaga los criterios establecidos abajo. En general, el éter de celulosa se selecciona a partir de celulosas de alquilo, celulosas de hidroxialquilo y celulosas de alquilo de hidroxialquilo. Los éteres de celulosa pueden contener alguna otra sustitución por otros grupos no iónicos, tales como grupos acilo de ésteres por ejemplo sustituyentes de acetato y propionato. Ejemplos de éteres de celulosa adecuados son metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), celulosa de hidroxietilo (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC), hidroxipropilo etilcelulosa (HPEC), etilhidroxietil celulosa (EHEC), metilcelulosa de hidroxietilo (HEMC), y similares. Más preferiblemente, el éter de celulosa es uno de los catalogados en la Farmacopea nacional o multinacional más importante, tal como MC, HEC, CMC o HPMC. Por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa aparece en la Farmacopea europea, la Farmacopea de los Estados Unidos y la Farmacopea japonesa. La naturaleza y cantidad de grupos sustituyentes fijados al anillo de anhidroglucosa del éter de celulosa son factores que influyen en propiedades tales como la solubilidad orgánica y la temperatura de gelificación térmica de soluciones acuosas conteniendo el éter de celulosa. Está dentro del ámbito del conocimiento de expertos el determinar el grado real de sustitución y el peso molecular del éter de la celulosa seleccionada adecuado para la solicitud de la liberación controlada. La viscosidad del éter de celulosa también afecta a la textura y a la resistencia del gel. Es generalmente aceptado que la disolución de fármacos a partir de comprimidos es más lenta para celulósicos con mayor peso molecular. Normalmente, la resistencia del gel se puede estabilizar a pesos moleculares mayores que aproximadamente 150.000. El peso molecular del éter de celulosa está preferiblemente en el rango de entre 4.000-100.000. No obstante, para fármacos con una solubilidad en agua relativamente baja, se pueden utilizar combinaciones de éteres de celulosa incluyendo los que tienen grados de viscosidad inferiores. En la forma de realización más preferida, el éter de celulosa es HPMC, típicamente el polímero de elección para un portador de control de velocidad en sistemas de matriz hidrofílicos existentes para la liberación extendida de sustancias activas. Su popularidad se puede atribuir a su seguridad, disponibilidad, adaptabilidad general y sus características fisicoquímicas/mecánicas. Además, se cree en la técnica que el HPMC estimula la formación de gel la cual es mucho más fuerte y compacto en comparación con otros celulósicos. También pueden usarse mezclas de HPMC con otros éteres de celulosa, por ejemplo en una proporción de peso de 99:1 a 1:1. No obstante, se prefiere que el HPMC sea el éter de celulosa predominante en la mezcla. HPMC es un polímero de celulosa lineal comprendiendo anillos de anhidroglucosa eterificados, preparados mediante el tratamiento de fibras celulósicas con solución cáustica, que a su vez se trata con clorometano y óxido de propileno. En la técnica, el HPMC está considerado como un polímero amfifílico, cuyas

propiedades de solución se definen por el número medio de sustituyentes de metoxilo e hidroxipropilo por unidad de glucosa. En el campo, se utilizan DS y MS para expresar el promedio de sustituyentes de metoxil e hidroxipropilo. DS es una medida de las propiedades hidrofóbicas, mientras que MS es una medida de la hidrofiliidad del polímero. En un principio la invención no está limitada a una fuente de HPMC particular. Un candidato a HPMC adecuado se caracteriza por un DS de aproximadamente 0.1-0.5 y un MS de aproximadamente 1.0-3.0, estando caracterizado de esta manera por una naturaleza predominantemente hidrofílica. Se prefiere que la sustitución molar total sea de al menos 1.0, preferiblemente de al menos 2.0, de la forma más preferible de al menos 2.5. De forma alternativa, en términos de porcentajes de peso, se prefiere que el HPMC de la invención contenga un 15-35% en peso de grupos metoxi y un 2-15% en peso de unidades de hidroxipropilo. El HPMC se puede utilizar como celulósico sustituido de liberación controlada comercialmente disponible, por ejemplo como Metocel E, F ó K de Dow Chemicals. Se obtienen buenos resultados por ejemplo para HPMC K 15 ó HPMC-HM 15000 PA2208 como se encuentra comercialmente disponible a través de Wolff Cellulosics, Alemania).

Almidón de carboximetilo no reticulado

El término “almidón de carboximetilo” está considerado como un sinónimo de los términos “éter de almidón” y “glicolato de almidón”. En toda la descripción y en las reivindicaciones, junto con su contra-ión de sodio asociado, está convenientemente abreviado como SSG. SSG se prepara típicamente a partir de almidón natural con monocloroacetato de sodio o ácido monocloroacético en alcohol bajo condiciones alcalinas. Buenos ejemplos de SSGs reticulados son Primojel[®], comercialmente disponible con DMV Internacional (Veghel, Países Bajos), y Explotab[®] (Mendel, Carmel, NY, EEUU/JRS Pharma, Alemania). No obstante, a diferencia de los anteriormente mencionados SSGs en el mercado de hoy, el almidón de carboximetilo de sodio o glicolato de almidón de sodio usado en la presente invención es sustancialmente no reticulado y tiene un grado de sustitución (SSG-DS) preferiblemente en el rango de 0.1-0.5. En una forma de realización el SSG-DS es de preferiblemente entre 0.22 y 0.32, ya que estos valores son conforme a los estándares de la Farmacopea. En los ejemplos acompañantes 4 y 5 (tabla 3 y 4) se muestra que Primojel[®] y Explotab[®] no son adecuados para este propósito. No obstante, se ha observado que los mejores resultados en términos de sinergia se han obtenido en casos donde el SSG-DS es alto. Por lo tanto, en una forma de realización preferida el almidón del carboximetilo tiene un SSG-DS de 0.28-0.4. En teoría, el SSG-DS puede ser de hecho aún más alto, pero surgen dificultades en el proceso de preparación, donde un alto SSG-DS conlleva a una mezcla reactiva con un grado muy alto de viscosidad por lo cual es difícil de preparar a niveles industriales. No obstante, el experto en la materia debería ser consciente de que esta limitación se puede superar optimizando las técnicas de reacción por ejemplo cambiando la temperatura de reacción, o la proporción de etanol/agua y volumen en la mezcla reactiva. A diferencia del éter de celulosa aplicado en la presente invención, el SSG es un polímero cargado. Además, el SSG es completamente hidrofílico por naturaleza. No obstante, ya que el SSG se puede sintetizar en un solvente orgánico miscible con agua, tal como etanol, metanol e isopropanol, la superficie del SSG puede contener algunas fracciones hidrofóbicas estructurales, debido al plegado tridimensional de las moléculas. Por lo tanto, la interacción entre el éter de celulosa y el SSG no puede limitarse a la unión de hidrógeno, sino que también puede incluir interacciones hidrofóbicas. Especialmente cuando la mezcla seca de éter de celulosa/SSG se expone a un medio acuoso, la interacción hidrofóbica puede ser dominante. Los grupos hidrofóbicos expuestos en la superficie en SSG pueden proveer inicialmente a la interacción de las moléculas de éter de celulosa con SSGs de naturaleza más hidrofóbica, mientras que las interacciones hidrofílicas pueden hacerse gradualmente más dominantes a la vez que progresa la disolución de éter de celulosa y SSG. Como resultado, se pueden observar diferentes velocidades de disolución para mezclas formadas a partir de distintos SSGs, de la manera más probable relacionados con sus procesos de producción reales. No obstante, las mismas tendencias sinérgicas reaparecen en todos los SSGs evaluados, todos dentro de la gama deseada de la invención. Se ha observado que los mejores resultados se obtienen cuando la síntesis implica una mezcla de etanol/agua con una proporción de peso de entre 4:1 y 6:1. Como se ha mencionado antes, el SSG de la invención es sustancialmente no reticulado. Lamentablemente, en la práctica la cantidad real de reticulación en el SSG es difícil de determinar directamente. Por lo tanto, “sustancialmente no reticulado” se entiende por comprender SSG cuya vía de preparación implica una reticulación pequeña o ninguna reticulación. No obstante, se obtienen resultados óptimos con un pequeño grado de reticulación, en el contexto de la invención esto se considera comprendido en el término “sustancialmente no reticulado”. Un excelente método de prueba para evaluar la idoneidad de un SSG en el contexto de la invención es determinar su volumen de sedimentación, el cual está claramente relacionado a la velocidad de disolución de la sustancia activa a partir del comprimido. Los ejemplos acompañantes sirven como evidencia de ello. Un SSG sustancialmente no reticulado conforme a la presente invención se caracteriza por un volumen de sedimentación o volumen de gel alto: el volumen de sedimentación aumenta con un grado decreciente de reticulación. Si 0,25 g de SSG se disuelven o dispersan en 100 ml de agua desionizada a 25°C, su volumen de sedimentación después de 24 horas debería ser superior a 85 ml, preferiblemente superior a 90 ml. Por referencia, un SSG completamente no reticulado mostraría un volumen de sedimentación máximo de 100 ml, mientras que un SSG altamente reticulado, usado de forma convencional como un desintegrante, muestra un volumen de sedimentación de aproximadamente 9-15 ml. No obstante, puesto que los éteres de celulosa pueden interferir con los resultados de la prueba, la prueba anterior sólo se aplica al SSG “puro”, lo cual significa que el SSG no está contaminado por la presencia de un material del éter de celulosa. Esta prueba se referirá en lo sucesivo como la “primera prueba de volumen de sedimentación”. Para determinar la idoneidad de un almidón de carboximetilo en una mezcla con un éter de celulosa, tal como HPMC, la primera prueba del volumen de sedimentación se extiende mediante una etapa adicional de centrifugado: 0,25 g de la mezcla se toman como muestra y se disuelven o dispersan en 100 ml de agua desionizada. Después de 24 horas de sedimentación a 25°C, la muestra se centrifuga a 6080 G a 25°C durante 15 minutos. El estrato superior (no gelificado) es decantado, el resto forma el volumen de la sedimentación o volumen de la gel. Un almidón de carboximetilo sustancialmente no- reticulado en una mezcla con un éter de la celulosa muestra un volumen de la sedimentación superior a 60 ml, preferiblemente

incluso más que 80 ml. Repitiendo la prueba precedente, con sólo un almidón de carboximetilo sustancialmente no reticulado muestra un valor de 100 ml. En los ejemplos se muestra que un almidón de carboximetilo reticulado y de este modo inadecuado daría un volumen de sedimentación de aproximadamente 50 ml como mucho, en un almidón de carboximetilo: proporción de éter de celulosa de 1:1. Más almidón de carboximetilo reduciría el volumen de sedimentación, mientras que sin almidón de carboximetilo (sólo éter de celulosa) daría un volumen de sedimentación de cero. Aunque un 100% de HPMC (en ausencia de SSG) también supondría un volumen de sedimentación de 100 ml según las condiciones de la prueba precedente, se puede distinguir fácilmente HPMC 100% puro de mezclas sinérgicas de HPMC/SSG según la invención, por ejemplo realizando un método de coloración tal como la prueba de Lugol. La preparación de SSG también implica una etapa de secado. No obstante, el secado se considera que implica una especie de deshidratación, lo cual frecuentemente provoca la formación de una reticulación física. También puede ocurrir una reticulación química entre grupos hidroxilo y carboxilo en el SSG, especialmente a un pH bajo. Para prevenir la formación de una reticulación descontrolada, hay que tener cuidado a la hora de controlar la etapa de secado. El experto en la materia debería saber que el mejor método de secado, que puede ser implementable en la producción, se puede determinar experimentalmente.

La fuente de almidón no se considerado un factor limitador. No obstante, se prefiere usar un almidón de carboximetilo de sodio preparado a partir de almidón de patata, ya que éste ha demostrado en el pasado ser más eficaz en la desintegración del comprimido que el SSG obtenido a partir de maíz, maíz céreo, trigo, arroz o almidón de tapioca. El almidón también puede estar pregelatinizado, ya que la retención de su estructura granular no es un requerimiento para su uso en formulaciones excipientes según algunas Monografías de la Pharmacopoeia. El peso molecular del almidón carboximetilado se determina por su fuente, pero se puede estimar entre 100.000-50.000.000. Preferiblemente el SSG ya no es cristalino, puesto que su preparación implica el uso de condiciones alcalinas fuertes, y su purificación implica la adición de agua y el secado flash, los cuales destruyen la cristalinidad de los granos del almidón en gran medida.

Mezcla sinérgica

Para llegar al efecto sinérgico del excipiente de la invención, el éter de celulosa y el almidón de carboximetilo se pueden combinar con la(s) sustancia(s) activa(s) en un comprimido de liberación lenta o extendida usando técnicas de comprimido conocidas en la técnica, tales como la compresión directa, tecnologías de granulación en seco y en húmedo, incluyendo, pero no limitándose a, procesos de cizallamiento lento, cizallamiento rápido y lecho fluidizado. La liberación de la sustancia activa no está influida por el método de producción de comprimidos que usa la mezcla de matriz hidrofílica de la invención; ni queda afectada por la naturaleza hidrofílica/hidrofóbica de la sustancia activa misma. El éter de celulosa, preferiblemente HPMC, y el SSG están presentes en el excipiente sinérgico en una proporción de peso de entre 9:1 y 1:3, preferiblemente en el rango de 7:1 a 1:2. Se obtienen mejores resultados para proporciones de peso inferiores a 4:1, de la forma más preferible inferiores a 3:1, en particular inferiores a 2:1, en particular de 1:1 o menos. Se prefiere que la mezcla de éter de celulosa y SSG sea homogénea, por ejemplo se consiga mezclando. Ésta permite la interacción completa entre los excipientes combinados una vez que entra en contacto con agua. La invención también se refiere a un comprimido de liberación lenta o extendida que contiene las proporciones de excipientes descritas anteriormente y una o más sustancias activas. La composición de comprimidos contiene preferiblemente la combinación de excipientes en una cantidad de un 10-60% en peso, más preferiblemente de al menos un 20% en peso, en base al peso total del comprimido. La composición en comprimidos contiene preferiblemente un 30-50% en peso de combinación del excipiente. Se ha observado que un porcentaje alto de la mezcla polimérica, especialmente en combinación con un proporción de peso de HPMC:SSG en el rango de 2:1-1:2, es preferible para un perfil largo de liberación lenta o extendida. Aquí se observa que el perfil de liberación de fármaco en una mezcla de SSG/HPMC dentro de los rangos mencionados es más sensible a cambios en la concentración de HPMC que para el HPMC sólo. No obstante, se recomienda que la proporción real a incluir en cada formulación individual se determine experimentalmente.

La invención además se refiere al uso de la combinación anteriormente mencionada de éter de celulosa, en particular de HPMC, y SSG en formulaciones de liberación controlada. Mientras que el foco está sobre la liberación de agentes farmacéuticos, tanto hidrofílicos como hidrofóbicos, la combinación de la invención también se puede aplicar en la liberación controlada de ingredientes nutritivos y nutracéuticos.

Con SSG sustancialmente no reticulado se entiende el SSG que proporciona un volumen de sedimentación superior a 85 ml, preferiblemente mayor que 90 ml, en la primera prueba del volumen de sedimentación anterior.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de SSG reticulado y no reticulado

(a) Condiciones de reacción

120 gramos de almidón de patata nativo no reticulado (*Solani Amylum* de Avebe, Países Bajos) o una cantidad equivalente de almidón de patata reticulado, que se preparó según el método proporcionado en la bibliografía [Yoneya *et al.*, "Influence of cross-linked potato starch treated with POCl_3 on GSC, rheological properties and granule size";

ES 2 348 157 T3

Carbohydrate Polymer 2003, 55:447-457] se dispersaron en 380 g de un 90% de etanol, después se añadieron con agitación 17,5 gramos de agua desmineralizada, 17,5 gramos de SMCA (monocloroacetato de sodio) y 7,5 g de granulado de hidróxido de sodio. La mezcla reactiva se calentó a 70°C con agitación durante 30 minutos. La mezcla reactiva además se agitó a 70°C durante 6 horas. Posteriormente, la mezcla reactiva se enfrió a 50°C, y se añadieron lentamente 47 gramos de un 3,3% de HCl en un 90% de etanol para neutralizar el NaOH restante en la mezcla reactiva. El pH del producto final se controló en el rango de pH de 5.5-7.0.

(b) Purificación de SSGs

Después de la filtración de la suspensión neutralizada usando un embudo Büchner, la torta de SSG obtenida se dispersó en 380 gramos de etanol al 90%, se agitó a 45°C durante 15 minutos y la suspensión se filtró usando un embudo Büchner. El proceso de lavado y de filtrado anterior se repitió. El producto de torta final se secó usando un secadero de lecho fluidizado durante 10 minutos a 60°C antes del uso. El SSG preparado de la manera anterior tiene un grado de sustitución (DS) de aproximadamente 0,2. Otros SSGs con 0,3 y 0,4 se prepararon bajo las mismas condiciones simplemente variando la cantidad de SMCA y NaOH en proporción.

Ejemplo 2

20 Relación entre DS y nivel de disolución de SSG en la mezcla de HPMC/SSG

(a) Formulación de comprimidos conteniendo una mezcla de HPMC/SSG

Para verificar el efecto de DS de los SSGs (preparados como en el Ejemplo 1) en la velocidad de disolución de la sustancia activa, los comprimidos que contienen HPMC/SSGs se hicieron usando la formulación siguiente, para formar tres conjuntos de comprimidos con variaciones en el grado de sustitución del glicolato de almidón de sodio (DS=0.2/0.3/0.4):

- 20% de metoprolol tartrato (sustancia activa) (Fagron, Alemania);
- 39% de lactosa (DCL14 de DMV-Fonterra Excipients, Alemania);
- 20% de HPMC-W, es decir hidroxipropilmetilcelulos (Walocel HM 15.000 PA 2208 de Wolff Cellulosics, Alemania);
- 20% de glicolato de almidón de sodio sustancialmente no reticulado con diferentes grados de sustitución (DS=0.2, 0.3 y 0.4) preparado según el Ejemplo 1;
- 0,5% de sílice coloidal (Aerosil 200 de Degussa); y
- 0,5% de estearato de magnesio (BUFA, Países Bajos).

Estos componentes se mezclados en seco para dar una mezcla homogénea. Las cantidades de las formulaciones se expresan en porcentajes en peso de la mezcla total.

(b) Formulación de los comprimidos de referencia

Como referencia, la formulación anterior también se preparó con los componentes mencionados y cantidades de los mismos, excepto que la mezcla de un 20% de HPMC-W y un 20% de SSG se sustituyó ahora por un 40% de HPMC-W (Walocel HM 15000 PA 2208 de Wolff Cellulosics, Alemania).

(c) Preparaciones de comprimidos

Las mezclas secas se comprimieron para producir 250 mg de comprimidos a una fuerza de compresión de 10 kN usando una prensa excéntrica Korsch EK0 equipada con perforadoras biseladas planas y redondas con un diámetro de 9 mm. Los comprimidos se hicieron individualmente pesando 250 mg de mezcla en polvo antes de colocar el material en el cuño.

(d) Experimentos de disolución

Para determinar el perfil de liberación de los comprimidos, se realizaron pruebas de disolución en 900 ml de agua desionizada usando el aparato USP 2 agitando a 50 rpm. Para hacer un seguimiento del perfil de liberación de tartrato de metoprolol, se usó una espectrometría ultravioleta a una longitud de onda de 222 nm para analizar muestras tomadas periódicamente del medio de la disolución. El perfil de (disolución) liberación del fármaco del comprimido que contiene tartrato de metoprolol se da como porcentaje del contenido del fármaco objetivo liberado con el tiempo.

ES 2 348 157 T3

Los resultados medios de seis comprimidos se muestran en la tabla 1, junto con los obtenidos para un 40% de SSG (DS 0,3; resultados tomados de la tabla 5). Estos datos muestran que todas las formulaciones de SSGs de un 20% de HPMC/20% de diferente DS (0,2, 0,3 y 0,4) dan un perfil de liberación controlada mejorada, en comparación con las formulaciones de referencia con sólo un 40% de HPMC y un 40% de SSG. Los comprimidos formulados mediante la presente invención muestran una liberación del fármaco sustancialmente más lenta o extendida que los comprimidos de referencia.

TABLA 1

Disolución de comprimidos con el tiempo

Porcentaje de fármacos liberados (%)

Tiempo (min)	HPMC-W + SSG con DS=0.2	HPMC-W + SSG con DS=0.3	HPMC-W + SSG con DS=0.4	40% de HPMC-W (referencia)	40% de SSG con DS=0.3 (referencia)
0	0	0	0	0	0
5	3.4	2.2	3.2	4.3	2.4
15	8.6	6.2	6.9	9.8	
30	14.8	10.8	12.2	16.1	18.8
60	22.9	17.8	18.1	26.8	38.4
90	27.7	23.4	23.3	35.1	55.3
120	32.8	28.1	28.6	41.7	
180	40.3	36.3	37.0	52.3	88.2
240	48.0	43.4	45.1	60.7	95.9
300	53.1	50.2	52.7	67.4	
360	58.8	56.3	59.8	73.0	
420	64.1	62.5	66.9	77.7	

Se obtuvieron resultados similares para el perfil de disolución de la teofilina, la cual tiene un pH dependiente de la solubilidad en agua, en vez del fármaco de tartrato de metoprolol lipofilíco usado anteriormente.

ES 2 348 157 T3

Ejemplo 3

Efecto del grado de reticulación de SSG en el perfil de liberación del fármaco

(a) Preparación de SSGs reticulados con grado de reticulación diferente

Se prepararon SSGs con un grado de reticulación diferente según los métodos descritos en el ejemplo 1. El grado de reticulación (XL, %) en el SSG específico se definió de la siguiente manera:

$$XL (\%) = (CL/CL_{\max}) * 100\%$$

Aquí, CL representa la cantidad de agente de reticulación usado en la preparación del correspondiente SSG, mientras que $CL_{\max} = 0,3\%$ (en base a la cantidad en peso de almidón) es la cantidad de reticulador $POCl_3$ que generalmente se usa para preparar SSG altamente reticulado adecuado como un desintegrante [véase Yoneya *et al.*, "Influence of cross-linked potato starch treated with $POCl_3$ on GSC, rheological properties and granule size"; Carbohydrate Polymer 2003, 55:447-457. Tal SSG reticulado desintegrante muestra un volumen de sedimentación de aproximadamente 9-15 ml, según se ha medido con el método descrito en el ejemplo 4(a). La variación puede ser debida al tipo de agente de reticulación, en este caso particular $POCl_3$.

(b) Formulación de comprimidos conteniendo SSGs de diferentes grados de reticulación

Para investigar el efecto de la reticulación de los SSGs en el perfil de disolución, se hicieron comprimidos usando la formulación siguiente para formar seis conjuntos de comprimidos con variación en el grado de reticulación del glicolato de almidón de sodio (XL = 0%, 4,8%, 9,6%, 14,6%, 36,5% y 100%). Glicolato de almidón de sodio con 100%-XL es un equivalente del que se estudia en la publicación mencionada de Yoneya *et al.*

Se prepararon mezclas en seco uniformes de:

- 20% de tartrato de metoprolol (Fagron, Alemania);
- 49% de lactosa (DCL14 de DMV-Fonterra Excipients, Alemania);
- 15% de HPMC-W (Walocel HM 4.000 PA 2208 (Wolff Cellulosics (DE)));
- 15% de glicolato de almidón de sodio sustancialmente no reticulado con un grado de sustitución de 0.3 preparado según el ejemplo 1;
- 0,5% de sílice coloidal (Aerosil 200 de Degussa, Alemania); y
- 0,5% de estearato de magnesio (BUFA, Países Bajos).

Como referencia se usaron los mismos ingredientes y cantidades de los mismos, sustituyendo la mezcla de un 15% de HPMC y un 15% de SSG por un 30% de HPMC-W (Walocel HM 4.000 PA 2208).

(c) Preparación, disolución y análisis

La preparación y los análisis de los comprimidos se realizaron según el procedimiento mencionado en los ejemplos 2c y 2d. Los resultados de disolución medios con seis comprimidos formulados diferentes se muestran en la tabla 2. La tabla 2 muestra una disolución excelente con la mezcla polimérica combinada obtenida con SSGs sustancialmente no reticulados. Aumentar el grado de reticulación disminuye la sinergia hasta un punto donde la combinación ya no mejora la disolución.

TABLA 2

Disolución de comprimidos con el tiempo

Porcentaje de fármacos liberados (%)						
Tiempo (min)	HPMC/SSG con XL=0%	HPMC/SSG con XL=4.8%	HPMC/SSG con XL=9.6%	HPMC/SSG con XL=14.6%	HPMC/SSG con XL=36.5%	HPMC/SSG con XL=100%
0	0	0	0	0	0	0
5	8.9	10.7	8.7	26.8	37.8	17.4
10			11.7			25.3
15	17.6	13.3	14.3	62.7	92.2	29.6
20	25.2	15.4	20.7	78.3	93.2	38.8
25	35.8	21.3	30.1	86.6	93.8	58.3
30	43.6	31.1		89.9	94.1	
35	50.1	44.3	45.4	92.5	94.8	75.5
40	61.7	55.8	58.3	96.0	95.9	84.8
45	70.4	65.3	70.2	97.6	99.8	89.1
50	79.0	74.0	80.3	98.7	101.2	93.0
55	86.1	81.6	88.7	99.3		93.8
60	92.5	88.5	95.7			94.7

Ejemplo 4

Relación de sedimentación, disolución y reticulación de SSG sólo(a) *Determinación del volumen de sedimentación de SSG sólo*

El volumen de sedimentación de comprimidos que contiene SSGs con grados diferentes de reticulación se determinó según el método siguiente: 0,25 g de cada SSG correspondiente se mezclaron en un tubo graduado de 100 ml con 100 mL de agua desionizada y se midieron tras un periodo de espera de 24 horas. El volumen de sedimentación corresponde a la formación de gel según es visible a ojo.

(b) *Determinación de $t_{50\%}$*

$t_{50\%}$ se define como el punto temporal en el cual el 50% de la sustancia activa se ha liberado del comprimido formulado con el SSG correspondiente. Por lo tanto, $t_{50\%}$ se interpoló a partir de los datos dados en el ejemplo 3(c). La relación del volumen de sedimentación de los SSGs y $t_{50\%}$ de las formulaciones conteniendo el correspondiente SSG se muestra en la tabla 3. Aquí, un volumen de sedimentación de 100 ml significa que se observa una separación de la fase no cuantificada (el SSG se disuelve o dispersa completamente sobre el volumen de la medición continua total (100 ml)).

TABLA 3

Influencia de la reticulación de los SSGs en el volumen de sedimentación y $t_{50\%}$

Grado de reticulación (%)	Volumen de sedimentación (ml)	Tiempo durante la liberación del 50% de la sustancia activa (min)
0	100*	120
4.8	100*	150
9.6	100*	140
14.6	81	11
36.5	59	7.5
100	11	44

*Separación de fase no cuantificable (el SSG se disuelve o dispersa completamente sobre el volumen de la medición continua total (100 ml))

Como se muestra en la tabla 3, el volumen de sedimentación de SSG reticulado disminuye con el aumento del grado de reticulación. El rendimiento de la liberación lenta o extendida aumentó espectacularmente cuando el SSG tenía XL=14.6% o menos y un volumen de sedimentación mayor que 81 ml.

Ejemplo 5

Relación de sedimentación, disolución y reticulación de SSG/HPMC

Se repitió la prueba de sedimentación del ejemplo 4(a), pero ahora el volumen de sedimentación se determinó para SSG teniendo XL =18,5%, SSG teniendo XL =12,9%, y SSG teniendo XL =0%, en presencia de cantidades diferentes de HPMC, incluyendo una referencia sin HPMC. Por referencia, los efectos de SSG con XL = 100% sin y en combinación con HPMC también se mostraron, usando el Primojel® y el Explotab® comercialmente disponibles como fuente de SSG. Para conseguir esto, el volumen de sedimentación de mezclas en polvo conteniendo SSGs y HPMC se determinó según el método siguiente: 0,25 g de SSG y una cantidad variable de HPMC se mezcló en un tubo graduado de 100 ml con 100 mL de agua desionizada. Después de 24 horas la mezcla acuosa se centrifugó a 6.000 rpm y a 6080 G a 25°C durante 15 minutos. El estrato superior se decantó en caso de ser visible. El volumen del gel restante en el tubo del centrifugador correspondió al volumen de sedimentación. Para completar, la tabla 4 también muestra los valores del volumen de sedimentación recalculados si el peso de la muestra total fuera de 0,25 g. Estos cálculos se confirmaron experimentalmente. Los valores reticulados en la tabla 4 son en relación a un valor de un 100% asignado a Explotab/Primojel altamente reticulado.

ES 2 348 157 T3

TABLA 4

Volumen de sedimentación en presencia o ausencia de HPMC

Tipo de SSG	SSG (g)	HPMC (g)	Volumen de sedimentación (ml, 24 horas)	Volumen de sedimentación (ml; tras centrifugación)	Volumen de sedimentación (recalculado; 0.25 g de muestra)
Explotab® (XL = 100%)	0.25		0 11	9	9
Explotab®	0.25	0.25	11	9	4.5
Explotab®	0.25	0.125	11	9	6
Primojel® (XL = 100%)	0.25	0	11	9	9
Primojel®	0.25	0.25	11	9	4.5
Primojel®	0.25	0.125	11	9	9
XL = 18.5%	0.25	0	67	42.5	42.5
XL = 18.5%	0.25	0.25	99	49.1	24.6
XL = 18.5%	0.25	0.125	94	43.8	29.2
XL = 12.9%	0.25	0	97	100	100
XL = 12.9%	0.25	0.25	100	100	100
XL = 0%	0.25	0	100	100	100
XL = 0%	0.25	0.25	100	100	100

Ejemplo 6

Efecto de la proporción de SSG:HPMC

(a) *Formulación con diferentes proporciones de SSG: HPMC variando de 3:1 a 1:3*

Se prepararon cinco formulaciones de comprimidos de la siguiente manera:

- 20% de tartrato de metoprolol (Fagron, Alemania);
- 39% de lactosa (DCL 14 de DMV-Fonterra Excipients, Alemania);
- 0,5% de sílice coloidal (Aerosil 200 de Degussa, Alemania);
- 0,5% de estearato de magnesio (BUFA, Países Bajos); y
- 40% de polímero total, contenido en proporciones diferentes:
 - HPMC (Metolose 90H 4.000 2208 de ShinEtsu, Japón); y
 - SSG no reticulado (DS=0.3) preparado según el Ejemplo 1.

ES 2 348 157 T3

Las proporciones de HPMC y SSG estudiadas fueron: 1:0, 3:1, 1:1, 1:3 y 0:1.

(b) Prueba de disolución

Se prepararon comprimidos de las formulaciones anteriores y se analizaron según el procedimiento descrito en los ejemplos 2(c) y 2(d). Los resultados medios de la disolución de seis comprimidos se muestran en la tabla 5.

Los datos muestran que todos los excipientes compuestos que contienen un 40% de HPMC-SE/SSG en proporciones variando de 3:1 a 1:3 mostraron perfiles de liberación de fármaco mejorados, en comparación con SSG o HPMC solos.

TABLA 5

Disolución de comprimidos con el tiempo

Porcentaje de fármacos liberados

Tiempo (min)	SSG	SSG :HPMC-SE proporción 3:1	SSG:HPMC-SE proporción 1:1	SSG:HPMC-SE proporción 1:3	HPMC-SE
0	0	0	0	0	0
5	2.4	1.8	1.9	4.8	4.5
15			4.8	9.6	10.1
30	18.8	7.1	8.1	14.1	15.8
45					20.5
60	38.4	13.3	13.4	20.6	24.6
90	55.3	19.5	18.7	26.0	31.7
120			23.4	30.7	37.9
130	74.3	27.3			
150	80.1				
180	88.2	37.3	31.0	38.7	48.1
210	93.0				
240	95.9	49.7	39.5	45.3	59.7

Ejemplo 7

Perfil de disolución para diferentes contenidos poliméricos

(a) Formulación de comprimidos conteniendo un 30-40% de excipiente polimérico en la formulación

Se prepararon las siguiente formulaciones de comprimidos:

- 20% de tartrato de metoprolol (Fagron, Alemania);
- 59-39% de lactosa (DCL14 de DMV-Fonterra Excipients, Alemania);
- 0,5% de sílice coloidal (Aerosil 200 de Degussa, Alemania);
- 0,5% de estearato de magnesio (BUFA, Países Bajos); y
- 30-40% de polímero

ES 2 348 157 T3

- HPMC (Metolose 90H 4.000 2208 de ShinEtsu, Japón); y
- SSG no reticulado (DS=0.3) preparado según el Ejemplo 1.

La proporción en peso de HPMC: SSG fue de 1:1.

Los resultados se compararon con aquellos para el HPMC sólo (proporción en peso de HPMC:SSG = 1:0).

(b) Preparación, disolución y análisis

Los comprimidos se prepararon y analizaron según el procedimiento descrito en los ejemplos 2(c) y 2(d). Los resultados medios de la disolución de seis comprimidos se muestran en la tabla 6. La combinación en ambos casos muestra (con un 30% y un 40% de mezcla polimérica total (HPMC:SSG = 1:1) en el perfil de liberación del fármaco mejorado de la formulación total, en comparación con el tomado para el HPMC sólo en el mismo porcentaje total en la formulación.

TABLA 6

Disolución de comprimidos con el tiempo

Porcentaje de fármacos liberados (%)

Tiempo (min)	30% de HPMC	30% de HPMC/SSG 1:1	40% de HPMC	40% de HPMC/SSG 1:1
0	0	0	0	0
5	3.5	2.6	4.5	1.9
15	9.6	6.6	10.1	4.8
30	17.1	11.8	15.8	8.1
45			20.5	
60	27.6	18.9	24.6	13.4
90	36.3	25.0	31.7	18.7
120	44.2	30.5	37.9	23.4
150	49.3			
180		39.2	48.1	31.0
210	59.5			
240		47.8	59.7	39.5
270	71.1			
300		55.5	64.8	45.6
330	78.5			
360		63.2	71.0	53.1
390	87.2			
420		71.3	77.2	59.7
450	87.8			
480		75.4	80.2	65.1

ES 2 348 157 T3

Ejemplo 8

Efecto de HPMC con diferentes viscosidades

5 (a) *Formulación de comprimidos conteniendo HPMCs con diferentes viscosidades*

Para mostrar que la mezcla también muestra el efecto sinérgico cuando se usa HPMC con una viscosidad más alta, se usó la siguiente formulación:

- 10 - 20% de tartrato de metoprolol (Fagron, Alemania);
- 39% de lactosa (DCL14 de DMV-Fonterra Excipients, Alemania);
- 15 - 20% de HPMC-W, seleccionado de:
 - Walocel HM 4.000 PA 2208;
 - Walocel HM 15.000 PA 2208 (ambos de Wolff Cellulosics, Alemania);
- 20 - 20% de SSG no reticulado (DS=0.3) preparado según el Ejemplo 1;
- 0,5% de sílice coloidal (Aerosil 200 de Degussa, Alemania); y
- 25 - 0,5% de estearato de magnesio (BUFA, Países Bajos)

Estos componentes se mezclaron para dar una mezcla homogénea.

Como referencia se preparó la misma formulación, sin SSG pero con un 40% de HPMC.

30 (b) *Preparación, disolución y análisis*

Los comprimidos se prepararon y analizaron según el procedimiento descrito en los ejemplos 2(c) y 2(d). Los resultados medios de la disolución de seis comprimidos se muestran en la tabla 7.

35 TABLA 7

Disolución de comprimidos con el tiempo

Porcentaje de fármacos liberados (%)				
Tiempo (min)	SSG con DS = 0.3/ HPMC-W 4000 2208	HpMC-W 4000 2208	SSG con DS = 0.3 / HPMC-W 15000 2208	HPMC-W 15000 2208
0	0	0	0	0
45 5	2.6	5.0	2.2	4.3
15	6.8	10.7	6.2	9.8
50 30	11.9	17.3	10.8	16.1
60	19.8	28.1	17.8	26.8
90	26.1	36.8	23.4	35.1
55 120	31.9	43.8	28.1	41.7
180	41.9	55.1	36.3	52.3
60 240	51.0	64.2	43.4	60.7
300	59.6	71.0	50.2	67.4
360	67.8	77.1	56.3	73.0
65 420	75.2	81.6	62.5	77.7

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citada por el solicitante ha sido recopilada exclusivamente para la información del lector. No forma parte del documento de patente europea. La misma ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.

Documentos de patente citados en la descripción

- EP 1382331 A [0002]
- WO 0200204 A [0002]
- WO 02070021 A [0002]
- US 6500459 B [0002]
- WO 2004066981 A [0002]
- WO 2004006904 A [0002]
- WO 9746592 A [0002]

Bibliografía fuera de la patente citada en la descripción

- **Rahmouni** *et al.* Charaterization of binary mixtures consisting of cross-linked high amylose starch and hydroxy-propylmethyl celulosa used in the preparation of controlled release tablets. *Pharm. Dev. Technol.*, 2003, vol. 4, 335-348 [0002]
- **Yoneia** *et al.* Influence of cross-linked potato starch treated con POCl_3 on GSC, rheological properties and granule size. *Carbohydrate Polymer*, 2003, vol. 55, 447-457 [0010] [0019]

REIVINDICACIONES

1. Composición de excipiente de liberación lenta o extendida conteniendo un almidón de carboximetilo sustancialmente no reticulado y un éter de celulosa hidrofílico no iónico.

2. Composición de excipiente según la reivindicación 1, donde 0,25 g de dicha formulación en 100 ml de agua desionizada después de 24 horas a 25°C, si se somete a centrifugación a 6080 G a 25°C durante 15 minutos, muestra un volumen de sedimentación de más de 60 ml.

3. Composición de excipiente según la reivindicación 1 ó 2, donde dicho éter de celulosa es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

4. Composición de excipiente según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dichos éter de celulosa y almidón de carboximetilo están presentes en una proporción de peso de entre 9:1 y 1:3.

5. Composición de excipiente según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho almidón de carboximetilo tiene un grado de sustitución en el rango de 0.1-0.5.

6. Formulación de comprimido de liberación lenta o extendida conteniendo la composición de excipiente según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, conteniendo además una o más sustancias activas.

7. Comprimido según la reivindicación 6, donde dichos almidón de carboximetilo y éter de celulosa están presentes juntos en una cantidad de un 10%-60% en peso, en base al peso total del comprimido.

8. Uso de la composición de excipiente según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en una formulación de liberación lenta o extendida.