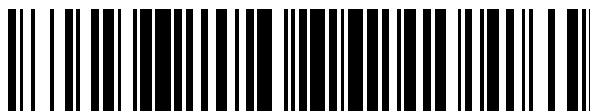


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 903**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2004** **PCT/US2004/039614**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2005** **WO05051322**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2004** **E 04812185 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017** **EP 1691789**

54 Título: **Base libre de carvedilol, sales, formas anhidras o solvato de la misma, composiciones farmacéuticas correspondientes, formulaciones de liberación controlada, y procedimientos de tratamiento o administración**

30 Prioridad:

25.11.2003 US 524991 P

30.08.2004 US 605680 P

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

10.04.2018

73 Titular/es:

SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED (50.0%)

Currabinny

CarrigalineCork, IE y

FLAMEL IRELAND LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

CASTAN, CATHERINE;

CROWLEY, PATRICK, J.;

GUIMBERTEAU, FLORENCE;

MEYRUEIX, REMI;

OH, CHOON y

SOULA, GÉRARD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 662 903 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

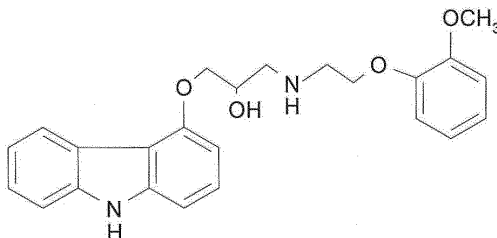
Base libre de carvedilol, sales, formas anhidras o solvato de la misma, composiciones farmacéuticas correspondientes, formulaciones de liberación controlada, y procedimientos de tratamiento o administración

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a sales de fosfato de carvedilol, formas anhidras, o solvatos de las mismas, composiciones farmacéuticas correspondientes o formulaciones de liberación controlada, procedimientos de administración de formas de carvedilol al tubo digestivo o procedimientos de tratamiento de enfermedades cardiovasculares que pueden incluir, pero no se limitan a, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis y angina.
- 10 La presente invención se refiere a formulaciones de liberación controlada que comprenden diversas formas de carvedilol que pueden incluir, pero no se limitan a, sales de fosfato de carvedilol, formas anhidras o solvatos de las mismas.

Antecedentes de la invenciónCarvedilol

- 15 El compuesto, 1-(carbazol-4-iloxi-3-[[2-(o-metoxifenoxi)etil]-amino]-2-propanol se conoce como carvedilol. El carvedilol se representa por la siguiente estructura química:



El carvedilol se desvela en la patente de EE.UU. N.º 4.503.067 a Wiedemann y col. (es decir, cedida a Boehringer Mannheim, GmbH, Mannheim-Waldhof, Rep. Fed. de Alemania), que fue concedida el 5 de marzo de 1985.

- 20 Actualmente, el carvedilol se sintetiza como base libre para incorporación en medicación que está disponible comercialmente. La forma de base libre de carvedilol anteriormente mencionada es una mezcla racémica de los enantiómeros R(+) y S(-), donde la actividad de bloqueo de β -adrenorreceptores no selectivos es presentada por el enantiómero S(-) y la actividad de bloqueo α -adrenérgico es presentada por tanto los enantiómeros R(+) como S(-). Aquellos rasgos o características únicos asociados a una mezcla de carvedilol racémica contribuyen a dos acciones farmacológicas complementarias: es decir, vasodilatación mixta venosa y arterial y bloqueo beta-adrenérgico no cardiosselectivo.

El carvedilol se usa para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y angina.

- El producto de carvedilol actualmente comercialmente disponible es un comprimido convencional recetado como una medicación dos veces al día (BID) en los Estados Unidos. La formulación de carvedilol comercialmente disponible
- 30 está en un carvedilol de liberación inmediata o que se libera rápidamente en su forma de base libre, donde la naturaleza o las propiedades de formulación química y física son tales que en el momento en el que el carvedilol abandona el estómago, está o bien en solución o bien está en forma de una suspensión de partículas finas, es decir, una forma de la que el carvedilol puede ser fácilmente absorbido.

- El carvedilol contiene un grupo funcional amina secundaria de α -hidroxilo, que tiene un pKa de 7,8. El carvedilol presenta comportamiento de solubilidad predecible en medios neutros o alcalinos, es decir, por encima de un pH de 9,0, la solubilidad del carvedilol es relativamente baja ($< 1 \mu\text{g/ml}$). La solubilidad del carvedilol aumenta al disminuir el pH y alcanza una meseta cerca de pH = 5, es decir, donde la solubilidad de saturación es aproximadamente $23 \mu\text{g/ml}$ a pH = 7 y aproximadamente $100 \mu\text{g/ml}$ a pH = 5 a temperatura ambiente. A valores de pH más bajos (es decir, a un pH de 1 a 4 en diversos sistemas de tampón), la solubilidad del carvedilol está limitada por la solubilidad
- 40 de su forma protonada o su sal correspondiente formada *in situ*. Por ejemplo, una sal de clorhidrato de carvedilol generó *in situ* un medio ácido, que simula el líquido gástrico, es menos soluble en tal medio.

- Además, la presencia del grupo de amina secundaria de α -hidroxilo en la estructura química del carvedilol confiere una tendencia a que el compuesto reaccione químicamente con excipientes normalmente incluidos en una forma de dosificación para ayudar en la fabricación, mantener la calidad, o mejorar la velocidad de disolución. Por ejemplo, el grupo de amina secundaria del α -hidroxilo de carvedilol puede reaccionar con aldehídos o grupos funcionales éster mediante reacciones nucleófilas. Residuos de grupos funcionales químicos comunes asociados a excipientes convencionalmente usados incluyen éster, aldehído u otros grupos funcionales de residuos químicos. Esto produce
- 45

frecuentemente estabilidad química marginal o inaceptable con el almacenamiento.

Composiciones farmacéuticas/formulaciones y tecnología de liberación controlada

En el tratamiento médico de mamíferos, un deseo de mantener una concentración constante de una composición farmacéutica dentro de la corriente sanguínea del paciente humano o animal depende de regular la administración de una composición tal, tal como en una forma de comprimido o cápsula oral. La regularidad de la administración por vía oral de diversas formas de dosificación de fármaco es importante, ya que una forma de composición farmacéutica típica es inmediatamente liberada tras la disolución en el estómago de un receptor. Así, cualquier interrupción en la pauta de suministro de comprimidos de un paciente produce una reducción consecuente del fármaco o concentración farmacéutica en la sangre del paciente.

Por tanto, para facilitar el uso del paciente, se desea frecuentemente mantener una concentración controlada de un principio activo farmacéutico o composición en un sitio predeterminado durante un periodo de tiempo prolongado.

El uso de tecnología de liberación controlada permite liberar de una composición farmacéutica a una velocidad constante a una concentración deseada en el sistema de un paciente durante muchas horas. Por ejemplo, si un comprimido de liberación controlada contiene una cantidad de fármaco o composición suficiente para mantener una concentración deseada durante doce o más horas, no habría necesidad de que un paciente tomara comprimidos frecuentemente y reduciría el interrumpir la pauta de fármacos de un paciente.

Como es convencionalmente conocido en la técnica, se han desarrollado muchos ejemplos diferentes para lograr tales resultados.

Por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 3.845.770 a Theeuwes y col. enseña un dispositivo que proporciona una liberación controlada mediante un comprimido de núcleo que incluye un agente activo recubierto con una membrana semipermeable permeable solo a un líquido presente en el entorno de uso (es decir, agua), donde el agente activo u otro componente del comprimido de núcleo presenta actividad osmótica y la velocidad de liberación depende de la permeabilidad de la membrana semipermeable.

La patente de EE.UU. N.º 4.624.847 a Ayer y col. describe un dispositivo de dispensación osmótica, donde un fármaco mezclado con un osmopolímero y/u osmoagente está en un compartimento rodeado por una pared semipermeable con un pasadizo osmótico al compartimento. Otras patentes que describen diversos dispositivos de dispensación osmótica incluyen: la patente de EE.UU. N.º 4.519.801 a Edgren; la patente de EE.UU. N.º 4.111.203 a Theeuwes; la patente de EE.UU. N.º 4.777.049 a Magruder y col.; la patente de EE.UU. N.º 4.612.008 a Wong y col.; la patente de EE.UU. N.º 4.610.686 a Ayer y col.; la patente de EE.UU. N.º 4.036.227 a Zaffaroni y col.; la patente de EE.UU. N.º 4.553.973 a Edgren; la patente de EE.UU. N.º 4.077.407 a Theeuwes y col.; y la patente de EE.UU. N.º 4.609.374 a Ayer.

La patente de EE.UU. N.º 4.218.433 a Kooichi y col. describe un comprimido con un recubrimiento insoluble en agua y un componente soluble en agua que libera un componente activo a una velocidad constante debido a una indentación formada sobre su superficie.

La patente de EE.UU. N.º 4.687.660 a Baker y col. describe un dispositivo de dispensación osmótica sin un pasadizo individual preformado para liberar fármacos solubles en agua, donde basándose en un gradiente osmótico formado a partir del núcleo recubierto de película insoluble en agua que contiene un fármaco se combina con excipiente y un agente de mejora osmótica.

La patente de EE.UU. N.º 4.816.262 a McMullen se refiere a un comprimido configurado como disco de liberación controlada con un orificio cilíndrico que se extiende centralmente que permite liberación de orden cero o constante del agente activo.

Dispositivos con un recubrimiento impermeable que cubre diversas porciones del dispositivo incluyen: la patente de EE.UU. N.º 4.814.183 a Zentner se refiere a un dispositivo de liberación controlada con un núcleo de resina cargada revestido en un material semipermeable insoluble en agua que es impermeable a los componentes del núcleo, pero permeable al paso de un líquido externo en el entorno de uso. La patente de EE.UU. N.º 4.814.182 a Graham y col. describe un dispositivo de liberación controlada que comprende una mezcla de principio activo/hidrogel con al menos una superficie del dispositivo que tiene un recubrimiento impermeable a medios acuosos. La patente de EE.UU. N.º 4.792.448 a Ranade se refiere a un comprimido cilíndrico o bolo con un núcleo recubierto impermeable que tiene un principio activo mezclado con excipientes inertes y formado en un comprimido cilíndrico que tiene preferentemente una cara cilíndrica plana y una parte superior e inferior convexa.

Además, numerosas referencias del estado de la técnica también describen producir sistemas de liberación sostenida alternos, con el objetivo de proporcionar formas medicinales que puedan ser tomadas una vez al día, para prolongar la acción de una especialidad farmacéutica (véase, por ejemplo, Formes Pharmaceutiques Nouvelles, Buri, Puisieux, Doelker et Benoit, Lavoisier 1985, páginas 175-227).

Éstos incluyen sistemas monolíticos, donde la dosis que va a administrarse está en forma de un objeto sólido, tal

como un comprimido. La solicitud de patente DE N.º 39 43 242 (FR N.º 2 670 112) desvela gránulos de tipo "matriz", que comprenden partículas activas ("PA") y excipiente(s) inerte(s), útiles para preparar comprimidos. Tales gránulos, que son distintos de las microcápsulas, consisten en una multitud de partículas incluidas en una matriz aproximadamente esférica que comprende un polímero celulósico, un polímero vinílico o acrílico, un plastificante y un agente lubricante.

La patente de EE.UU. N.º 4.461.759 a Dunn describe un comprimido de recubierto de dosificación sólida oral, que incluye partículas activas ("PA") protegidas de los efectos perjudiciales de la acidez del estómago que son liberadas a una velocidad constante en el tubo digestivo.

La patente de EE.UU. N.º 5.028.434 a Barclay y col. y la solicitud internacional N.º WO 91/16885 describe una forma de comprimido monolítico usando un recubrimiento microporoso de película que permite la liberación controlada de partículas activas mediante presión osmótica.

Otros ejemplos de bibliografía de sistemas farmacéuticos en micropartículas que dan una liberación sostenida de partículas activas ("PA") incluyen: la patente de EE.UU. N.º 5.286.497 a Hendrickson y col., que se refiere a una formulación de diltiazem de liberación controlada una vez al día, que contiene una mezcla de perla de liberación rápida y perlas de diltiazem recubiertas de liberación retardada con diferentes velocidades de disolución.

Por consiguiente, el corto tiempo de residencia en el intestino delgado plantea un problema considerable para aquellos expertos en la materia interesados en desarrollar especialidades farmacéuticas de absorción sostenida previstas para administración por vía oral. La especialidad farmacéutica administrada por vía oral es, en efecto, sometida al tránsito natural del tubo digestivo, limitando así su tiempo de residencia. Ahora, el intestino delgado es la localización preferida para la absorción sistémica y representa el sitio ideal para poner a disposición las PA. Así, es fácil apreciar el valor de una forma farmacéutica que tiene un elevado tiempo de residencia en el intestino delgado, en vista de la absorción *in vivo* sostenida de una PA, más allá del tiempo de tránsito normal en el intestino delgado.

Se han realizado muchos estudios referentes al tiempo para el tránsito digestivo. Estos estudios muestran que la duración del tránsito gástrico es muy variable, en particular en función de la alimentación, y que está entre algunos minutos y algunas horas. Por otra parte, la duración del tránsito en el intestino delgado es particularmente constante y, con más precisión, es 3 horas más o menos una hora (véase por ejemplo S. S. Davis: Assessment of gastrointestinal transit and drug absorption, in Novel drug delivery and its therapeutic application, Ed L. F. Prescott-W.S. Nimmo, 1989, J. Wiley & Son, página 89-101).

En vista de lo anterior, la novedosa sal de carvedilol, solvato, o formas anhidras de los mismos, composiciones farmacéuticas correspondientes o formulaciones de liberación controlada que contienen base libre de carvedilol o la novedosa sal de carvedilol, solvato, o formas anhidras de los mismos, con mayor solubilidad acuosa, estabilidad química, tiempo de residencia prolongado, absorción en el tubo digestivo, especialmente tal como en el intestino delgado, etc., ofrecerían muchos posibles beneficios para la provisión de las especialidades farmacéuticas que contienen el fármaco carvedilol.

Ejemplos de tales beneficios incluirían productos con la capacidad de lograr niveles de fármaco deseados o prolongados en un sistema sistémico sosteniendo la absorción a lo largo del tubo digestivo de mamíferos (es decir, tales como los seres humanos), particularmente en regiones de pH neutro, donde un fármaco, tal como carvedilol, tiene solubilidad mínima.

Sorprendentemente, se ha mostrado ahora que novedosas formas de sales de carvedilol, formas anhidras o solvatos de las mismas, que pueden aislarse como, pero no se limitan a, formas cristalinas u otras formas sólidas, presentan solubilidad acuosa mucho más alta que la base libre correspondiente u otras sales de carvedilol preparadas, que pueden incluir, pero no se limitan a, formas cristalinas u otras formas sólidas.

Tales sales de carvedilol, formas anhidras o solvatos de las mismas, que pueden incluir, pero no se limitan a, formas cristalinas u otras formas sólidas, también tienen potencial para mejorar la estabilidad del carvedilol en composiciones farmacéuticas o formulaciones de liberación controlada debido al hecho que el grupo funcional de amina secundaria unido a la estructura de núcleo del carvedilol, un resto determinante para los procedimientos de degradación, está protonado como una sal.

Tales sales de carvedilol, formas anhidras o solvatos de las mismas, que pueden incluir, pero no se limitan a, formas cristalinas u otras formas sólidas, en composiciones farmacéuticas o formulaciones de liberación controlada también tienen el potencial de conducir a residencia prolongada, tiempo de absorción y/o buenos niveles de tolerancia en el tubo digestivo, tal como el intestino delgado, colon, etc.

En vista de lo anterior, existe la necesidad de desarrollar base libre de carvedilol o diferentes sales de carvedilol, formas anhidras o solvatos de las mismas, diferentes composiciones correspondientes o formulaciones de liberación controlada, respectivamente, que tengan mayor solubilidad acuosa, estabilidad química, buenos niveles de tolerancia, fármaco sostenido o prolongado o propiedades de absorción o niveles de tránsito (es decir, tal como en regiones de pH neutro del tubo digestivo, etc.).

También existe una necesidad de desarrollar procedimientos de administración de carvedilol (tal como base libre de carvedilol o como una sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas) al tubo digestivo o procedimientos de tratamiento de enfermedades cardiovasculares o trastornos asociados, que pueden incluir, pero no se limitan a, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis o angina, etc., que comprenden

5 administración de tal base libre de carvedilol, sal de carvedilol, formas anhidras o formas de solvato de las mismas, composiciones farmacéuticas correspondientes, o formulaciones de dosificación de liberación controlada.

La presente invención se refiere a vencer estos y otros problemas encontrados en la materia.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a sales de fosfato de carvedilol, formas anhidras, o solvatos de las mismas, composiciones farmacéuticas correspondientes o formulaciones de liberación controlada, y procedimientos de

10 administración de formas de carvedilol al tubo digestivo o procedimientos de tratamiento de enfermedades cardiovasculares, que pueden incluir, pero no se limitan a, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis y angina.

La presente invención generalmente se refiere a formulaciones de liberación controlada, que comprenden sales de fosfato de carvedilol, formas anhidras o solvatos de las mismas.

15

En particular, la presente invención se refiere a una formulación de liberación controlada, que comprende una sal de fosfato de carvedilol, forma de solvato o anhidra; donde la formulación de liberación controlada anteriormente mencionada tras la dosificación oral presenta un perfil plasmático sustancialmente bifásico con un primer nivel pico de concentración plasmática y un primer pulso $T_{\text{máx}}$ que se produce en el plazo de 1-4 horas desde la ingestión y un

20 segundo nivel pico de concentración plasmática y un segundo pulso $T_{\text{máx}}$ que se produce en el plazo de 5-8 horas después de la ingestión.

Breve descripción de las figuras

Sales de fosfato de carvedilol

La Figura 1 es un difractograma de rayos X de polvo para dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado (Forma I).

25

La Figura 2 muestra los resultados del análisis térmico para dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado (Forma I).

La Figura 3 es un espectro de FT-Raman para dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado (Forma I).

La Figura 4 es un espectro de FT-Raman para dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro (Forma I).

30

La Figura 5 es un espectro de FT-Raman para dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado en la región de 2000-400 cm^{-1} del espectro (Forma I).

La Figura 6 es un espectro de FT-IR para dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado (Forma I).

La Figura 7 es un espectro de FT-IR para dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro (Forma I).

35

La Figura 8 es un espectro de FT-IR para dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado en la región de 2000-500 cm^{-1} del espectro (Forma I).

La Figura 9 es un difractograma de rayos X de polvo para dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado (Forma II).

40

La Figura 10 muestra los resultados del análisis térmico para dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado (Forma II).

La Figura 11 es un espectro de FT-Raman para dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado (Forma II).

La Figura 12 es un espectro de FT-Raman para dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro (Forma II).

45

La Figura 13 es un espectro de FT-Raman para dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado en la región de 2000-400 cm^{-1} del espectro (Forma II).

La Figura 14 es un espectro de FT-IR para dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado (Forma II).

La Figura 15 es un espectro de FT-IR para dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro (Forma II).

50

La Figura 16 es un espectro de FT-IR para dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado en la región de 2000-500 cm^{-1} del espectro (Forma II).

La Figura 17 muestra los resultados del análisis térmico para el solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol (Forma III).

La Figura 18 es un espectro de FT-Raman para el solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol (Forma III).

55

La Figura 19 es un espectro de FT-Raman para el solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro (Forma III).

La Figura 20 es un espectro de FT-Raman para el solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol en la región de 2000-400 cm^{-1} del espectro (Forma III).

La Figura 21 es un espectro de FT-IR para el solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol (Forma III).

La Figura 22 es un espectro de FT-IR para el solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro (Forma III).

La Figura 23 es un espectro de FT-IR para el solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol en la región de 2000-500 cm^{-1} del espectro (Forma III).

La Figura 24 es un difractograma de rayos X de polvo para el solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol (Forma III).

La Figura 25 es un difractograma de rayos X de polvo para dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado (Forma IV).

La Figura 26 es una RMN ^{13}C en estado sólido para dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado (Forma I).

La Figura 27 es una RMN ^{31}P en estado sólido para dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado (Forma I).

La Figura 28 es un difractograma de rayos X de polvo para dihidrogenofosfato de carvedilol (Forma V).

La Figura 29 es un difractograma de rayos X de polvo para dihidrogenofosfato de carvedilol (Forma VI).

Sales de HBr de carvedilol

La Figura 30 es un difractograma de rayos X de polvo para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

La Figura 31 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

La Figura 32 es un espectro de FT-Raman para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

La Figura 33 es un espectro de FT-Raman para bromhidrato de carvedilol monohidratado en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

La Figura 34 es un espectro de FT-Raman para bromhidrato de carvedilol monohidratado en la región de 2000-400 cm^{-1} del espectro.

La Figura 35 es un espectro de FT-IR para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

La Figura 36 es un espectro de FT-IR para bromhidrato de carvedilol monohidratado en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

La Figura 37 es un espectro de FT-IR para bromhidrato de carvedilol monohidratado en la región de 2000-500 cm^{-1} del espectro.

La Figura 38 es una vista de una única molécula de bromhidrato de carvedilol monohidratado. El grupo hidroxilo y la molécula de agua están desordenados.

La Figura 39 son vistas de moléculas de bromhidrato de carvedilol monohidratado que muestran las interacciones $\text{N-H}\cdots\text{Br}\cdots\text{H-N}$. La vista desde arriba se centra en Br1 y la vista desde abajo se centra en Br2. La interacción entre el catión carvedilol y el anión bromo es poco usual. Cada molécula de carvedilol hace dos contactos químicamente diferentes con los aniones bromo. Cada anión bromo se asienta sobre una posición especial cristalográfica (es decir, sobre un eje doble cristalográfico) que significa que hay dos mitades de aniones bromo interaccionando con cada catión carvedilol.

La Figura 40 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido para el solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 41 es un espectro de FT-Raman para el solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 42 es un espectro de FT-Raman para el solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

La Figura 43 es un espectro de FT-Raman para el solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol en la región de 2000-400 cm^{-1} del espectro.

La Figura 44 es un espectro de FT-IR para el solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 45 es un espectro de FT-IR para el solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

La Figura 46 es un espectro de FT-IR para el solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol en la región de 2000-500 cm^{-1} del espectro.

La Figura 47 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido para el solvato de 1-pentanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 48 es un espectro de FT-Raman para el solvato de 1-pentanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 49 es un espectro de FT-Raman para el solvato de 1-pentanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

La Figura 50 es un espectro de FT-Raman para el solvato de 1-pentanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 2000-400 cm^{-1} del espectro.

La Figura 51 es un espectro de FT-IR para el solvato de 1-pentanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 52 es un espectro de FT-IR para el solvato de 1-pentanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

La Figura 53 es un espectro de FT-IR para el solvato de 1-pentanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 2000-500 cm^{-1} del espectro.

La Figura 54 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido para el solvato de 2-metil-1-propanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 55 es un espectro de FT-Raman para el solvato de 2-metil-1-propanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 56 es un espectro de FT-Raman para el solvato de 2-metil-1-propanol de bromhidrato de carvedilol.

en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

La Figura 57 es un espectro de FT-Raman para el solvato de 2-metil-1-propanol de bromhidrato de carvedilol la región de 2000-400 cm^{-1} del espectro.

La Figura 58 es un espectro de FT-IR para el solvato de 2-metil-1-propanol de bromhidrato de carvedilol.

5 La Figura 59 es un espectro de FT-IR para el solvato de 2-metil-1-propanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

La Figura 60 es un espectro de FT-IR para el solvato de 2-metil-1-propanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 2000-500 cm^{-1} del espectro.

10 La Figura 61 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido para el solvato de trifluoroetanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 62 es un espectro de FT-Raman para el solvato de trifluoroetanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 63 es un espectro de FT-Raman para el solvato de trifluoroetanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

15 La Figura 64 es un espectro de FT-Raman para el solvato de trifluoroetanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 2000-400 cm^{-1} del espectro.

La Figura 65 es un espectro de FT-IR para el solvato de trifluoroetanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 66 es un espectro de FT-IR para el solvato de trifluoroetanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

20 La Figura 67 es un espectro de FT-IR para el solvato de trifluoroetanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 2000-500 cm^{-1} del espectro.

La Figura 68 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido para el solvato de 2-propanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 69 es un espectro de FT-Raman para el solvato de 2-propanol de bromhidrato de carvedilol.

25 La Figura 70 es un espectro de FT-Raman para el solvato de 2-propanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

La Figura 71 es un espectro de FT-Raman para el solvato de 2-propanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 2000-400 cm^{-1} del espectro.

La Figura 72 es un espectro de FT-IR para el solvato de 2-propanol de bromhidrato de carvedilol.

30 La Figura 73 es un espectro de FT-IR para el solvato de 2-propanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

La Figura 74 es un espectro de FT-IR para el solvato de 2-propanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 2000-500 cm^{-1} del espectro.

La Figura 75 es un difractograma de rayos X de polvo para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 1.

35 La Figura 76 muestra los resultados del análisis térmico para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 1.

La Figura 77 es un espectro de FT-Raman para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 1.

La Figura 78 es un espectro de FT-Raman para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 1 en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

40 La Figura 79 es un espectro de FT-Raman para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 1 en la región de 2000-400 cm^{-1} del espectro.

La Figura 80 es un espectro de FT-IR para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 1.

La Figura 81 es un espectro de FT-IR para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 1 en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

45 La Figura 82 es un espectro de FT-IR para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 1 en la región de 2000-500 cm^{-1} del espectro.

La Figura 83 es un difractograma de rayos X de polvo para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 2.

50 La Figura 84 muestra los resultados del análisis térmico para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 2.

La Figura 85 es un espectro de FT-Raman para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 2.

La Figura 86 es un espectro de FT-Raman para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 2 en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

55 La Figura 87 es un espectro de FT-Raman para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 2 en la región de 2000-400 cm^{-1} del espectro.

La Figura 88 es un espectro de FT-IR para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 2.

La Figura 89 es un espectro de FT-IR para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 2 en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

60 La Figura 90 es un espectro de FT-IR para el solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 2 en la región de 2000-500 cm^{-1} del espectro.

La Figura 91 es un difractograma de rayos X de polvo para formas anhidras de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 92 muestra los resultados del análisis térmico para formas anhidras de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 93 es un espectro de FT-Raman para formas anhidras de bromhidrato de carvedilol.

65 La Figura 94 es un espectro de FT-Raman para formas anhidras de bromhidrato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

La Figura 95 es un espectro de FT-Raman para formas anhidras de bromhidrato de carvedilol en la región de

2000-400 cm^{-1} del espectro.

La Figura 96 es un espectro de FT-IR para formas anhidras de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 97 es un espectro de FT-IR para formas anhidras de bromhidrato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

5 La Figura 98 es un espectro de FT-IR para formas anhidras de bromhidrato de carvedilol en la región de 2000-500 cm^{-1} del espectro.

La Figura 99 es un difractograma de rayos X de polvo para el solvato de etanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 100 muestra los resultados del análisis térmico para el solvato de etanol de bromhidrato de carvedilol.

10 La Figura 101 es un espectro de FT-Raman para el solvato de etanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 102 es un espectro de FT-Raman para el solvato de etanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

La Figura 103 es un espectro de FT-Raman para el solvato de etanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 2000-400 cm^{-1} del espectro.

15 La Figura 104 es un espectro de FT-IR para el solvato de etanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 105 es un espectro de FT-IR para el solvato de etanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 4000-2000 cm^{-1} del espectro.

La Figura 106 es un espectro de FT-IR para el solvato de etanol de bromhidrato de carvedilol en la región de 2000-500 cm^{-1} del espectro.

20 La Figura 107 es un difractograma de rayos X de polvo para el solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 108 es un difractograma de rayos X de polvo para el solvato de 1-pentanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 109 es un difractograma de rayos X de polvo para el solvato de 2-metil-1-propanol de bromhidrato de carvedilol.

25 La Figura 110 es un difractograma de rayos X de polvo para el solvato de trifluoroetanol de bromhidrato de carvedilol.

La Figura 111 es un difractograma de rayos X de polvo para el solvato de 2-propanol de bromhidrato de carvedilol.

Sales de citrato de carvedilol

30 La Figura 112 es un espectro de FT-IR de la sal de monocitrato de carvedilol.

La Figura 113 representa patrones de XRPD de dos lotes diferentes de la sal de monocitrato de carvedilol.

Sales de mandelato de carvedilol

La Figura 114 es un espectro de FT-IR de la sal de mandelato de carvedilol.

La Figura 115 es un espectro de FT-Raman de la sal de mandelato de carvedilol.

Sales de lactato de carvedilol

La Figura 116 es un espectro de FT-IR de la sal de lactato de carvedilol.

La Figura 117 es un espectro de FT-Raman de la sal de lactato de carvedilol.

Sales de maleato de carvedilol

La Figura 118 es un espectro de FT-IR de la sal de maleato de carvedilol.

40 La Figura 119 es un espectro de FT-Raman de la sal de maleato de carvedilol.

Sales de sulfato de carvedilol

La Figura 120 es un espectro de FT-IR de la sal de sulfato de carvedilol.

La Figura 121 es un espectro de FT-Raman de la sal de sulfato de carvedilol.

Sales de glutarato de carvedilol

45 La Figura 122 es un espectro de FT-IR de la sal de glutarato de carvedilol.

La Figura 123 es un espectro de FT-Raman de la sal de glutarato de carvedilol.

Sales de benzoato de carvedilol

La Figura 124 es un espectro de FT-IR de la sal de benzoato de carvedilol.

La Figura 125 es un espectro de FT-Raman de la sal de benzoato de carvedilol.

Mejora de la solubilidad de fármacos en el tubo GI

La Figura 126 representa un perfil de pH-solubilidad para carvedilol.

La Figura 127 representa perfiles plasmáticos medios en perros beagle tras la administración intracolónica de una solución de carvedilol que contiene captisol o carvedilol en suspensión acuosa.

La Figura 128 representa el perfil de disolución/solubilidad de fosfato de carvedilol en tampón Tris a pH = 7,1.

La Figura 129 representa perfiles plasmáticos medios en perros beagle tras la administración por vía oral de las formulaciones enumeradas en la Tabla 4.

5 La Figura 130 representa perfiles plasmáticos medios tras la administración por vía oral de cápsulas Companion llenas de cuatro formulaciones a concentración de 10 mg a perros beagle.

Perfiles farmacodinámicos

La Figura 131 representa un perfil plasmático de cápsulas formuladas según el Ejemplo 29 (B).

La Figura 132 representa perfiles plasmáticos medios de sujetos para la formulación descrita en el Ejemplo 33, Tabla 23.

10 La Figura 133 representa un perfil plasmático individual representativo.

La Figura 134 representa una comparación entre un perfil de producto de prueba (valores medios como en la Figura 133) frente a un perfil para un producto convencional (liberación inmediata) dosificado dos veces al día.

Descripción detallada de la invención

15 En general, la presente invención se refiere a una sal de fosfato de carvedilol, forma anhidra, o solvato de las mismas, composiciones farmacéuticas correspondientes o formas de dosificación de liberación controlada o formulaciones, y procedimientos de administración de formas de carvedilol al tubo digestivo o procedimientos de tratamiento de enfermedades cardiovasculares, que pueden incluir, pero no se limitan a hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis y angina.

20 La presente invención se refiere a formulaciones de liberación controlada, que comprenden sales de fosfato de carvedilol, formas anhidras o solvatos de las mismas.

La presente invención se refiere generalmente a una formulación de liberación controlada, que comprende una sal de fosfato de carvedilol, solvato o formas anhidras; donde la formulación de liberación controlada anteriormente mencionada tras la dosificación oral presenta un perfil plasmático sustancialmente bifásico que presenta un primer nivel pico de concentración plasmática y un primer pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 1-4 horas desde la ingestión y un
25 segundo nivel pico de concentración plasmática y segundo pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 5-8 horas después de la ingestión.

Se desvela una formulación de liberación controlada, que comprende:

30 una sal de carvedilol de solubilidad mejorada, solvato o formas anhidras; donde la formulación de liberación controlada tras la dosificación oral presenta un perfil plasmático sustancialmente bifásico con un primer nivel pico de concentración plasmática y un primer pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 1-4 horas desde la ingestión y un segundo nivel pico de concentración plasmática y un segundo pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 5-10 horas después de la ingestión. En una realización de la presente invención, un primer pulso $T_{\text{máx}}$ puede producirse en el plazo de 1-3 horas desde la ingestión y el segundo pulso $T_{\text{máx}}$ puede producirse en el plazo de 5-10 horas después de la ingestión.

35 Se desvela una formulación de liberación controlada, que comprende al menos uno de estos componentes:

[a] base libre de carvedilol; o

[b] una sal de carvedilol de solubilidad mejorada, solvato o formas anhidras;

40 donde la formulación de liberación controlada es una forma de dosificación de cápsula que comprende una mezcla de pellas o micropartículas de poblaciones de pellas recubiertas de liberación inmediata o poblaciones de pellas recubiertas de liberación controlada de diferentes tamaños; o

donde la formulación de liberación controlada es una forma de dosificación de cápsula que comprende una mezcla de pellas o micropartículas de poblaciones de pellas recubiertas de liberación inmediata y poblaciones de pellas recubiertas de liberación controlada; o

45 donde la formulación de liberación controlada tras la dosificación oral por la noche presenta un perfil de concentración pico plasmática sustancialmente bifásica que presenta un primer nivel pico de concentración plasmática farmacocinética y un primer pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 1-4 horas desde la ingestión y un segundo nivel pico de concentración plasmática y un segundo pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 5-8 horas después de la ingestión.

Sales de carvedilol, formas anhidras, o solvatos de las mismas

50 En general, la presente invención se refiere a sales de fosfato de carvedilol, formas anhidras o solvatos de las mismas.

En particular, la presente invención se refiere a una novedosa sal cristalina, formas anhidras, o forma de solvato de las mismas, que pueden incluir, pero no se limitan a, formas cristalinas u otras formas sólidas, tales como una forma de sal de 1-(carbazol-4-iloxi-3-[[2-(o-metoxifenoxi)etil] amino]-2-propanol).

La base libre de carvedilol o todas las formas de sal de carvedilol, compuestos anhidros o de solvato de la misma

adecuadas para su uso en la presente invención, que incluyen materiales de partida (es decir, tales como carvedilol), productos intermedios o productos, etc., se preparan como se describe en el presente documento, o por la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos, que pueden ser procedimientos usados hasta la fecha o descritos en la bibliografía.

- 5 El carvedilol se desvela y reivindica en la patente de EE.UU. N.º 4.503.067 a Wiedemann y col. ("patente U.S. '067"). Debe hacerse referencia a la patente U.S. '067 para su divulgación completa, que incluye procedimientos de preparación o uso del compuesto de carvedilol. Toda la divulgación de la patente U.S. '067 se incorpora por este documento por referencia en su totalidad.

- 10 La patente de EE.UU. N.º 6.515.010 a Franchini y col. desvela una novedosa forma de sal de carvedilol, concretamente la forma de sal de metanosulfonato de carvedilol, composiciones farmacéuticas que contienen metanosulfonato de carvedilol y el uso del compuesto anteriormente mencionado en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y angina, que se incorpora por este documento por referencia en su totalidad.

- 15 La presente invención se refiere a un compuesto de carvedilol, que es la base libre de carvedilol o una sal novedosa, forma de solvato o anhidra de carvedilol, que puede incluir, pero no se limita a, una forma cristalina u otra forma sólida.

Según la presente invención, se encontró inesperadamente que los compuestos de carvedilol pueden aislarse fácilmente, pero no se limitan a, formas cristalinas u otras formas sólidas, que muestran solubilidad mucho más alta cuando se comparan con la forma de base libre de carvedilol.

- 20 La presente invención está relacionada con sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de base libre de carvedilol o formas correspondientes.

Tales sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de base libre de carvedilol o formas correspondientes de las mismas se forman mediante reacción con ácidos orgánicos o ácidos minerales apropiados, que pueden incluir, pero no se limitan a, formación por tales procedimientos descritos en el presente documento o convencionalmente conocidos en las artes químicas.

- 25 Por ejemplo, tales sales de adición de ácido pueden formarse mediante las siguientes reacciones químicas o procedimientos convencionales:

- 30 reacción de la base libre de carvedilol con un ácido orgánico o ácido mineral adecuado en un disolvente orgánico miscible acuoso con aislamiento de la sal de adición de ácido formada eliminando el disolvente orgánico por técnicas conocidas en la técnica convencionales; o
reacción de la base libre de carvedilol con un ácido orgánico o ácido mineral adecuado en un disolvente orgánico inmiscible acuoso donde la sal de adición de ácido formada se separa directamente o se aísla eliminando el disolvente por técnicas conocidas en la técnica convencionales, tales como por filtración.

Por ejemplo, una sal de adición de ácido de base libre de carvedilol o sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas es una sal de adición de ácido formada de ácidos minerales o ácidos orgánicos.

- 35 Ejemplos representativos de tales ácidos orgánicos o minerales adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, ácido maleico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido ascórbico, ácido pamoico, ácido succínico, ácido bismetilensalicílico, ácido metanosulfónico o sulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido aspártico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido itacónico, ácido glicólico, ácido p-aminobenzoico, ácido glutámico, ácido bencenosulfónico o ácido sulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido sulfúrico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares.

- 40 Según la presente invención, pueden seleccionarse ácidos minerales de, pero no se limitan a, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido sulfúrico, y similares; y los ácidos orgánicos pueden seleccionarse de, pero no se limitan a, ácido metanosulfúrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico y similares.

- 45 Como se indica anteriormente, la presente invención se refiere además a formas de sal de carvedilol, que pueden incluir, pero no se limitan a, novedosas formas de sal cristalina u otras formas sólidas de mandelato de carvedilol, lactato de carvedilol, maleato de carvedilol, sulfato de carvedilol, glutarato de carvedilol, mesilato de carvedilol, fosfato de carvedilol, citrato de carvedilol, bromuro de hidrógeno de carvedilol, oxalato de carvedilol, cloruro de hidrógeno de carvedilol, bromuro de hidrógeno de carvedilol, benzoato de carvedilol, o solvatos correspondientes de los mismos.

- 50 Más particularmente, la presente invención se refiere a formas de sal de carvedilol, que pueden incluir, pero no se limitan a, hidrogenofosfato de carvedilol, dihidrogenofosfato de carvedilol, dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado, dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado, solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol, bromhidrato de carvedilol monohidratado, solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol, solvato de 1-pentanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de 2-metil-1-propanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de trifluoroetanol de

bromhidrato de carvedilol, solvato de 2-propanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 1, solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 2, formas anhidras de bromhidrato de carvedilol o formas anhidras, solvato de etanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol, monocitrato de carvedilol monohidratado, mandelato de carvedilol, lactato de carvedilol, clorhidrato de carvedilol, maleato de carvedilol, sulfato de carvedilol, glutarato de carvedilol, o formas anhidras correspondientes, solvatos de las mismas.

Según la presente invención, pueden aislarse otras sales o solvatos de carvedilol de la presente invención, pero no se limitan a, diferentes formas sólidas o cristalinas. Además, también puede aislarse una especie identificada específica de tales sales de carvedilol (o una especie de solvato correspondiente identificada específica) en diversas formas cristalinas o sólidas diferentes, que puede incluir formas anhidras o formas de solvato. Por ejemplo, solvatos de fosfato de carvedilol adecuados como se definen en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado, dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado (es decir, que incluye las Formas II y IV, respectivamente), solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol y hidrogenofosfato de carvedilol.

En vista de esto, las formas de sal de carvedilol de la presente invención (es decir, que pueden incluir diferentes polimorfos, formas anhidras, solvatos, o hidratos de los mismos) pueden presentar polimorfismo característico. Como es convencionalmente entendido en la materia, el polimorfismo se define como una capacidad de un compuesto para cristalizar como más de una especie cristalina o "polimórfica" distinta. Un polimorfo se define como una fase cristalina sólida de un compuesto con al menos dos disposiciones o formas polimórficas diferentes de esa molécula de compuesto en el estado sólido.

Formas polimórficas de cualquier compuesto dado, que incluyen aquellos de la presente invención, se definen por la misma fórmula química o composición y son tan distintos en estructura química como las estructuras cristalinas de dos compuestos químicos diferentes. Tales compuestos pueden diferenciarse en el empaquetamiento, disposición geométrica de redes cristalinas respectivas, etc.

En vista de lo anterior, las propiedades o características químicas y/o físicas varían con cada forma polimórfica distinta, que pueden incluir variaciones en la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma del cristal, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, etc.

También pueden formarse solvatos y/o hidratos de formas de sal de carvedilol cristalinas de la presente invención cuando moléculas de disolvente se incorporan en la estructura de red cristalina de la molécula de compuesto durante el procedimiento de cristalización. Por ejemplo, formas de solvato de la presente invención pueden incorporar disolventes no acuosos tales como metanol y similares como se describe en el presente documento más adelante. Las formas de hidrato son formas de solvato, que incorporan agua como disolvente en una red cristalina.

En general, las Figuras 1-125 representan datos espectroscópicos y otros datos caracterizadores para sal de carvedilol diferente, específica y distinta, formas anhidras o formas de solvato de las mismas, que pueden incluir, pero no se limitan a, formas cristalinas u otras formas sólidas. Por ejemplo, puede aislarse dihidrogenofosfato de carvedilol como dos formas cristalinas diferentes y distintas, las Formas II y IV, respectivamente, representadas y sustancialmente mostradas en las Figuras 9 a 6 (para la Forma II) y Figura 25 (para la Forma IV), que representan datos espectroscópicos y/u otros caracterizadores.

Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en formas como estereoisómeros, regioisómeros o diaestereoisómeros. Estos compuestos pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Por ejemplo, el carvedilol puede existir como mezcla racémica de enantiómeros R(+) y S(-), o en formas respectivamente ópticas separadas, es decir, que existe por separado como o bien la forma de enantiómero R(+) o en la forma de enantiómero S(+). Todos estos compuestos individuales, isómeros, y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Pueden prepararse sales de carvedilol de la presente invención por diversas técnicas, tales como aquellas ejemplificadas a continuación.

Por ejemplo, el dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado cristalino de la presente invención puede prepararse por cristalización en un sistema de disolventes de acetona-agua que contiene carvedilol y H_3PO_4 . Solvatos también adecuados de sales de fosfato de carvedilol de la presente invención pueden prepararse preparando una suspensión de una sal de fosfato de carvedilol, tal como un sal de dihidrógeno de carvedilol, en un disolvente, tal como metanol.

En otro ejemplo, puede prepararse bromhidrato de carvedilol monohidratado cristalino de la presente invención por cristalización en un sistema de disolventes de acetona-agua que contiene carvedilol y ácido bromhídrico. Por tanto, pueden prepararse solvatos adecuados de sales de bromhidrato de carvedilol preparando una suspensión de la sal de bromhidrato de carvedilol en un disolvente (es decir, tal como dioxano, 1-pentanol, 2-metil-1-propanol, trifluoroetanol, 2-propanol y n-propanol. En particular, los solvatos de bromhidrato de carvedilol como se definen en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, solvato de 1-pentanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de 2-metil-1-pentanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de trifluoroetanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de 2-

propanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 1, solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 2, solvato de etanol de bromhidrato de carvedilol, formas anhidras de bromhidrato de carvedilol), y/o disolviendo la sal de bromhidrato de carvedilol en los disolventes anteriormente mencionados y dejan do que la sal cristalice. Pueden prepararse formas anhidras de bromhidrato de carvedilol disolviendo carvedilol en un disolvente, tal como diclorometano, acetonitrilo o acetato de isopropilo, seguido de la adición de HBr anhidro (HBr en ácido acético o HBr gaseoso).

En otro ejemplo más, la sal de citrato de carvedilol cristalina de la presente invención puede prepararse preparando una solución saturada acuosa de ácido cítrico con carvedilol, ya sea reduciendo la temperatura de la solución, o evaporando lentamente el agua de la disolución. Además, puede prepararse por cristalización en un sistema de disolventes de acetona-agua que contiene carvedilol y ácido cítrico.

Una característica particularmente útil y sorprendente de la forma cristalina de la sal de citrato de carvedilol procede del hecho de que el ácido cítrico es una molécula proquiral. Por consiguiente, está presente una relación 1 a 1 de diastereómeros racémicos en la red cristalina de la sal de citrato de carvedilol. Esto evita la generación de formas incluso más ópticamente activas que podrían posiblemente complicar la estabilidad, velocidades de disolución, metabolismo de absorción *in vivo* y posiblemente efectos farmacológicos.

Según la presente invención, las diversas formas de sal de carvedilol y/o solvatos correspondientes de las mismas se distinguen entre sí usando diferentes técnicas de caracterización o identificación. Tales técnicas incluyen resonancia magnética nuclear (RMN) ^{13}C en estado sólido, resonancia magnética nuclear (RMN) ^{31}P , infrarrojos (IR), Raman, difracción de rayos X de polvo, etc. y/u otras técnicas, tales como calorimetría diferencial de barrido (DSC) (es decir, que mide la cantidad de energía (calor) absorbida o liberada por una muestra a medida que se calienta, enfría o se mantiene a temperatura constante).

En general, las técnicas de RMN en estado sólido anteriormente mencionadas son técnicas no destructivas para dar espectros, que representan un pico de RMN para cada sitio de carbono magnéticamente no equivalente en el estado sólido.

Por ejemplo, en la identificación de compuestos de la presente invención, el espectro de RMN ^{13}C de moléculas orgánicas microcristalinas en polvo refleja que el número de picos observados para una muestra dada dependerá del número de carbonos químicamente únicos por molécula y el número de moléculas no equivalentes por celdilla unidad. Las posiciones de picos (desplazamientos químicos) de los átomos de carbono reflejan el entorno químico del carbono de forma muy parecida a en RMN ^{13}C en estado en solución. Aunque los picos pueden solaparse, cada pico es en principio asignable a un único tipo de carbono. Por tanto, una cifra aproximada del número de sitios de carbono observados da información útil sobre la fase cristalina de una molécula orgánica pequeña.

Basándose en lo anterior, se aplican los mismos principios al fósforo, que tiene ventajas adicionales debido a la alta sensibilidad del núcleo de ^{31}P .

El polimorfismo también puede ser estudiado por comparación de espectros de ^{13}C y ^{31}P . En el caso de material amorfo, normalmente se observan formas de pico ensanchadas, que reflejan el intervalo de entornos experimentados por los sitios ^{13}C o ^{31}P en los tipos de material amorfo.

Específicamente, sales de carvedilol, formas anhidras o solvatos de las mismas, que pueden incluir novedosas formas cristalinas, se caracterizan sustancialmente por datos espectroscópicos como se describen a continuación y se representan en las Figuras 1-125.

Ejemplos de datos espectroscópicos asociados a la sal de carvedilol específica, formas anhidras o formas de solvato, se describen a continuación.

Por ejemplo, el dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado cristalino (véase, Ejemplo 1: Forma I) se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 1, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $7,0 \pm 0,2$ (2θ), $11,4 \pm 0,2$ (2θ), $15,9 \pm 0,2$ (2θ), $18,8 \pm 0,2$ (2θ), $20,6 \pm 0,2$ (2θ), $22,8 \pm 0,2$ (2θ) y $25,4 \pm 0,2$ (2θ).

El dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado cristalino (véase, Ejemplo 2: Forma II) se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 9, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $6,5 \pm 0,2$ (2θ), $7,1 \pm 0,2$ (2θ), $13,5 \pm 0,2$ (2θ), $14,0 \pm 0,2$ (2θ), $17,8 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ) y $21,0 \pm 0,2$ (2θ).

El solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 3: Forma III) se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 24, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $6,9 \pm 0,2$ (2θ), $7,2 \pm 0,2$ (2θ), $13,5 \pm 0,2$ (2θ), $14,1 \pm 0,2$ (2θ), $17,8 \pm 0,2$ (2θ) y $34,0 \pm 0,2$ (2θ).

El dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado cristalino (véase, Ejemplo 4: Forma IV) se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 24, que representa picos característicos en

grados dos-theta (2θ): es decir, $6,4 \pm 0,2$ (2θ), $9,6 \pm 0,2$ (2θ), $16,0 \pm 0,2$ (2θ), $18,4 \pm 0,2$ (2θ), $20,7 \pm 0,2$ (2θ) y $24,5 \pm 0,2$ (2θ).

5 La preparación de dihidrogenofosfato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 5: Forma V) se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 28, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $13,2 \pm 0,2$ (2θ), $15,8 \pm 0,2$ (2θ), $16,3 \pm 0,2$ (2θ), $21,2 \pm 0,2$ (2θ), $23,7 \pm 0,2$ (2θ) y $26,0 \pm 0,2$ (2θ).

10 La preparación de hidrogenofosfato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 6: Forma VI) se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 29, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $5,5 \pm 0,2$ (2θ), $12,3 \pm 0,2$ (2θ), $15,3 \pm 0,2$ (2θ), $19,5 \pm 0,2$ (2θ), $21,6 \pm 0,2$ (2θ) y $24,9 \pm 0,2$ (2θ).

El bromhidrato de carvedilol monohidratado cristalino (véase, Ejemplo 8: Forma 1) se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 1, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $6,5 \pm 0,2$ (2θ), $10,3 \pm 0,2$ (2θ), $15,7 \pm 0,2$ (2θ), $16,3 \pm 0,2$ (2θ), $19,8 \pm 0,2$ (2θ), $20,1 \pm 0,2$ (2θ), $21,9 \pm 0,2$ (2θ), $25,2 \pm 0,2$ (2θ) y $30,6 \pm 0,2$ (2θ).

15 El solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 9: Forma 2) también se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 78, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $7,7 \pm 0,2$ (2θ), $8,4 \pm 0,2$ (2θ), $15,6 \pm 0,2$ (2θ), $17,0 \pm 0,2$ (2θ), $18,7 \pm 0,2$ (2θ), $19,5 \pm 0,2$ (2θ), $21,4 \pm 0,2$ (2θ), $23,7 \pm 0,2$ (2θ) y $27,9 \pm 0,2$ (2θ).

20 El solvato de 1-pentanol de bromhidrato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 10: Forma 3) también se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 79, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $7,7,5 \pm 0,2$ (2θ), $7,8 \pm 0,2$ (2θ), $15,2 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ), $22,1 \pm 0,2$ (2θ) y $31,4 \pm 0,2$ (2θ).

25 El solvato de 2-metil-1-propanol de bromhidrato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 11: Forma 4) también se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 80, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $7,8 \pm 0,2$ (2θ), $8,1 \pm 0,2$ (2θ), $16,3 \pm 0,2$ (2θ), $18,8 \pm 0,2$ (2θ), $21,8 \pm 0,2$ (2θ) y $28,5 \pm 0,2$ (2θ).

30 El solvato de trifluoroetanol de bromhidrato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 12: Forma 5) también se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 81, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $7,7 \pm 0,2$ (2θ), $8,4 \pm 0,2$ (2θ), $15,6 \pm 0,2$ (2θ), $16,9 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ), $21,8 \pm 0,2$ (2θ), $23,8 \pm 0,2$ (2θ), $23,7 \pm 0,2$ (2θ) y $32,7 \pm 0,2$ (2θ).

El solvato de 2-propanol de bromhidrato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 13: Forma 6) también se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 82, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $7,9 \pm 0,2$ (2θ), $8,3 \pm 0,2$ (2θ), $18,8 \pm 0,2$ (2θ), $21,7 \pm 0,2$ (2θ), $23,2 \pm 0,2$ (2θ), $23,6 \pm 0,2$ (2θ) y $32,1 \pm 0,2$ (2θ).

35 El solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 1 cristalino (véase, Ejemplo 14: Forma 7) también se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 46, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $7,9 \pm 0,2$ (2θ), $8,5 \pm 0,2$ (2θ), $17,0 \pm 0,2$ (2θ), $18,8 \pm 0,2$ (2θ), $21,6 \pm 0,2$ (2θ), $23,1 \pm 0,2$ (2θ), $23,6 \pm 0,2$ (2θ) y $21,2 \pm 0,2$ (2θ).

40 El solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 2 cristalino (véase, Ejemplo 15: Forma 8) también se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 54, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $8,0 \pm 0,2$ (2θ), $18,8 \pm 0,2$ (2θ), $21,6 \pm 0,2$ (2θ), $23,1 \pm 0,2$ (2θ), $25,9 \pm 0,2$ (2θ), $27,2 \pm 0,2$ (2θ), $30,6 \pm 0,2$ (2θ) y $32,2 \pm 0,2$ (2θ).

45 Las formas anhidras de bromhidrato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 16: Forma 9) también se identifican por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 62, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $6,6 \pm 0,2$ (2θ), $16,1 \pm 0,2$ (2θ), $17,3 \pm 0,2$ (2θ), $21,2 \pm 0,2$ (2θ), $22,1 \pm 0,2$ (2θ), $24,1 \pm 0,2$ (2θ) y $27,9 \pm 0,2$ (2θ).

50 El solvato de etanol de bromhidrato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 17: Forma 10) también se identifica por un patrón de difracción de rayos X como se muestra sustancialmente en la Figura 70, que representa picos característicos en grados dos-theta (2θ): es decir, $8,1 \pm 0,2$ (2θ), $8,6 \pm 0,2$ (2θ), $13,2 \pm 0,2$ (2θ), $17,4 \pm 0,2$ (2θ), $18,6 \pm 0,2$ (2θ), $21,8 \pm 0,2$ (2θ), $23,2 \pm 0,2$ (2θ), $23,7 \pm 0,2$ (2θ) y $27,4 \pm 0,2$ (2θ).

El bromhidrato de carvedilol monohidratado cristalino se identifica además por un espectro infrarrojo como se muestra sustancialmente en la Figura 6.

Formas anhidras de bromhidrato de carvedilol también un espectro infrarrojo, que comprende absorción característica, bandas expresadas en números de onda como se muestra sustancialmente en la Figura 67.

El bromhidrato de carvedilol monohidratado cristalino también se identifica por un espectro Raman como se muestra sustancialmente en la Figura 3.

Formas anhidras de bromhidrato de carvedilol también un espectro Raman que comprende picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 64.

- 5 El benzoato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 22) se identifica por un patrón de espectro de FT-IR como se muestra sustancialmente en la Figura 124, que representa picos característicos en números de onda (cm^{-1}): es decir, 672 cm^{-1} , 718 cm^{-1} , 754 cm^{-1} , 767 cm^{-1} , 1022 cm^{-1} , 1041 cm^{-1} , 1106 cm^{-1} , 1260 cm^{-1} , 1498 cm^{-1} , 1582 cm^{-1} , 1604 cm^{-1} , 1626 cm^{-1} , 2932 cm^{-1} , 3184 cm^{-1} y 3428 cm^{-1} . Por tanto, el benzoato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 22) se identifica por un patrón de espectro de FT-Raman como se muestra sustancialmente en la Figura 125, que representa picos característicos en números de onda (cm^{-1}): es decir, 108 cm^{-1} , 244 cm^{-1} , 424 cm^{-1} , 538 cm^{-1} , 549 cm^{-1} , 728 cm^{-1} , 1001 cm^{-1} , 1015 cm^{-1} , 1128 cm^{-1} , 1286 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 1626 cm^{-1} , 2934 cm^{-1} , 3058 cm^{-1} y 3072 cm^{-1} .

- 10 El mandelato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 23) se identifica por un patrón de espectro de FT-IR como se muestra sustancialmente en la Figura 114, que representa picos característicos en números de onda (cm^{-1}): es decir, 699 cm^{-1} , 723 cm^{-1} , 752 cm^{-1} , 784 cm^{-1} , 1053 cm^{-1} , 1583 cm^{-1} , 1631 cm^{-1} , 3189 cm^{-1} , 3246 cm^{-1} y 3396 cm^{-1} . También el mandelato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 23) se identifica por un patrón de espectro de FT-Raman como se muestra sustancialmente en la Figura 115, que representa picos característicos en números de onda (cm^{-1}): es decir, 233 cm^{-1} , 252 cm^{-1} , 322 cm^{-1} , 359 cm^{-1} , 423 cm^{-1} , 744 cm^{-1} , 1002 cm^{-1} , 1286 cm^{-1} , 1631 cm^{-1} , 3052 cm^{-1} , 3063 cm^{-1} y 3077 cm^{-1} .

- 15 El lactato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 24) se identifica por un patrón de espectro de FT-IR como se muestra sustancialmente en la Figura 116, que representa picos característicos en números de onda (cm^{-1}): es decir, 720 cm^{-1} , 753 cm^{-1} , 785 cm^{-1} , 1097 cm^{-1} , 1124 cm^{-1} , 1253 cm^{-1} , 1584 cm^{-1} y 3396 cm^{-1} . Por tanto, el lactato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 24) se identifica por un patrón de espectro de FT-Raman como se muestra sustancialmente en la Figura 117, que representa picos característicos en números de onda (cm^{-1}): es decir, 321 cm^{-1} , 422 cm^{-1} , 549 cm^{-1} , 765 cm^{-1} , 1015 cm^{-1} , 1284 cm^{-1} , 1626 cm^{-1} , 3066 cm^{-1} y 3078 cm^{-1} .

- 20 El sulfato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 25) se identifica por un patrón de espectro de FT-IR como se muestra sustancialmente en la Figura 120, que representa picos característicos en números de onda (cm^{-1}): es decir, 727 cm^{-1} , 743 cm^{-1} , 787 cm^{-1} , 1026 cm^{-1} , 1089 cm^{-1} , 1251 cm^{-1} , 1215 cm^{-1} , 1586 cm^{-1} , 1604 cm^{-1} y 3230 cm^{-1} . Por tanto, el sulfato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 25) también se identifica por un patrón de espectro de FT-Raman como se muestra sustancialmente en la Figura 121, que representa picos característicos en números de onda (cm^{-1}): es decir, 242 cm^{-1} , 318 cm^{-1} , 423 cm^{-1} , 549 cm^{-1} , 1014 cm^{-1} , 1214 cm^{-1} , 1282 cm^{-1} , 1627 cm^{-1} , 2969 cm^{-1} y 3066 cm^{-1} .

- 25 El maleato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 26) se identifica por un patrón de espectro de FT-IR como se muestra sustancialmente en la Figura 118, que representa picos característicos en números de onda (cm^{-1}): es decir, 725 cm^{-1} , 741 cm^{-1} , 756 cm^{-1} , 786 cm^{-1} , 1024 cm^{-1} , 1109 cm^{-1} , 1215 cm^{-1} , 1586 cm^{-1} y 3481 cm^{-1} . Por tanto, el maleato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 26) también se identifica por un patrón de espectro de FT-Raman como se muestra sustancialmente en la Figura 119, que representa picos característicos en números de onda (cm^{-1}): es decir, 249 cm^{-1} , 324 cm^{-1} , 423 cm^{-1} , 549 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 1012 cm^{-1} , 1216 cm^{-1} , 1286 cm^{-1} , 1629 cm^{-1} y 3070 cm^{-1} .

- 30 El glutarato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 27) se identifica por un patrón de espectro de FT-IR como se muestra sustancialmente en la Figura 122, que representa picos característicos en números de onda (cm^{-1}): es decir, 724 cm^{-1} , 743 cm^{-1} , 786 cm^{-1} , 1024 cm^{-1} , 1044 cm^{-1} , 1089 cm^{-1} , 1251 cm^{-1} , 1586 cm^{-1} , 1604 cm^{-1} y 3229 cm^{-1} . Por tanto, el glutarato de carvedilol cristalino (véase, Ejemplo 27) se identifica por un patrón de espectro de FT-Raman como se muestra sustancialmente en la Figura 123, que representa picos característicos en números de onda (cm^{-1}): es decir, 141 cm^{-1} , 246 cm^{-1} , 322 cm^{-1} , 423 cm^{-1} , 551 cm^{-1} , 749 cm^{-1} , 1011 cm^{-1} , 1213 cm^{-1} , 1284 cm^{-1} , 1628 cm^{-1} , 2934 cm^{-1} y 3073 cm^{-1} .

- 35 Composiciones farmacéuticas, formulaciones de liberación controlada, pautas de dosificación y formas de dosificación

En general, la presente invención también se refiere a diferentes formas de dosificación, composiciones farmacéuticas y/o formulaciones de liberación controlada, que pueden contener base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o formas anhidras de los mismos como se describe en el presente documento.

- 40 En general, para que las medicaciones sean óptimamente eficaces es importante que la administración cumpla la pauta posológica estipulada. El mal cumplimiento puede comprometer la seguridad y eficacia. El cumplimiento es normalmente un problema con las medicaciones para enfermedades asintomáticas crónicas y donde los pacientes son ancianos y/o inseguros.

- 45 Como se trató previamente, el carvedilol es conocido como una medicación eficaz para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, y otras afecciones cardiovasculares. Su modo de acción único es una consecuencia de que es una mezcla de isómeros R y S con efectos farmacológicos complementarios. La vasodilatación y la reducida resistencia periférica son una consecuencia del bloqueo alfa asociado al isómero R. la

reducción de la tensión arterial se atribuye al bloqueo beta contribuido por ambos isómeros R y S.

Actualmente, el carvedilol se administra para tratar enfermedades cardiovasculares a un sujeto en necesidad del mismo y normalmente se administra dos veces al día. Enfermedades cardiovasculares tratables por los procedimientos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, angina, etc.

Sin embargo, para enfermedades crónicas tales como enfermedades cardiovasculares, se desea una pauta posológica de una vez al día, para mejorar el cumplimiento del paciente y reducir el "número de pastillas". La medicación que se dosifica una vez al día facilita un mayor cumplimiento con la pauta posológica. Esto se aplica especialmente a enfermedades asintomáticas crónicas. De esto resultado que la medicación para una afección como hipertensión, aterosclerosis y/o algunas otras afecciones cardíacas es la más eficaz, desde una perspectiva de seguridad y eficacia, si se administra una vez al día.

En muchos casos, la farmacocinética o farmacodinámica de un fármaco son tales que una dosis de una vez al día, usando formas de dosificación convencionales, proporciona terapia adecuada.

Con algunos fármacos puede ser necesario formular una forma de dosificación que libere el fármaco durante un periodo prolongado, para proporcionar niveles en plasma sostenidos que demuestren la duración de acción deseada. Tales formas de dosificación de liberación modificada están invariablemente diseñadas para proporcionar niveles en plasma que no fluctúan significativamente con el tiempo.

Está bien establecido que hay una fuerte relación entre la frecuencia de dosificación y el cumplimiento. La medicación que es administrada una vez al día se considera la mejor desde una perspectiva de conveniencia y cumplimiento que cuando son necesarias dosis más frecuentes. Así, la medicación para una afección crónica y "silenciosa" como la hipertensión, y otras afecciones cardíacas, es más eficaz, desde una perspectiva de seguridad y eficacia si se administra una vez al día.

La farmacocinética o farmacodinámica de un fármaco puede ser tal que una administración una vez al día, usando formas de dosificación convencionales, proporcione terapia adecuada. Sin embargo, con algunos fármacos puede ser necesario formular de manera que la forma de dosificación libere el fármaco durante un periodo prolongado, con el fin de sostener los niveles en plasma para proporcionar la duración de acción deseada. Tales formas de dosificación de liberación modificada se diseñan tradicionalmente para proporcionar niveles en plasma de fármaco que no fluctúan significativamente con el tiempo.

Sin embargo, una medicación que proporciona niveles en plasma constante puede no siempre ser óptima para tratar hipertensión, aterosclerosis o afecciones relacionadas. La tensión arterial está influida por el ritmo circadiano. Aumenta por la mañana al despertarse (el llamado "ascenso matutino"), es máximo durante las actividades del día y disminuye por la noche, particularmente entre aproximadamente medianoche a 3 am (véase, Anar Y.A, White W.B; Drugs (1998) 55 (5) 631-643; Chronotherapeutics for Cardiovascular Disease). "El ascenso matutino puede ser un factor en la incidencia más alta de incidentes cardiovasculares como accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio y angina de pecho que se producen a primeras horas de la mañana.

La tensión arterial también puede seguir elevada por la noche en algunos hipertensos, particularmente los ancianos. Éstos han sido llamado "pacientes sin descenso nocturno de la tensión arterial" y una afección tal está asociada a elevada morbilidad cardiovascular (véase, Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimida K; Hypertension (1996) 27 (1) 130-135. Nocturnal Fall of Blood Pressure and Silent Cerebrovascular Damage in Elderly Hypertensive Patients).

La absorción de fármaco tras la dosificación oral requiere que el fármaco se disuelva primero en el medio gastrointestinal. En la mayoría de los casos, tal disolución es principalmente una función de la solubilidad del fármaco. Si solubilidad está afectada por el pH, es probable que la absorción varíe en diferentes regiones del tubo digestivo, debido a que el pH varía de valores ácidos en el estómago a más neutros en el intestino.

Tal solubilidad dependiente del pH puede complicar el diseño de la forma de dosificación cuando se necesita que la absorción de fármaco sea prolongada, retardada o controlada de otro modo, para demostrar un efecto de acción sostenida o retardada. Variaciones en la solubilidad pueden conducir a disolución variable, absorción y efecto terapéutico consecuente.

Por tanto, puede haber un caso en el que los niveles en plasma deban ser óptimos en momentos de alto riesgo, a condición de que haya una asociación entre el nivel en plasma y el efecto farmacodinámico. En general, la medicación cardiovascular ha sido diseñada con tales requisitos en mente (véase, White W.H, Andes R.J, MacIntyre J.M, Black H.R, Sica D.A; The American Journal of Cardiology (1995) 76, 375-380. Nocturnal Dosing of a Novel Delivery System of Verapamil for Systemic Hypertension). Por ejemplo, el efecto asociado al bloqueo beta sobre la tensión arterial es proporcional a la dosis (véase, De May C.D, Breithaupt K, Schloos J, Neugebauer G, Palm D, Belz G.G; Clinical Pharmacology & Therapeutics ((1994) 55, (3) 329-337. Dose-Effect and Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Relationships of Beta-Adrenergic Receptor Blocking Properties of Various Doses of Carvedilol in Healthy Humans).

- Sería beneficioso, por tanto, en casos en los que hay buena asociación entre el nivel en plasma y la respuesta clínica, que niveles de fármaco óptimos estuvieran presentes antes y durante los momentos de alto riesgo de manera que el sistema cardiovascular se estabilizara y no fuera vulnerable a un cambio espectacular, o que los niveles del agente farmacológico no fueran inferiores a los terapéuticos. Algunas medicaciones cardiovasculares recientes han sido diseñadas para proporcionar "cobertura a primeras horas de la mañana" (White W.H, Andes R.J, MacIntyre J.M, Black H.R, Sica D.A; The American Journal of Cardiology (1995) 76 375-380. Nocturnal Dosing of a Novel Delivery System of Verapamil for Systemic Hypertension), pero no parece estar disponible ninguna que proporcione cobertura para el periodo "sin descenso nocturno de la tensión arterial", además de proteger contra el ascenso matutino.
- 5 El efecto asociado al bloqueo beta sobre la tensión arterial es proporcional a la dosis (De May C.D, Breithaupt K, Schloos J, Neugebauer G, Palm.D, Belz G.G; Clinical Pharmacology & Therapeutics (1994) 55 (3)329-337. Dose-Effect and Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Relationships of Beta-Adrenergic Receptor Blocking Properties of Various Doses of Carvedilol in Healthy Humans.
- 10 Por tanto, es probable que la terapia sea más eficaz si se proporcionan niveles en plasma adecuados antes y durante los momentos de mayor riesgo. Así, una forma de dosificación tomada por la noche (momento de irse a la cama), que libera el fármaco en dos fases, concretamente durante el periodo de medianoche-3 am y antes de y durante las actividades del "ascenso matutino" debería proporcionar terapia basada en farmacología óptima. Al mismo tiempo es importante que se mantengan niveles adecuados durante todo el periodo de dosificación completo, para proporcionar control fiable y estable.
- 15 Una ventaja adicional de una forma de dosificación óptimamente diseñada se refiere a la tasa de liberación de fármaco de la unidad inmediatamente después de la ingestión. El bloqueo alfa demuestra un efecto de vasodilatación y reducción asociada de la resistencia periférica. Si los niveles en plasma de fármaco aumentan demasiado rápido, esto puede conducir a hipotensión postural y riesgo de descenso. El aumento más gradual en los niveles en plasma conduciría, posiblemente, a una medicación más segura.
- 20 Con las consideraciones anteriores, será evidente que una forma de dosificación óptimamente diseñada de una vez al día de carvedilol, tomada por la noche, debe tener las siguientes características:
- 25 Liberar el fármaco a una velocidad más lenta tras la ingestión de manera que la acumulación en plasma sea gradual, evitando así la rápida disminución en la tensión arterial y minimizando el riesgo de acontecimientos adversos relacionados con la hipotensión ortostática;
- 30 proporcionar niveles en plasma adecuados de fármaco aproximadamente 1-3 horas después de la dosis, con caída posterior a medida que pasa el tiempo;
- 35 proporcionar un "pico posterior o segundo pico", aproximadamente 5-10 horas después de la dosis con reducción gradual de los niveles en plasma a partir de aquí; y
- proporcionar que los niveles en plasma que no se encuentran por debajo del nivel mínimo para eficacia, tales como los niveles en plasma después de 24 horas, deban ser comparables a aquellos obtenidos cuando se administra la dosis de dos veces al día (como la mediación COREG® comercial actual en los Estados Unidos).
- Además, un perfil asociado a una dosis de una vez al día tal de carvedilol presentaría un primer pico a aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, que debe ser más bajo que el pico posterior o segundo pico ya que la actividad fisiológica está en un mínimo durante el sueño de manera que el control requiere menos fármaco.
- 40 A diferencia, los niveles en plasma por la mañana deben reflejar la mayor actividad y estrés cardiovascular asociado en ese momento.
- Un perfil tal está de acuerdo con el actual pensamiento de que las medicaciones para afecciones cardiovasculares, que proporcionan concentraciones de fármaco casi constantes con el tiempo, pueden no ser óptimamente diseñadas. Debido a las variaciones circadianas en la tensión arterial, puede ser más apropiado proporcionar altas concentraciones de fármaco en momentos de mayor necesidad. Además, la reducción de la tensión arterial no debe ser excesiva durante la noche, para reducir las posibilidades de hipotensión nocturnas y accidente cerebrovascular isquémico (Smith David.G.H: American Journal of Hypertension: (2001) 14 296S-301S. Pharmacology of Cardiovascular Therapeutic Agents).
- 45 Las propiedades fisicoquímicas, y la farmacocinética del carvedilol, dificultan diseñar el tipo de sistema de administración descrito anteriormente, por los siguientes motivos:
- 50 Tanto las formas de carvedilol de isómero R como S son relativamente rápidamente eliminadas de la circulación sistémica (la fase de eliminación alfa es aproximadamente 1,5 horas); y los niveles en plasma son rápidamente y sustancialmente disminuidos tras alcanzarse las concentraciones plasmáticas pico.
- 55 El pH-solubilidad acuosa de la forma de base libre de carvedilol es tal (Figura 126) que es probable que la absorción sea baja, o incluso inexistente, de las regiones neutras del tubo digestivo. Un fármaco necesita estar en disolución si va a pasar del intestino a la circulación sistémica y generalmente se acepta que, donde la solubilidad acuosa es

inferior a aproximadamente 5 mg/ml, la absorción tras la dosificación oral puede ser problemática (Ritschel W.A. *Arzneim Forsch* (1975), 25, p. 853)). A los valores de pH encontrados en el intestino delgado distal y colon, la solubilidad de la base libre de carvedilol no supera 0,1 mg (100 mcg) por ml).

- 5 Un perfil de solubilidad tal dificulta diseñar una forma de dosificación que sostenga la absorción durante largos periodos proporcionando liberación lenta del fármaco de la forma de dosificación a medida que atraviesa el tubo digestivo. A valores de pH en las partes central e inferior del intestino delgado es probable que la solubilidad sea insuficiente para permitir que fármaco suficiente sea disuelto para proporcionar el flujo de absorción adecuado. Esta limitación podría ser teóricamente vencida si fuera posible diseñar una unidad que permaneciera en el estómago o
- 10 intestino delgado superior, de forma que el fármaco se liberara a un entorno más propicio para la disolución y absorción. Sin embargo, el máximo periodo que una forma de dosificación es retenida en el estómago alimentado es aproximadamente tres horas. Este periodo de tiempo podría posiblemente ser prolongado si una comida de alto contenido en grasas fuera consumida en el momento de la dosis. Sin embargo, esto es probablemente poco práctico para la dosis de "antes de ir a la cama", especialmente donde en cualquier caso una dieta tal es desaconsejable para pacientes con enfermedad cardiovascular.
- 15 Así, será obvio para un experto en la materia que la rápida eliminación sistémica, combinada con la mala solubilidad a pH neutro del carvedilol, limita las posibilidades de diseñar una unidad que proporcione absorción prolongada y niveles en plasma sostenidos. En efecto, existen tremendos retos, si no insuperables, en el diseño de una unidad que incorpore características de liberación retardada y específicas del tiempo, además de proporcionar niveles en plasma adecuados durante un periodo de dosis de una vez al día. La ausencia de cualquier forma de dosificación de
- 20 liberación modificada comercialmente disponible de carvedilol, diseñada para efecto cronoterapéutico óptimo, respalda este punto de vista.

Sin embargo, la respuesta a dosis y la evolución temporal del carvedilol en el cuerpo es tal que una forma de dosificación convencional, que libera todo el fármaco inmediatamente tras la ingestión, no proporciona una terapia de una vez al día.

- 25 La liberación de la forma de dosificación necesita ralentizarse de manera que se prolongue la absorción y posterior residencia sistémica. Esto, sin embargo, requiere que la liberación y disolución se produzcan a lo largo del tubo GI, no solo en el estómago.

Por tanto, cabría esperar que la terapia fuera más eficaz si niveles en plasma pico se proporcionaran en momentos de mayor riesgo.

- 30 En un contexto tal, una forma de dosificación basada en carvedilol que es tomada por la noche (en el momento de ir a la cama), que administra el fármaco en dos fases para cubrir el periodo de medianoche-3 am y el ascenso matutino temprano, debería proporcionar terapia optima, mientras que mantiene una pauta posológica de una vez al día.

- 35 Sin embargo, las propiedades del principio activo carvedilol, además de su farmacocinética, dificultan diseñar un sistema de administración tal, por los siguientes motivos:

- [1] la absorción del tubo digestivo bajo es menos eficiente que la del estómago. Esto está probablemente relacionado con la solubilidad muy baja del carvedilol a pH neutro, dificultando diseñar una forma de dosificación que sostenga la absorción durante largos periodos. El máximo periodo que una forma de dosificación es retenida en el estómago alimentado es aproximadamente tres horas; o
- 40 [2] la eliminación relativamente rápida (fase de eliminación alfa) significa que niveles en plasma se reducen rápidamente y sustancialmente tras alcanzar la concentración plasmática pico.

Estas consideraciones, tomadas conjuntamente, enseñan que la provisión de una forma de dosificación, administrando carvedilol en momentos de máximo riesgo del paciente, y el posible beneficio óptimo, son difíciles, si no imposible.

- 45 Sin embargo, se ha mostrado ahora sorprendentemente que cuando se utiliza una sal de carvedilol, solvato o formas anhidras de los mismos, y, cuando una sal de carvedilol tal, solvato o formas anhidras de los mismos se formula usando tecnología de liberación modificada apropiada, se obtienen perfiles plasmáticos en voluntarios humanos que están alineados con lo que el conocimiento de la cronobiología sugiere que puede ser óptimamente beneficioso en hipertensión, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva u otros trastornos cardiovasculares. Las formulaciones
- 50 de la presente invención también pueden incluir base libre de carvedilol.

- Por tanto, la solubilidad de la base libre de carvedilol o diversas sales de carvedilol, o solvatos, como aquellos descritos en el presente documento, puede facilitar la provisión o desarrollo de una forma de dosificación, tal como una formulación de liberación controlada, de la que el principio activo está disponible para bioabsorción a través del tubo digestivo (es decir, en particular el intestino delgado inferior y colon). Véase el Ejemplo 28 en el presente
- 55 documento y la discusión correspondiente en las páginas 111-116 de la presente memoria descriptiva.

Se define que las partes del tubo digestivo incluyen generalmente el estómago (es decir, que incluye el antro y píloro

del intestino), intestino delgado (es decir, que tiene tres partes: el duodeno, yeyuno, íleon), intestino grueso (es decir, que tiene tres partes: el ciego, colon, recto), hígado, vesícula biliar y páncreas.

En vista de lo anterior, la presente invención se refiere a una realización donde un compuesto, composición farmacéutica, o formulación o forma de dosificación de liberación controlada se presenta como una dosis unitaria tomada o administrada de 1 a 2 veces al día, lo más especialmente tomada o administrada una vez al día para lograr el efecto deseado.

Y, lo que es más importante, las propiedades químicas o físicas de las formas de carvedilol descritas en el presente documento, que incluyen, pero no se limitan a, la base libre de carvedilol anteriormente identificada o sales de carvedilol, formas anhidras o solvatos de las mismas, indican que aquellas formas pueden ser particularmente adecuadas para inclusión en agentes medicinales, composiciones farmacéuticas, formulaciones o formas de dosificación de liberación controlada, etc.

La pauta de tratamiento para la administración de compuestos, composiciones farmacéuticas, o formulaciones o formas de dosificación de liberación controlada de la presente invención, también puede ser fácilmente determinada por aquellos expertos habituales en la materia. La cantidad del compuesto, composición farmacéutica, o formulación de liberación controlada o forma de dosificación de la presente invención administrada puede variar a lo largo de un amplio intervalo para proporcionar una unidad dosificación en una cantidad eficaz basada en el peso corporal del paciente por día para lograr el efecto deseado y basándose en el modo de administración.

El alcance de la presente invención incluye todos los compuestos, composiciones farmacéuticas, o formulaciones o formas de dosificación de liberación controlada, que están contenidos en una cantidad eficaz para lograr su fin previsto. Aunque las necesidades individuales varían, la determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada componente está dentro de la experiencia de la materia.

Según una composición farmacéutica, forma de dosificación o formulación de liberación controlada de la presente invención como se describe en el presente documento (es decir, que incluye cualquiera de la realización específica descrita para diversos sistemas de administración o tecnologías aplicables con la presente invención), una realización específica puede incluir base libre de carvedilol o base libre de carvedilol, que puede estar, pero no se limita a, estar en una combinación con una sal de carvedilol de solubilidad mejorada, solvato o forma(s) anhidra(s) de los mismos.

Definiciones generales adecuadas para definir los aspectos de la presente invención se exponen a continuación.

Como se usa en la presente invención, el término liberación controlada generalmente se define como una formulación que logra liberación lenta o controlada de un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado.

En las formulaciones de liberación controlada o modificada de la presente invención, una porción de la base libre de carvedilol, sal, forma de solvato o anhidra de las mismas en una formulación se pone a disposición como una dosis que se libera rápidamente, de liberación inmediata o de carga y donde la porción restante es liberada en un modo de liberación controlada, retardada o sostenida.

Ejemplos conocidos en la técnica convencionales de tales sistemas de liberación controlada pueden incluir, pero no se limitan a, un comprimido de matriz o formulación en perlas, y/o un comprimido recubierto de película barrera o formulación en perlas/pellas.

El término liberación retardada se define como cualquier formulación, donde la liberación del fármaco es retardada durante un cierto tiempo o mínimo en condiciones ácidas, pero rápida por encima de un cierto pH que depende del uso de materiales de recubrimiento o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como el tipo de polímero usado para el recubrimiento de película barrera. Ejemplos conocidos en la técnica convencionales de tales sistemas de liberación retardada pueden incluir, pero no se limitan a, comprimidos de liberación controlada y cápsulas y comprimidos con recubrimiento entérico y perlas.

Para los fines de la presente solicitud, el término "liberación prolongada" significa contenido en una matriz, o combinado con excipientes, que retardan la liberación y así prolongan la duración de la acción del constituyente activo.

Además, "acción prolongada" significa que tienen un tiempo de eliminación más largo (semivida o $t_{1/2}$) del compartimento plasmático que otros fármacos de la misma clase.

El término liberación pulsátil indica cualquier comprimido de múltiples unidades o formulación de cápsula donde en mini-comprimidos individuales o partículas/pellas/perlas hay película de barrera de polímero, que utiliza dosis pulsátiles intermitentes de un fármaco activo o de una o más unidades en función del tiempo. Tales formulaciones de liberación controlada o modificada de la presente invención se formulan de un modo tal que los modos de liberación tal como se han descrito anteriormente que producen la liberación de la forma de fármaco activo de una base libre de carvedilol, o una sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas, son predominantemente afectados después de la administración durante el paso en el tubo digestivo, especialmente el paso a través del estómago,

intestino delgado y grueso y el colon.

Ejemplos generales de formulaciones de liberación controlada, liberación pulsátil y de liberación retardada que son adecuados para incorporar los compuestos de la presente invención descritos en tales referencias que siguen, respectivamente, que se incorporan por este documento por referencia en su totalidad: Sustained Release Medications, Chemical Technology, Review No. 177, Ed. J. C. Johnson, Noyes Data Corporation (1980); Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications, 2ª edición, Eds. J. R. Robinson, V. H. L. Lee, Mercel Dekkes Inc., New York (1987); Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, Ed. A. Osol, Mack Publishing Company (1980); y/o Solubility Considerations and Design of Controlled Release Dosage Forms, por G. M. Venkatesh, Polymer Preprint, Volume 40, pp 322, 1999 (American Chemical Society).

Según una composición farmacéutica, forma de dosificación o formulación de liberación controlada de la presente invención como se describe en el presente documento (es decir, que incluye cualquiera de la realización específica descrita para diversos sistemas de administración o tecnologías aplicables con la presente invención), una realización específica puede incluir sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de base libre de carvedilol o formas correspondientes como se describe en el presente documento. Tales sales farmacéuticamente aceptables de base libre de carvedilol o formas correspondientes se forman con ácidos orgánicos o minerales apropiados, que pueden incluir, pero no se limitan a, formación por procedimientos conocidos en la técnica.

Ejemplos representativos de tales ácidos orgánicos o minerales adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, ácido maleico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido ascórbico, ácido pámico, ácido succínico, ácido bismetilensalicílico, ácido metanosulfónico o sulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido aspártico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido itacónico, ácido glicólico, ácido p-aminobenzoico, ácido glutámico, ácido bencenosulfónico o ácido sulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares.

Según la presente invención, los ácidos minerales pueden seleccionarse de, pero no se limitan a, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido sulfúrico, y similares; y los ácidos orgánicos pueden seleccionarse de, pero no se limitan a, ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico y similares.

También según una composición farmacéutica, la forma de dosificación o formulación de liberación controlada de la presente invención como se describe en el presente documento (es decir, que incluye cualquiera de la realización específica descrita para diversos sistemas de administración o tecnologías aplicables con la presente invención), una realización específica puede incluir una sal de carvedilol de solubilidad mejorada, solvato o formas anhidras o formas seleccionadas del grupo que consiste en una sal cristalina novedosa u otras formas sólidas de mandelato de carvedilol, lactato de carvedilol, maleato de carvedilol, sulfato de carvedilol, glutarato de carvedilol, mesilato de carvedilol, fosfato de carvedilol, citrato de carvedilol, bromuro de hidrógeno de carvedilol, oxalato de carvedilol, cloruro de hidrógeno de carvedilol, bromuro de hidrógeno de carvedilol, benzoato de carvedilol, o solvatos correspondientes de los mismos con cualquiera de las características indicadas en el presente documento, en asociación con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos de los mismos, y si se desea, otros principios activos.

Adicionalmente, según una composición farmacéutica, la forma de dosificación o formulación de liberación controlada de la presente invención como se describe en el presente documento (es decir, que incluye cualquiera de la realización específica descrita para diversos sistemas de administración o tecnologías aplicables con la presente invención), una realización específica puede incluir, pero no se limita a, novedosa sal cristalina u otras formas sólidas de hidrogenofosfato de carvedilol, dihidrogenofosfato de carvedilol, dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado, dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado, solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol, bromhidrato de carvedilol monohidratado, solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol, solvato de 1-pentanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de 2-metil-1-propanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de trifluoroetanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de 2-propanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 1, solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 2, formas anhidras de bromhidrato de carvedilol o formas anhidras, solvato de etanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol, monocitrato de carvedilol monohidratado, mandelato de carvedilol, lactato de carvedilol, clorhidrato de carvedilol, maleato de carvedilol, sulfato de carvedilol, glutarato de carvedilol, o formas anhidras correspondientes, solvatos de las mismas.

Además, son adecuados para su uso en cualquiera de las composiciones farmacéuticas, formas de dosificación o formulaciones de liberación controlada de la presente invención la sal de carvedilol de solubilidad mejorada, solvato o formas anhidras de los mismos, que pueden incluir, pero no se limitan a, novedosa sal cristalina u otras formas sólidas, seleccionadas del grupo que consiste en hidrogenofosfato de carvedilol, dihidrogenofosfato de carvedilol, dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado, dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado, solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol.

En particular, según una composición farmacéutica, la forma de dosificación o formulación de liberación controlada de la presente invención como se describe en el presente documento (es decir, que incluye cualquiera de la

realización específica descrita para diversos sistemas de administración o tecnologías aplicables con la presente invención), una realización específica puede incluir una sal de carvedilol, solvato, o formas anhidras de los mismos, tal como una sal de fosfato de carvedilol, que puede incluir, pero no se limita a, o se selecciona del grupo que consiste en un dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado (Forma I), dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado (Forma II), solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol (Forma III), dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado (Forma IV), dihidrogenofosfato de carvedilol (Forma V) y hidrogenofosfato de carvedilol (Forma VI), y similares.

Por tanto, es adecuado para su uso en cualquiera de las composiciones farmacéuticas, formas de dosificación o formulaciones de liberación controlada de la presente invención dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado o fosfato de carvedilol anhidro.

Dependiendo del tratamiento que se efectúe, los compuestos, o composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía intraperitoneal, o por vía tópica, etc. Preferentemente, la composición está adaptada para administración por vía oral.

En general, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan usando materiales y técnicas convencionales, tales como mezcla, combinación y similares.

Según la presente invención, los compuestos o composición farmacéutica también pueden incluir, pero no se limitan a, adyuvantes, vehículos, excipientes, o estabilizadores adecuados, etc. y pueden estar en forma sólida o líquida, tal como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, o emulsiones, etc.

Normalmente, la composición contendrá una base libre de carvedilol o sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas de la presente invención, tal como una sal de carvedilol o compuesto(s) activo(s), junto con los adyuvantes, vehículos o excipientes. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender, pero no se limita a, una cantidad eficaz de una sal de carvedilol (es decir, tal como sales de dihidrogenofosfato de carvedilol) o solvatos correspondientes (es decir, como se identifica en el presente documento) de la misma, con cualquiera de las características indicadas en el presente documento, en asociación con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos de la misma, y si se desea, otros principios activos.

Estos compuestos activos también pueden administrarse por vía parenteral. Pueden prepararse soluciones o suspensiones de estos compuestos activos para su uso en tales administraciones parentales en agua adecuadamente mezclada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa.

También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. Aceites ilustrativos son aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, o aceite mineral, etc. En general, se prefieren agua, solución salina, dextrosa acuosa y solución de azúcar relacionada, y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, etc., vehículos líquidos, particularmente para disoluciones inyectables. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Según la presente invención, las formas de dosificación unitaria sólida pueden ser tipos convencionales conocidos en la técnica. La forma sólida puede ser una cápsula y similares, tales como un tipo de gelatina habitual que contiene los compuestos de la presente invención y un vehículo, por ejemplo, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, o almidón de maíz, etc. En otra realización, estos compuestos están comprimidos con bases de comprimido convencionales tales como lactosa, sacarosa o almidón de maíz en combinación con aglutinantes como goma arábica, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata, o ácido algínico, y un lubricante, como ácido esteárico o estearato de magnesio, etc.

Los comprimidos, cápsulas, y similares, también pueden contener un aglutinante, tal como goma tragacanto, goma arábica, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un edulcorante tal como sacarosa, lactosa, o sacarina, etc. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Pueden estar presentes diversos otros materiales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con Shellac, azúcar, o ambos, etc. Un jarabe puede contener, además del principio activo, sacarosa como edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante, y aromatizante tal como aroma de cereza o naranja, etc.

Para administración terapéutica oral, estos compuestos activos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, y similares.

El porcentaje del compuesto en las composiciones puede, por supuesto, variarse de tal manera que la cantidad de base libre de carvedilol activa o sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas en tales composiciones terapéuticamente útiles sea tal que se obtenga una dosificación adecuada.

Normalmente, según la presente invención, la dosis de mantenimiento oral es entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 70 mg, preferentemente administrada una vez al día. Según la presente invención, las formas de dosificación unitaria preferidas incluyen comprimidos o cápsulas.

5 Se apreciará que las dosificaciones preferidas reales de los compuestos que se usan en las composiciones de la presente invención variarán según la composición formulada particular, el modo de administración, el sitio de administración particular y el hospedador que está tratándose.

En particular, la dosis en seres humanos para el tratamiento de enfermedades según la presente invención no debe generalmente o normalmente superar un intervalo de dosificación de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 75 mg de base libre de carvedilol o una cantidad equivalente de una sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de la misma. Como comprenderá fácilmente un experto habitual en la materia, el paciente debe empezar con una pauta posológica baja de un compuesto de la presente invención y monitorizarse para síntomas muy conocidos de intolerancia, por ejemplo, desmayos, a tal compuesto. Una vez se encuentra que el paciente tolera tal cantidad de compuesto, el paciente debe ser llevado lentamente y gradualmente hasta la dosis de mantenimiento. La evolución preferida del tratamiento es que el paciente empiece con una pauta posológica de o bien aproximadamente o
10 alrededor de 8 mg a aproximadamente 16 mg, administrada una vez al día, durante aproximadamente dos semanas. La elección de la dosificación inicial más apropiada para el paciente particular es determinada por el médico usando principios médicos muy conocidos, que incluyen, pero no se limitan a, peso corporal. En el supuesto caso de que el paciente presente tolerancia médicamente aceptable de un compuesto, composición correspondiente o formulación de la presente invención durante dos semanas, la dosificación se duplica al final de las dos semanas y el paciente se
15 mantiene en la nueva dosificación más alta durante dos semanas más, y se observa para signos de intolerancia. Esta evolución continúa hasta que el paciente se lleva a una dosis de mantenimiento. La dosis de mantenimiento preferida para la base libre de carvedilol o una cantidad equivalente de una sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de la misma es aproximadamente 32,5 mg a aproximadamente 65 mg administrada una vez al día para
20 pacientes que tienen un peso corporal de hasta 85 kg. Para pacientes que tienen un peso corporal de más de 85 kg, la dosis de mantenimiento es aproximadamente 65 mg si se administra una vez al día.

Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte, o con un vehículo comestible asimilable, o pueden estar encerrados en cápsulas de cubierta dura o blanda, o pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente con el alimento en la dieta, etc.

Además, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incorporarse en formas de liberación controlada o modificada, que pueden incorporar el uso de o la modificación de diversos de
30 procedimientos de desarrollo de liberación controlada, que pueden incluir, pero no se limitan a, tecnologías tales como aquellas convencionalmente conocidas en la técnica.

Ejemplos específicos de tecnologías relacionadas con o usadas en la formación de composiciones farmacéuticas, formulaciones o formas de dosificación de liberación controlada de la presente invención se describen a
35 continuación.

Tecnologías de formulación general

Los sistemas de administración adecuados para su uso según la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, materiales como se describen generalmente en esta sección.

El término "agente activo" se define para los fines de la presente invención como cualquier sustancia o composición química de la presente invención, tal como base libre de carvedilol, o una sal de carvedilol, forma anhidra, o solvato de las mismas, que puede ser administrada del dispositivo en un entorno de uso para obtener un resultado deseado. Cuando el agente activo es un fármaco biológicamente activo, tal como la base libre de carvedilol, o una sal de carvedilol, formas anhidras, o solvato de los mismos, o composición farmacéutica correspondiente de la presente invención, que es tomada por vía oral, y el líquido externo es líquido gástrico, se prefiere que el fármaco se presente
40 entre la solubilidad definida en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) XXI, página 7 como "libremente soluble" (es decir, 1-10 partes de disolvente por 1 parte de soluto) y "moderadamente soluble" (es decir, 30-1000 partes de disolvente por 1 parte de soluto).

La forma de dosificación, que incluye un dispositivo o sistema de administración asociado a la presente invención, puede usarse conjuntamente con una amplia variedad de fármacos (es decir, que incluye base libre de carvedilol, o una sal de carvedilol, formas anhidras, o solvato de los mismos) y es especialmente muy apta para fármacos que tienen una amplia ventana terapéutica, ya que la dosis precisa no es muy crítica para la misma. La ventana terapéutica se define comúnmente como la diferencia entre la concentración mínima en sangre eficaz y la concentración máxima en sangre eficaz y la concentración tóxica del fármaco.

Dependiendo de la solubilidad y la cantidad de agente activo que va a incluirse en el núcleo, puede usarse cualquier material de carga farmacéutica inerte soluble o insoluble (diluyente) generalmente aceptada para aumentar el núcleo o para solubilizar el agente activo.

Materiales adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, dextrosa,

lactosa, fructosa, xilitol, manitol, sorbitol, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, carbonato cálcico, almidones, celulosa, polietilenglicoles, polivinilpirrolidonas, poli(alcoholes vinílicos), carboximetilcelulosas sódicas o potásicas, gelatinas, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares.

- 5 Además, es posible comprimir directamente un agente activo con una pequeña cantidad de lubricante cuando el agente activo sea soluble en el líquido externo y se incluye en una cantidad tal para proporcionar un núcleo de tamaño adecuado.

El lubricante puede mezclarse con el agente activo y los excipientes antes de la compresión en un núcleo sólido. Puede usarse cualquier lubricante farmacéutico generalmente aceptado, que puede incluir, pero no se limita a, jabones de calcio o magnesio, y similares.

- 10 Los agentes activos pueden formularse con una pequeña cantidad de un material aglutinante tal como, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona (es decir, el 94 % - 99,75 % del núcleo comprende el agente activo). En tales casos, los componentes del núcleo pueden someterse a granulación en húmedo. Por ejemplo, compuestos farmacéuticamente activos altamente solubles tales como cloruro de potasio puede ser directamente comprimidos en un núcleo aceptables con la inclusión de 0,25 por ciento de estearato de magnesio sin estar en mezcla con un excipiente.

- 15 El excipiente particular elegido es dependiente en parte de la solubilidad del agente activo en el líquido ambiental. La relación de agente activo con respecto a excipiente se basa en parte en la solubilidad relativa del agente activo en el líquido externo y la velocidad de liberación deseada. Si el agente activo es relativamente soluble, puede desearse ralentizar la erosión del núcleo usando un excipiente relativamente insoluble tal como fosfato de dicalcio.

- 20 Materiales representativos adecuados para su uso en la presente invención como recubrimiento incluyen aquellos materiales comúnmente considerados por ser insolubles en la materia, que pueden incluir, pero no se limitan a, materiales tales como etilcelulosa, polímeros de acrilato, poliamidas (nailon), polimetacrilatos, polialquenos (polietileno, polipropileno), polímeros biodegradables (que incluyen homo- o hetero-polímeros de ácidos polihidroxibutíricos o valéricos y homo o hetero-polímeros de ácidos polilácticos, poliglicólicos, polibutíricos, polivaléricos y policaprolácticos), ceras, aceites naturales, otros materiales insolubles hidrófobos tales como polidimetilsiloxano, materiales hidrófilos tales como carboximetilcelulosa de sodio reticulada y carboximetilalmidón de sodio reticulado o no reticulado, y similares. Muchos otros polímeros considerados por ser relativamente insolubles como se usa convencionalmente en la materia también serían útiles en la presente invención.

- 30 También es posible usar recubrimientos relativamente gruesos de materiales en la presente invención, que se considera en la materia que son relativamente solubles en líquido ambiental, que pueden incluir, pero no se limitan a, materiales tales como polivinilpirrolidona, éteres de celulosa que incluye hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, materiales entéricos (tales como acetato-ftalato de celulosa, ftalato de poli(alcohol vinílico), Shellac, zeína, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-trimaleato de celulosa, etc.) y similares.

- 35 En ciertas realizaciones de la presente invención, puede ser ventajoso incluir uno o más agentes modificadores de la liberación que ayudan en la liberación del agente activo de un dispositivo adecuado de la presente invención en el entorno de uso.

- 40 Por ejemplo, la inclusión de un tensioactivo o una base efervescente puede ser útil en ciertos casos para vencer los efectos de la tensión superficial, etc. Otros agentes modificadores de la liberación pueden incluir osmoagentes (es decir, que administran osmóticamente el agente activo del dispositivo proporcionando un gradiente de presión osmótica contra el líquido externo y son particularmente útiles cuando el agente activo tiene solubilidad limitada en el entorno de uso), agentes de hinchamiento (es decir, que pueden incluir, pero no se limitan a, compuestos hidrófilos farmacéuticamente aceptables con diversas velocidades de hinchamiento en agua) u otros agentes farmacéuticamente aceptables (es decir, proporcionados en una cantidad suficiente para facilitar la entrada del líquido ambiental sin causar la rotura del recubrimiento impermeable).

- 45 Alternativamente, puede usarse agentes modificadores de la liberación, tales como materiales hidrófobos y polímeros insolubles, para ralentizar la liberación del agente activo del dispositivo o pueden usarse agentes modificadores de la liberación conjuntamente con la presente invención para incluir resinas de intercambio iónico.

- 50 Tensioactivos útiles como agentes modificadores de la liberación en la presente invención pueden ser aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros. Ejemplos de tales tensioactivos o agentes modificadores de la liberación pueden incluir, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, ésteres de sorbitano, polisorbatos, pluronics, laurato de potasio, y similares.

Bases efervescentes útiles como agentes modificadores de la liberación en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, carbonato de glicina sódica, carbonato sódico, carbonato de potasio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato cálcico, y similares.

- 55 Osmoagentes útiles como agentes modificadores de la liberación en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, cloruro sódico, cloruro de calcio, lactato de calcio, sulfato de sodio, lactosa, glucosa, sacarosa, manitol,

urea, y muchos otros compuestos orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica, y similares.

Ejemplos de agentes de hinchamiento adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, polivinilpirrolidonas reticuladas (por ejemplo, tales como Polyplasdone, crospovidona y similares), carboxialquilcelulosas reticuladas, carboximetilcelulosa reticulada (por ejemplo, tal como croscarmelosa sódica reticulada y similares), polímeros hidrófilos de alta masa molar (es decir, que pueden ser, pero no se limita a, superior a o igual a 100.000 Dalton) que pueden incluir, pero no se limitan a: polivinilpirrolidona(s), poli(óxidos de alquileno) (por ejemplo, tal como poli(óxido de etileno) o poli(óxido de propileno), y similares), hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), carboxialquilcelulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa y similares), almidón modificado (por ejemplo, glicolato sódico y similares), almidón o almidón natural (por ejemplo, tal como maíz, trigo, arroz, patata y similares), celulosa (por ejemplo, que puede estar, pero no se limita a, estar en forma de polvo o forma microcristalina), alginato de sodio, polacrilina potásica, y combinaciones correspondientes o mezclas de los mismos.

Por ejemplo, un agente de hinchamiento para su uso en la presente invención puede seleccionarse de, pero no se limita a, el siguiente subconjunto o grupo de compuestos o materiales: polivinilpirrolidona reticulada (por ejemplo, Polyplasdone, crospovidona y similares), carboxialquilcelulosas reticuladas, tales como carboximetilcelulosa reticulada (por ejemplo, croscarmelosa sódica reticulada y similares), etc.

Ejemplos de otros agentes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso en la presente invención incluyen gomas sintéticas, que además pueden incluir, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC), hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, y gomas naturales tales como goma xantana, goma de semilla de algarrobo, goma arábica, tragacanto, goma guar, carragenina y alginato de propilenglicol, y similares.

Ejemplos de materiales hidrófobos adecuados útiles como agentes modificadores de la liberación en la presente invención incluyen aceites vegetales, que pueden incluir, pero no se limitan a, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, y similares. Un ejemplo de polímeros insolubles incluye etilcelulosa, etc.

Puede diseñarse un dispositivo de forma que la velocidad de liberación del agente activo varíe con el tiempo que puede usarse para lograr un efecto cronoterapéutico normalmente no posible con algunos dispositivos de liberación sostenida conocidos en la técnica convencionales.

Sección de tecnología de tipo micropartícula o microcápsula

En vista de lo anterior, un ejemplo de un sistema de administración adecuado para su uso en la presente invención se describe por un sistema de tecnología de micropartículas o microcápsulas, que puede incluir, pero no se limita a, una cápsula que contiene dos o más poblaciones de pellas, recubierta para proporcionar liberación temprana y posterior. Las pellas de liberación temprana pueden recubrirse con un polímero que retarda la liberación por pH, hidratación u otro efecto. Las pellas de liberación posterior pueden recubrirse con un polímero que disuelve a pH más alto que el recubrimiento de polímero las unidades proporcionando la liberación temprana.

Un sistema de administración tal se ejemplifica por la patente de EE.UU. N.º 5.004.614 a Autant y col., que se incorpora por este documento por referencia en su totalidad.

En particular, la patente de EE.UU. N.º 6.022.562 a Autant y col. desvela microcápsulas usadas para administración por vía oral de principios activos o partículas (PA) medicinales o nutricionales y un procedimiento de preparación de tales microcápsulas, que son más pequeñas que o iguales a 1000 µm de tamaño, donde tales microcápsulas son partículas recubiertas con un material de recubrimiento (es decir, formado de una mezcla de un derivado de polímero formador de película, un plastificante hidrófobo, un agente funcional y un polímero que contiene nitrógeno) y se caracterizan por una capacidad de permanecer en el intestino delgado durante un largo periodo de tiempo (al menos 5 horas) y permite, durante la residencia, la liberación y absorción del principio activo.

En vista de lo anterior, la presente invención se refiere a sistemas de micropartículas para la liberación retardada y controlada o liberación modificada de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo ("PA") según la presente invención diseñadas para administración por vía oral.

En general, la base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo ("PA") según la presente invención, se recubren pulverizando con una combinación tal que forma la película de recubrimiento, como una dispersión o una suspensión en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos.

En otro aspecto de la presente invención, el proceso de recubrimiento está dentro del alcance de las técnicas de micro-encapsulación, que se resumen o ejemplifican en un artículo por C. Duverney y J. P. Benoit en "L'actualite chimique" diciembre de 1986 y véase el libro titulado "Novel drug delivery and its therapeutic application" L. F. Prescott & W. S. Nimmo, Ed. John Wiley & Sons, que se incorpora por este documento por referencia en su totalidad).

La técnica se caracteriza como microencapsulación por formación de película, que produce la formación de sistemas

de "depósito " frente a los sistemas de matriz.

Parámetros esenciales de la presente invención se refieren al tiempo de residencia y la absorción *in vivo* de microcápsulas que contienen base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo en el tubo digestivo, tal como en el intestino delgado. El tiempo de residencia en el

5 intestino delgado de las microcápsulas, administradas por vía oral, además de la absorción *in vivo*, pueden ser determinados por medición de la concentración plasmática de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo según la presente invención, que tiene una corta semivida en el cuerpo de un mamífero, es decir, que no se absorbe en los componentes del tubo digestivo, tales como el colon.

10 Uno de los parámetros importantes de la presente invención se refiere al tamaño de partícula de la microcápsula. El tamaño de partícula deseado se determina por tamizado, que puede ser, pero no se limita a, ser microcápsulas entre 100 micrómetros y 500 micrómetros de tamaño.

Otro componente importante de la presente invención se refiere a la película o composición de recubrimiento asociada o aplicada a las micropartículas. Esta composición de recubrimiento se forma a partir de una elección no arbitraria de cuatro compuestos con funcionalidades y características únicas que se combinan para lograr los efectos

15 deseados asociados a los sistemas de administración de la presente invención. Por ejemplo, pueden combinarse etilcelulosa y acetato de celulosa con un polímero formador de película P1 y puede ser soluble en al menos un disolvente orgánico de punto de ebullición entre 35 °C y 120 °C. La polivinilpirrolidona y/o poliacrilamida que representan P2 son polímeros solubles en al menos un disolvente para P1.

20 Plastificantes, agentes tensioactivos y/o lubricantes adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, aceite de ricino, y/o ftalato de dietilo, y/o citrato de trietilo y/o ácido salicílico, y estearato de magnesio, y/u oleato de sodio y/o laurato de sorbitano polioxietilenado, y similares.

Como ejemplo de una composición de recubrimiento adecuada para su uso en la presente invención, puede comprender, pero no se limita a: etilcelulosa (P1)/polivinilpirrolidona (P2)/aceite de ricino (plastificante)/estearato de

25 magnesio (agente lubricante), que puede estar presente respectivamente en los siguientes porcentajes relativos específicos: 60 % - 80 % / 5 % - 10 % / 5 % - 10 % / 2 % - 8 % (es decir, donde tales porcentajes se definen en % en peso con respecto a los componentes totales de cada composición de recubrimiento).

Además, es posible añadir otros adyuvantes convencionalmente conocidos en la técnica a una composición de recubrimiento de la presente invención, que pueden incluir, pero no se limitan a, pigmentos, cargas y similares.

30 Con el fin de prevenir los problemas de apelmazamiento asociados a las partículas recubiertas que constituyen las de composiciones de microcápsula o recubiertas de la presente invención, puede incluirse al menos un agente antiaglomerante. Agentes antiaglomerantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, talco, sílice coloidal o una mezcla de los dos y similares, que pueden estar en cantidades del 0,5 % en peso al 5 % en peso, preferentemente del 1,5 % en peso al 3 % en peso.

35 Un procedimiento general de preparación de composiciones que contienen micropartículas recubiertas de la presente invención puede incluir, pero no se limita a, las siguientes etapas: [a] seleccionar, o en caso de necesidad preparar, micropartículas de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo ("PA") según la presente invención, con un tamaño de partícula de entre 50 y 1000 micrómetros, preferentemente de entre 100 y 750 micrómetros y, más preferentemente, de entre 100 y 500 micrómetros; [b] preparar la composición de recubrimiento mezclando juntos un polímero P1, un polímero P2, el

40 plastificante y el agente tensioactivo y/o lubricante en un sistema de disolventes; [c] aplicar la mezcla de composición de recubrimiento/sistema de disolventes a partículas de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo según la presente invención; [d] secar las microcápsulas así obtenidas; y [e] opcionalmente, mezclar estas microcápsulas con al menos un agente antiaglomerante.

Disolventes adecuados para su uso en la composición de un sistema de disolventes tal pueden incluir, pero no se limitan a, cetonas, ésteres, disolventes clorados, alcoholes, que son preferentemente alifáticos, alcanos o mezclas de los mismos y similares. Ejemplos de disolventes específicos pueden incluir, pero no se limitan a,

50 disolventes de compuestos C₁ - C₆, tales como acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, isopropanol, ciclohexano y cloruro de metileno, y similares.

Con el fin de entrar en mayor detalle en la metodología de recubrimiento que puede usarse según la invención, puede señalarse que la mezcla de composición de recubrimiento/sistema de disolventes se aplica pulverizando sobre las partículas de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo según la presente invención, puestas en movimiento, preferentemente por agitación mecánica o

55 por fluidización.

Con el fin de obtener microcápsulas según la invención, es necesario encapsular las partículas de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo ("PA") según la

presente invención, de tamaño entre 50 micrómetros y 1000 micrómetros. Por ejemplo, tales partículas de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo según la presente invención, tienen entre 100 micrómetros y 750 micrómetros; o entre 100 micrómetros y 500 micrómetros.

Las partículas de principio activo de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, del tamaño de partícula deseado y necesarias para la producción de microcápsulas según la invención, pueden ser cristales de base libre de carvedilol pura, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que se han sometido a un pretratamiento por una de las técnicas convencionales de la materia tales como, por ejemplo, granulación en presencia de una pequeña cantidad de al menos un aglutinante estándar y/o de un agente que modifica la característica de solubilidad intrínseca de la base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo según la presente invención.

Según una realización de la presente invención, el contenido de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo según la presente invención, antes del recubrimiento es entre el 75 % y el 100 % en peso, preferentemente entre el 95 % y el 100 % en peso. La cantidad de agente de recubrimiento en las microcápsulas puede representar del 5 % al 40 % del peso de las microcápsulas recubiertas. La densidad real de las microcápsulas según la invención no es crítica, pero puede estar entre 1,0 gramo por centímetro cúbico y 1,35 gramos por centímetro cúbico.

Según la presente invención, una realización del procedimiento para la micro-encapsulación de partículas de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo según la presente invención, puede incluir, pero no se limita a, las siguientes etapas: [a₁] preparar una mezcla, que comprende del 70 % en peso al 80 % en peso de un polímero formador de película P1 y 5 % en peso al 10 % en peso de un plastificante para el 5 % en peso al 10 % en peso de un polímero que contiene nitrógeno P2 en solución, ya sea en una mezcla de acetona/alcohol de forma que la relación de volumen de acetona/alcohol esté entre 50/50 y 70/30, o en un disolvente, que puede elegirse de, pero no se limita a, ciclohexano, tolueno, tetracloruro de carbono, cloroformo y cloruro de metileno y similares; [a₂] poner en suspensión una solución preparada en la etapa [a₁], del 2 % en peso al 8 % en peso de tensioactivo; [b] lubricar y/o pulverizar la mezcla resultante sobre micropartículas de principio activo, en un lecho fluidizado; [c] secar microcápsulas después de pulverizar en un lecho fluidizado y/o en el horno; y/o [d] mezclar las microcápsulas obtenidas o formadas con 0,5 en peso al 3 % en peso de agente antiadherente, basándose en el 100 % de producto final obtenido después de la mezcla.

Como se describe en el presente documento, las microcápsulas obtenidas por un procedimiento de ejemplo como se explica resumidamente anteriormente pueden usarse para la fabricación de novedosas preparaciones farmacéuticas o nutricionales de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo según la presente invención, que tienen rendimiento terapéutico o nutricional optimizado, que pueden proporcionarse específicamente en forma de comprimidos que pueden ser ventajosamente desmoronados, o polvos o cápsulas de gelatina.

Así, la presente invención se refiere a nuevos sistemas galénicos, que pueden definirse por las siguientes formas: comprimidos, polvos, cápsulas de gelatina, que contienen microcápsulas de la presente invención.

Las microcápsulas de la presente invención son bien toleradas por el cuerpo humano, en particular al nivel gástrico.

La presente invención también se refiere a estas novedosas preparaciones o composiciones farmacéuticas que contienen micropartículas, que puede administrarse por vía oral, preferentemente por dosis diarias únicas.

También puede ser ventajoso mezclar dentro de la misma cápsula de gelatina, el mismo comprimido o los mismos materiales de polvo, al menos dos tipos de microcápsulas que tienen cinética de liberación que son diferentes, pero están dentro del alcance característico de la invención.

Según la presente invención, tales microcápsulas también pueden mezclarse con una cierta cantidad de otras partículas de principio activo ("PA") inmediatamente disponibles para el cuerpo.

La presente invención también se refiere al uso de microcápsulas como vehículos para al menos una partícula de principio activo (PA) medicinal y/o nutricional capaz de residir en el intestino delgado durante un periodo prolongado, donde tales microcápsulas: siendo Δ diseñado para administración por vía oral (es decir, por ejemplo, que pueden ser capaces de residir en el intestino delgado durante al menos aproximadamente 5 horas, preferentemente al menos aproximadamente 7 horas e, incluso más preferentemente durante un periodo de entre 8 y 24 horas, para permitir la liberación de los principios activos ("PA") en el intestino delgado durante al menos parte de su tiempo de residencia), Δ y que consiste en partículas de principio activo ("PA") cada una recubierta con al menos una película de recubrimiento de composición específica y que tiene un tamaño de partícula de entre 50 μm y 1000 μm , preferentemente de entre 100 y 750 μm e, incluso más preferentemente de entre 100 μm y 500 μm .

La solicitud internacional PCT WO 03/030878 a Flamel Technologies, que se incorpora por referencia en su totalidad, también desvela un sistema de micropartículas basado en administración por vía oral para liberación retardada y controlada de principios activos, donde la ventana de absorción *in vivo* está limitada a partes del tubo digestivo.

La solicitud WO 03/030878 pretende proporcionar un sistema para liberar de forma fiable principios activos a través de un mecanismo doble dependiente del tiempo y dependiente del pH.

En vista de lo anterior, la presente invención también se refiere a sistemas de micropartículas para la liberación retardada y controlada o liberación modificada de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo ("PA") según la presente invención, tales como una formulación oral galénica de múltiples microcápsulas diseñada para eficacia terapéutica, de forma que la liberación de principios activos esté controlada por un mecanismo desencadenante doble, que implica el desencadenamiento del tiempo y el desencadenamiento del pH.

En particular, la presente invención se refiere a una formulación galénica de micropartículas (es decir, comprimidos, polvos, cápsulas de gelatina, que contienen microcápsulas de la presente invención) con liberación retardada y controlada para la que la fase de liberación controlada es desencadenada de una forma específica debido a un doble mecanismo: liberación "dependiente del tiempo" desencadenada después de una cierta cantidad de tiempo en el estómago, y liberación "dependiente del pH" desencadenada por un cambio en pH cuando las partículas entran en el intestino delgado y que empieza sin un periodo de latencia.

Las micropartículas de la presente invención son microcápsulas que contienen al menos una base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo según la presente invención, con granulometría tal como entre 100 micrómetros y 1.200 micrómetros individualmente cubiertas con un recubrimiento de película que permite la liberación retardada y controlada del principio activo.

Los sistemas de liberación modificada o liberación retardada y controlada que contienen principios activos son útiles cuando se desea, por motivos cronobiológicos, que tales principios activos sean "bioabsorbidos" en un momento específico del día de manera que esté en fase con el ciclo circadiano. Este enfoque es apropiado para el tratamiento de cáncer, hipertensión, aterosclerosis, administración de fármacos antiinflamatorios o regulación de glucemia en el tratamiento de la diabetes.

Por ejemplo, puede ser ventajoso que una base libre de carvedilol activa, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas sea bioabsorbida muy pronto por la mañana con el fin de garantizar la cobertura terapéutica cuando el paciente se despierta sin requerir que se despierte pronto. Para lograr esto, el sistema galénico ingerido por el paciente por la noche después de una cena debe permitir la liberación retardada del principio activo.

En el caso de una formulación de liberación modificada, retardada o controlada, es, por tanto, crucial que tenga una garantía completa de liberación y absorción del principio activo por un paciente en un momento específico con el fin de lograr el efecto terapéutico. Sin embargo, debe señalarse que las formas de liberación retardada no pueden garantizar definitivamente la liberación del principio activo en una cantidad prescrita de tiempo. Por ejemplo, el logro de la liberación controlada precisa de la base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo según la presente invención, es importante especialmente para pacientes que reciben tratamientos de enfermedad cardiovascular o de diabetes.

En realidad, tradicionalmente, las formas de liberación retardada se obtienen recubriendo el principio activo con una capa de polímero entérico. Este tipo de recubrimiento entérico es conocido por presentar permeabilidad reducida en las condiciones de pH ácido en el estómago y se disuelve cuando el pH aumenta a un valor próximo al que existe en el intestino delgado, liberando así el principio activo. Sin embargo, la variabilidad intra e interindividual de las condiciones de pH gástrico y de la duración del vaciamiento gástrico no permiten la liberación definida del principio activo después de una cantidad específica de tiempo.

Los sistemas de liberación retardada puramente "dependientes del tiempo" cuya liberación del principio activo está desencadenada después de pasar una cantidad de tiempo específica en el tubo digestivo no son tampoco satisfactorios. En realidad, debido a la variabilidad intra e interindividual del tiempo de residencia gástrico, la liberación del principio activo puede producirse después de que el último haya pasado su ventana de absorción, que se localiza para la mayoría de los principios activos en la parte superior del tubo digestivo. La bioabsorción puede ser así muy baja, incluso inexistente.

En este contexto, sería particularmente ventajoso tener una formulación de liberación retardada y controlada del principio activo que garantizara la liberación del principio activo basada en la liberación de desencadenamiento doble anteriormente mencionada de tales principios activos: es decir, liberación "dependiente del tiempo" desencadenada después de una cantidad de tiempo controlada en el estómago, sin cambio de pH, y liberación "dependiente del pH" desencadenada por un aumento en el pH cuando la formulación galénica penetra en el intestino. Estos dos factores de desencadenamiento para liberar la base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo según la presente invención, que se producen en modo sucesivo, harían que las formulaciones de la presente invención fueran muy seguras para uso. La liberación del principio activo estaría garantizada, después de un tiempo de latencia previamente regulado, aunque la variación de pH no interviniera como un factor desencadenante (es decir, aunque una formulación galénica tal no pasara del estómago al intestino).

Con el fin de minimizar la variabilidad interindividual de la absorción de la partícula de principio de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que son partículas de principio activo según la presente

invención, es necesario ajustar el tiempo de latencia que precede a la liberación de la partícula de principio activo de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, en el estómago teniendo en cuenta las condiciones fisiológicas del tubo digestivo en seres humanos. Según los resultados muy conocidos de Davis y col., J. of Controlled-Release, 2, 27-38 (1985), el tiempo de residencia en el estómago de una preparación varía enormemente, en el orden de 0,5 a 10 horas. Sería, por tanto, ventajoso tener una formulación galénica que liberara el principio activo en el estómago después de un tiempo de latencia constante dado, dentro de este intervalo de 0,5 horas a 10 horas, de manera que el tiempo de acción del fármaco fuera el mismo de un individuo a otro, o incluso de un día al siguiente para el mismo individuo.

Además, con el fin de optimizar la biodisponibilidad de los principios activos cuya absorción está limitada principalmente a las porciones superiores del tubo digestivo, sería ventajoso que la liberación "dependiente del pH" en el intestino se produjera sin tiempo de latencia debido a que de otro modo el principio activo no sería liberado dentro de su ventana de absorción y el paciente, por consiguiente, no sería tratado.

Otro factor interesante único de un sistema tal sería permitir lograr, mezclando con una formulación galénica de liberación inmediata del principio activo base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, o mezclando con otra formulación galénica de liberación retardada y controlada del principio activo base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, perfiles de liberación que presentaran varias ondas de liberación del principio activo base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas (es decir, que representa un único principio activo o varios principios activos idénticos o diferentes), o asegurar con ajuste apropiado de las diversas fracciones un nivel de concentración plasmática constante de principio activo.

Formulaciones de liberación retardada y controlada adecuadas de la presente invención pueden estar comprendidas de, pero no se limitan a, un gran número de microcápsulas con un diámetro inferior a 2000 micrómetros. En realidad, para una formulación tal, la dosis de principios activos que va a administrarse está distribuida entre un gran número de microcápsulas (normalmente 10.000 para una dosis de 500 mg).

Según la presente invención, las siguientes ventajas intrínsecas resultan del uso de tales formulaciones de liberación retardada y controlada: [1] tiempo de residencia prolongado de microcápsulas en regiones del tubo digestivo, que garantiza un aumento en la cantidad de tiempo que el principio activo base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas pasa dentro de las ventanas de absorción para maximizar la biodisponibilidad del principio activo; [2] la implementación de una mezcla de microcápsulas con diversos perfiles de liberación inmediata y/o modificada, retardada o controlada permite lograr perfiles de liberación que presentan varias ondas de liberación para garantizar un nivel de concentración plasmática constante del principio activo base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas por el ajuste adecuado de diversas fracciones; [3] la sensibilidad a la variabilidad del vaciamiento gástrico es menor, debido a que el vaciamiento, que se produce aquí con un gran número de partículas, es estadísticamente más reproducible; [4] se evita el contacto de los tejidos con una alta dosis del principio activo base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas: "absorción rápida", donde cada microcápsula contiene solo una dosis muy reducida del principio activo base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas y se elimina el riesgo de deterioro de tejidos por una superconcentración local del principio activo agresivo base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas.; [5] posibilidad de formar sistemas "multi-microcapsulares", es decir, de combinar varias formas galénicas (liberación inmediata y/o liberación retardada y/o liberación prolongada) que contienen una o varias formas de principio activo de base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas; [6] posibilidad de que estas microcápsulas se presenten en una forma de sobre, cápsula o comprimido (es decir, como en los casos en los que la dosis de principio activo es alta (500 mg o más), las formulaciones monolíticas son demasiado grandes para ser fácilmente tragadas, de forma que es importante que una formulación de micropartículas garantice la liberación retardada y controlada de un principio activo base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas que un experto en la materia puede poner en la forma de comprimidos dividibles o sobres; y [7] conveniencia de que el recubrimiento de película alrededor de las microcápsulas no sea muy grueso.

En particular, sería importante tener una formulación galénica de micropartículas oral con liberación retardada y controlada del PA base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, que tuviera simultáneamente las siguientes propiedades: donde puede ser desencadenada la liberación de principios activos, por liberación dependiente del tiempo cuando la duración de las partículas en el estómago supera 5 horas; y por liberación dependiente de la variación del pH, también llamada "dependiente del pH", que empieza sin tiempo de latencia cuando el sistema penetra en el intestino y el pH aumenta.

Y, lo que es más importante, estos dos factores desencadenantes afectan la liberación del principio activo base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas que se produce en modo en serie para garantizar la liberación del principio activo después de un tiempo de latencia previamente regulado, aunque la variación de pH no participa como un factor desencadenante. Está compuesto por un gran número de microcápsulas del principio activo recubierto base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas de tamaño pequeño; y/o la fracción másica de excipientes de recubrimiento está limitada.

Adicionalmente, según la presente invención, el uso de agentes de hinchamiento adecuados en las composiciones o formulaciones de liberación controlada es como se describe en el presente documento.

Como se usa en la presente invención, el término "agente de hinchamiento" puede incluir, pero no se limita a, al menos un compuesto hidrófilo farmacéuticamente aceptable, que tiene una velocidad de hinchamiento o cantidad de hinchamiento en agua a aproximadamente 25 °C que es: superior o igual a al menos el 10 % en peso (p/p), superior o igual a al menos el 15 % en peso (p/p), o superior o igual a al menos el 20 % en peso (p/p).

- 5 Según una característica ventajosa o sorprendente de la presente invención, un agente de hinchamiento se selecciona de entre agentes de hinchamiento con características químicas, físicas o farmacéuticamente aceptables que hace posible que las microcápsulas de la presente invención liberen al menos el 50 % en peso (p/p) del principio activo base libre de carvedilol o sal de carvedilol, anhidro o solvato de los mismos, después de al menos 16 horas a aproximadamente un pH de 1,4 y después de una fase de latencia o periodo de latencia inferior o igual a
- 10 aproximadamente 7 horas, o después de una fase de latencia o periodo de latencia inferior o igual a aproximadamente 5 horas o después de un periodo de latencia o fase de latencia de entre aproximadamente 1 hora y 1,5 horas en una prueba de disolución *in vitro* realizada según las pautas que se especifican en la Farmacopea Europea, 4ª Edición, titulada: "Dissolution Test of Solid Oral Forms": a type II dissolutest performed in SINK conditions kept at 37°C and stirred or agitated at 100 rpm
- 15 Según la presente invención, es posible ajustar la velocidad de liberación a aproximadamente un pH de 1,4 del principio activo base libre de carvedilol o sal de carvedilol, anhidro o solvato de los mismos, de las microcápsulas descritas en el presente documento, seleccionando cuidadosamente la concentración (Cd) de las partículas de agente de hinchamiento en las microcápsulas.

- 20 Cuando se incluye un agente de hinchamiento en una forma de micropartícula de la presente invención, el diámetro medio (Td) de una partícula de agente de hinchamiento se selecciona de tamaños de partícula con intervalos de al menos entre 5 micrómetros (µm) y 200 micrómetros (µm), o de al menos entre 10 micrómetros (µm) y 50 micrómetros (µm).

- 25 En vista de lo anterior y en una realización de la presente invención, la concentración (Cd) del agente de hinchamiento está seleccionada para incluir, pero no se limita a, estar en los siguientes intervalos de porcentaje en peso (en % en peso) con respecto a la masa total de las microcápsulas de la presente invención del siguiente modo:

- 3 <= Cd <= 40;
- 4 <= Cd <= 30; o
- 5<=Cd<=25.

- 30 En una realización, los agentes de hinchamiento para su uso en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, polivinilpirrolidonas reticuladas (por ejemplo, tal como Polyplasdone, crospovidona y similares), carboxialquilcelulosas reticuladas, tales como carboximetilcelulosa reticulada (por ejemplo, tal como croscarmelosa sódica reticulada y similares), polímeros hidrófilos de alta masa molar (por ejemplo, es decir, que puede ser, pero no se limita a, superior a o igual a 100000 Dalton) que pueden incluir, pero no se limitan a: polivinilpirrolidona, poli(óxidos de alquileo) (por ejemplo, tal como poli(óxido de etileno) o poli(óxido de propileno) y similares),
- 35 hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), carboxialquilcelulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa y similares), almidón modificado (por ejemplo, glicolato sódico y similares), almidón (por ejemplo, tal como maíz, trigo, arroz, patata y similares), celulosa (por ejemplo, que puede ser, pero no se limitan a, estar en forma de polvo o forma microcristalina), alginato de sodio, poliacrilina potásica, y mezclas correspondientes de los mismos.
- 40 En otra realización, un agente de hinchamiento para su uso en la presente invención puede elegirse de, pero no se limitan a, el siguiente subconjunto de compuestos: polivinilpirrolidona reticulada (por ejemplo, Polyplasdone o crospovidona), carboxialquilcelulosas reticuladas (tales como la carboximetilcelulosa reticulada (por ejemplo, croscarmelosa sódica reticulada), y similares.

- 45 En otra realización, un agente de hinchamiento adecuado para su uso en la presente invención puede también un polímero que contiene nitrógeno, que puede incluir, pero no se limita a, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada y similares.

- 50 También según la presente invención, para reducir la posibilidad de que el principio activo base libre de carvedilol, sal, formas anhidras o de solvato de las mismas, sea insuficientemente humedecido por el agua y, por tanto, tienda a agregarse, se propone en una variante ventajosa de la presente invención asegurarse de que una formulación o composición farmacéuticamente aceptable de la presente invención pueda incluir, pero no se limita a incluir, al menos un agente humectante, seleccionado de, pero no se limita a, el siguiente grupo de productos: tensioactivos aniónicos (por ejemplo, tales como aquellos en el subgrupo de las sales alcalinas o alcalinotérreas de ácidos grasos, ácido esteárico, ácido oleico y similares) y/o tensioactivos no iónicos (por ejemplo, que pueden incluir, pero no se limitan a, aceites polioxietilenados (por ejemplo, tales como aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado y similares), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de sorbitano polioxietilenados, derivados de aceite de ricino polioxietilenados, estearatos (por ejemplo, tales como estearato de calcio, magnesio, aluminio, cinc y similares), estearilfumaratos (por ejemplo, tales como estearilfumarato de sodio y similares), behenato de glicerol, o mezclas de las mismas.
- 55

Según la presente invención, mezclas de los siguiente componentes en general forman la base de una composición de micropartículas de liberación controlada de la presente invención:

- i) Pellas o gránulos de micropartículas, que comprenden una base libre de carvedilol activa o una sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas, formuladas para liberar el fármaco relativamente rápidamente, pero no inmediatamente, ya que puede haber un retardo de tiempo en la liberación;
- ii) pueden prepararse pellas, gránulos o micropartículas granulando el fármaco con un polímero hidrófilo tal como éteres de celulosa, que pueden incluir, pero no se limitan a, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. Alternativamente, el fármaco puede aplicarse a una gránulo de base en una suspensión acuosa con polímeros hidrófilos, seguido de posterior secado para proporcionar una pella de fármaco/matriz incorporada;
- iii) también puede recubrirse pellas, gránulos o micropartículas con o que contienen el fármaco incorporado en un polímero, que previene la liberación a los valores de pH más ácidos encontrados en el tubo digestivo, pero cuyo efecto ya libera el fármaco, después de que haya transcurrido un tiempo definido o cuando la unidad de pella, gránulo o micropartícula está en un entorno de pH más neutro. Ejemplos de materiales de recubrimiento o de modificación de la liberación adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, polímeros de ácido metacrílico, Shellac o acetato-ftalato de celulosa o mezclas de los mismos y similares; o
- iv) pellas, gránulos o micropartículas recubiertas con o que contienen fármaco incorporado como se describe en [iii], pero que liberan el fármaco a pH más alto, tal como un pH de aproximadamente 6,5 a un pH de aproximadamente 7,5, preparados usando materiales de recubrimiento idénticos o similares a en [iii] de forma que puedan variarse las relaciones de material de recubrimiento.

En vista de lo anterior, el componente de liberación temprana se formularía para empezar la liberación del fármaco poco después de la administración (es decir, cuando una unidad de pella, gránulo o microcápsula entra en el estómago) para proporcionar un "pulso", que alcanza el máximo en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas. En un momento posterior, los componentes formulados de liberación más lenta liberan el fármaco en partes del intestino delgado, donde la cubierta de polímero asociada o matriz es soluble.

La dosis general de fármaco y las relaciones de las diferentes pellas, gránulos o micropartículas pueden determinarse por estudios en voluntarios humanos para examinar niveles en plasma durante al menos 24 horas después de la dosis.

Un procedimiento representativo general para formar una formulación de liberación controlada de la presente invención puede ser, pero no se limita a, un procedimiento donde:

- [1] se forman unidades de micropartículas que se liberan rápidamente aplicando una dispersión líquida acuosa u otra adecuada, que contiene una base libre de carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra de los mismos y al menos un polímero que contiene nitrógeno y, opcionalmente otros agentes farmacéuticamente aceptables, sobre celulosa o micropartícula de núcleo farmacéuticamente aceptable similar, que son posteriormente calentadas en un entorno donde la humedad se elimina, dejando los sólidos de material deseados anteriormente mencionados incorporados o recubiertos sobre las micropartículas de núcleo;
- [2] se forman partículas de núcleo de micropartículas de liberación retardada o controlada aplicando una dispersión líquida acuosa u otra adecuada, que contiene una base libre de carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra de los mismos y al menos un polímero que contiene nitrógeno y, opcionalmente otros agentes farmacéuticamente aceptables, sobre celulosa o micropartícula de núcleo farmacéuticamente aceptable similar, que son posteriormente calentadas en un entorno donde la humedad se elimina, dejando los sólidos de material deseados anteriormente mencionados incorporados o recubiertos sobre las micropartículas de núcleo. Una cubierta de retardo o que modifica la liberación del fármaco se aplica además a cada una de las micropartículas de núcleo calentadas anteriormente mencionadas, donde una cubierta tal comprende al menos un polímero formador de película, un plastificante, un agente tensioactivo y, opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos para aquellos expertos en la materia. Los componentes de retardo o de modificación de la liberación del fármaco pueden disolverse o dispersarse en un disolvente acuoso o no acuoso adecuado, siendo la cubierta aplicada en un entorno caliente de forma que el disolvente se elimine mediante evaporación;
- [3] donde cada una de las unidades de micropartículas que se libera rápidamente o partículas de núcleo de micropartículas de liberación retardada o controlada se mantienen de forma que las partículas recubiertas estén en un entorno caliente para garantizar que cada cubierta aplicada o capa de cubierta se forme satisfactoriamente;
- [4] donde una o más unidades de micropartículas que se liberan rápidamente o de liberación controlada retardada se mezclan juntas; o
- donde se forman una o más poblaciones que se liberan rápidamente o de liberación controlada retardada respectivamente a partir de cada tipo de las unidades de micropartículas anteriormente identificadas con una mezcla formada a partir de cada una o más de la población que se libera rápidamente y cada una de las diferentes poblaciones de liberación controlada.
- [5] donde cada tipo de mezcla como se identificó en [4] se llena en una forma de administración apropiada, tal como una cápsula.

En vista de las tecnologías anteriores puede ser posible desarrollar composiciones farmacéuticas estables o formas de dosificación de liberación controlada o modificada, que contienen tal base libre de carvedilol o sales de carvedilol, solvatos, o formas anhidras de las mismas de la presente invención, que pueden usarse en terapias de combinación con otra dosificación de una vez al día, liberación retardada o liberación pulsátil para optimizar la terapia haciendo corresponder el rendimiento farmacocinético (es decir, que se refiere a los cambios dependientes del tiempo de la concentración plasmática del fármaco y los cambios dependientes del tiempo de la cantidad total de fármaco en un cuerpo tras diversas vías de administración) con requisitos farmacodinámicos (es decir, que se refiere a los efectos bioquímicos y fisiológicos de fármacos y sus mecanismos de acción).

Como se indicó previamente en el presente documento, cabría esperar que la terapia fuera más eficaz si los niveles en plasma pico se proporcionaran en el momento de mayor riesgo. En un contexto tal, una forma de dosificación basada en carvedilol que es tomada por la noche (al ir a la cama), que administra el fármaco en dos fases para cubrir el periodo de medianoche-3 am y el ascenso matutino temprano, debe proporcionar terapia óptima, mientras que se mantiene la pauta posológica de una vez al día.

Una composición de micropartículas de liberación controlada, forma de dosificación o formulación de la presente invención puede estar comprendida de, pero no se limita a, micropartículas que se liberan rápidamente o tipos diferentes de micropartículas de liberación controlada (tales como primeras o segundas micropartículas de liberación controlada) o poblaciones correspondientes respectivas de las mismas, donde cada tipo de las micropartículas anteriormente mencionadas puede incluir, pero no se limita a, una base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas.

Como se describe en el presente documento, cada una de las micropartículas anteriormente mencionadas también puede contener, pero no se limitan a, un componente de fármaco activo seleccionado del grupo que consiste en formas de sal de mandelato de carvedilol, lactato de carvedilol, maleato de carvedilol, sulfato de carvedilol, glutarato de carvedilol, mesilato de carvedilol, fosfato de carvedilol, citrato de carvedilol, bromuro de hidrógeno de carvedilol, oxalato de carvedilol, cloruro de hidrógeno de carvedilol, bromuro de hidrógeno de carvedilol, benzoato de carvedilol, y solvatos correspondientes de los mismos.

Adicionalmente, tales tipos de micropartículas específicos de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, un componente de fármaco activo seleccionado de hidrogenofosfato de carvedilol, dihidrogenofosfato de carvedilol, dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado, dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado, solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol, bromhidrato de carvedilol monohidratado, solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol, solvato de 1-pentanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de 2-metil-1-propanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de trifluoroetanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de 2-propanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 1, solvato de n-propanol de bromhidrato de carvedilol N.º 2, formas anhidras de bromhidrato de carvedilol o formas anhidras, solvato de etanol de bromhidrato de carvedilol, solvato de dioxano de bromhidrato de carvedilol, monocitrato de carvedilol monohidratado, mandelato de carvedilol, lactato de carvedilol, clorhidrato de carvedilol, maleato de carvedilol, sulfato de carvedilol, glutarato de carvedilol, o formas anhidras correspondientes, solvatos de los mismos.

También tales tipos de micropartículas específicos de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, un componente de fármaco activo seleccionado de hidrogenofosfato de carvedilol, dihidrogenofosfato de carvedilol, dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado, dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado. En una realización específica, el fármaco activo está seleccionado de una forma anhidra de fosfato de carvedilol o dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado.

Por tanto, en una realización específica de la presente invención, tales unidades, formas de dosificación, composiciones farmacéuticas o formulaciones de liberación controlada de la presente invención se formulan o preparan de manera que el fármaco sea liberado en "pulsos", separado en el tiempo de forma que el primer "pico" o $T_{\text{máx}}$ se produzca en el plazo de 1-4 horas desde la dosificación, preferentemente el primer "pico" o $T_{\text{máx}}$ se produzca 1-2 horas desde la dosificación o preferentemente el primer "pico" o $T_{\text{máx}}$ se produzca en el plazo de 2-4 horas desde la dosificación, produciéndose el segundo "pico" o $T_{\text{máx}}$ 5-10 horas después o preferentemente produciéndose el segundo "pico" o $T_{\text{máx}}$ 5-8 horas después.

Según la presente invención, los pulsos como se ha descrito anteriormente pueden referirse a un pico, nivel de concentración plasmática pico, "un primer pico" o "un primer nivel de concentración plasmática pico", un "segundo pico" o un "segundo nivel de concentración plasmática pico", etc.

En particular, una composición farmacéutica o formulación de liberación controlada tal de la presente invención tras la dosificación oral se representaría por una única farmacocinética sustancialmente bifásica / perfil plasmático farmacodinámico, que presenta un primer pulso $T_{\text{máx}}$ y un nivel pico de concentración plasmática en el plazo de 1-4 horas desde la ingestión y un segundo pulso $T_{\text{máx}}$ y un nivel pico de concentración plasmática en el plazo de 5-10 horas después de la ingestión.

Según la presente invención, un perfil plasmático sustancialmente bifásico correspondiente a una composición, forma de dosificación o formulación de liberación controlada de la presente invención se representa por una

representación de perfil gráfico que representa una curva de perfil plasmático, donde un segundo nivel de concentración plasmática pico más alto puede o puede no ser sustancialmente o significativamente más alto que un nivel de concentración plasmática pico más bajo o primer nivel de concentración plasmática pico, ya que la naturaleza sustancialmente bifásica de la curva de perfil puede ser oculta, ya que variaciones del valor del nivel plasmático medio pueden variar basándose en la variación o variabilidad interindividual intrínseca.

En otra realización específica, una composición farmacéutica o formulación de liberación controlada tal de la presente invención tras la dosificación oral se representaría por una única farmacocinética sustancialmente bifásica / perfil plasmático farmacodinámico, que presenta un primer pulso $T_{\text{máx}}$ y un nivel pico de concentración plasmática en el plazo de 2-4 horas desde la ingestión y un segundo pulso $T_{\text{máx}}$ y un nivel pico de concentración plasmática en el plazo de 5-8 horas después de la ingestión.

En una realización específica, la dosificación oral anteriormente mencionada o administración asociada a una composición farmacéutica o formulación de liberación controlada de la presente invención se produce preferentemente por la noche.

Es importante que la liberación del primer "pulso" o $T_{\text{máx}}$ se produzca gradualmente, de manera que la posterior absorción sea gradual, evitando así una rápida caída en la tensión arterial. Esto minimizaría el riesgo de acontecimientos adversos relacionados con la hipotensión ortostática.

Un perfil tal puede obtenerse formulando un fármaco adecuado para su uso en la presente invención con liberación diferencial, sacando el máximo rendimiento de una combinación de enfoques para operar secuencialmente. Puede ser, por ejemplo, que una cápsula pueda formularse en pellas, cápsulas o micropartículas que pueden ser, pero no se limitan a, recubrimientos con diferentes componentes modificadores de la liberación, estando tales pellas contenidas en formas de dosificación de cápsula de forma que las características de liberación estén afectadas o influidas por factores tales como el pH digestivo, o tiempo, para proporcionar perfiles de absorción diferenciados.

Realizaciones

En vista de la discusión anterior, la presente invención se refiere a y se ejemplifica por, pero no se limita a, las siguientes realizaciones presentes a continuación, que incluyen composiciones farmacéuticas correspondientes, diferentes formulaciones de liberación controlada, respectivamente que comprenden o formadas a partir de los siguientes componentes, tales como base libre de carvedilol, sales de carvedilol, formas anhidras o solvatos de los mismos, y que también pueden incluir, pero no se limitan a, los diversos componentes (es decir, tales como adyuvantes, vehículos, diluyentes, excipientes, agentes, plastificantes, polímeros, etc., convencionalmente conocidos como se describe en el presente documento) que pueden estar en o formarse en diferentes formas de dosificación (es decir, que pueden incluir, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas y similares) como se describe en el presente documento.

En una realización general o primera realización, la presente invención se refiere a una formulación de liberación controlada, que comprende:

una base libre de carvedilol de solubilidad de mejorada o una sal de carvedilol, solvato o formas anhidras de los mismos;
donde la formulación de liberación controlada tras la dosificación oral presenta un perfil plasmático sustancialmente bifásico con un primer nivel pico de concentración plasmática y un primer pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 1-4 horas desde la ingestión y un segundo nivel pico de concentración plasmática y un segundo pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 5-10 horas después de la ingestión. En una realización de la presente invención, un primer pulso $T_{\text{máx}}$ puede producirse en el plazo de 2-4 horas desde la ingestión y el segundo pulso $T_{\text{máx}}$ puede producirse en el plazo de 5-8 horas después de la ingestión.

Según la presente invención y las realizaciones generales anteriormente mencionadas u otras, una realización específica se refiere a una formulación en una forma de dosificación oral. Una forma de dosificación oral tal puede estar en una forma de dosificación de cápsula. Una forma de dosificación de cápsula de la presente invención puede estar comprendida de, pero no se limita a, una mezcla de dos o más poblaciones de pellas recubiertas de diferentes tamaños con diferentes características de liberación inmediata o controlada asociadas.

En otra realización o segunda realización, la presente invención también se refiere a una formulación de liberación controlada, que comprende al menos uno de los siguientes componentes:

[a] base libre de carvedilol; y [b] una sal de carvedilol de solubilidad mejorada, solvato o formas anhidras; o
[a] base libre de carvedilol; o [b] una sal de carvedilol de solubilidad mejorada, solvato o formas anhidras;

donde la formulación de liberación controlada tras la dosificación oral presenta un perfil plasmático sustancialmente bifásico que presenta un primer nivel pico de concentración plasmática y un primer pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 1-4 horas desde la ingestión y un segundo nivel pico de concentración plasmática y un segundo pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 5-8 horas después de la ingestión.

En otra realización más o tercera realización, la presente invención también se refiere a una formulación de liberación controlada, que comprende al menos uno de estos componentes:

[a] base libre de carvedilol; y [b] una sal de carvedilol de solubilidad mejorada, solvato o formas anhidras; o
[a] base libre de carvedilol; o [b] una sal de carvedilol de solubilidad mejorada, solvato o formas anhidras;

- 5 donde la formulación de liberación controlada es una forma de dosificación de cápsula que comprende una mezcla de pellas o micropartículas de pellas o micropartículas recubiertas de liberación inmediata o pellas o micropartículas recubiertas de liberación controlada de diferentes tamaños; y
donde la formulación de liberación controlada tras la dosificación oral por la noche presenta un perfil de concentración pico plasmática sustancialmente bifásica que presenta un primer nivel pico de concentración
10 plasmática farmacocinética y un primer pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 1-4 horas desde la ingestión y un segundo nivel pico de concentración plasmática y un segundo pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 5-8 horas después de la ingestión.

- Según la presente invención y la tercera realización anteriormente mencionada u otras, una forma de dosificación de cápsula de la presente invención puede ser, pero no se limita a ser, una cápsula de gelatina blanda o cápsula de gelatina dura. Una mezcla de pellas o micropartículas tal puede consistir en dos o más tipos de poblaciones de
15 pellas o micropartículas diferentes caracterizadas por diferentes tamaños de pella y/o diferentes características de liberación inmediata y/o liberación modificada. Además, se logran diferentes tamaños de pella o micropartícula y/o diferentes características de liberación inmediata y/o liberación modificada disponiendo en capas el (los) principio(s) activo(s) y componentes farmacéuticamente aceptables. Las pellas o micropartículas de liberación inmediata recubiertas, o pellas o micropartículas de liberación modificada, respectivamente, puede estar, pero no se limitan a
20 estar, recubiertas con un polímero. Las pellas recubiertas consisten en dos o más tipos de poblaciones diferentes, con una población definida como las pellas o micropartículas de liberación inmediata y otra población definida como las pellas o micropartículas de liberación modificada. Más particularmente, la forma de dosificación de cápsula puede estar llena de diferentes relaciones de pellas o micropartículas de liberación inmediata y pellas o micropartículas de liberación modificada mezcladas juntas para formar una cantidad o dosificación
25 farmacéuticamente aceptable. La forma de dosificación de cápsula también puede estar llena con diferentes relaciones de pellas o micropartículas de liberación inmediata y pellas o micropartículas de liberación modificada. En particular, las pellas o micropartículas de liberación inmediata y las pellas o micropartículas de liberación modificada pueden estar en un intervalo de relación de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 70 %, preferentemente las pellas de liberación inmediata y las pellas de liberación modificada están en una relación de aproximadamente el
30 40 % a aproximadamente el 60 %.

En otra realización más o cuarta realización, la presente invención también se refiere a una formulación de liberación controlada, que comprende:

- una base libre de carvedilol de solubilidad de mejorada o una sal de carvedilol, solvato o formas anhidras;
donde la formulación de liberación controlada es una forma de dosificación de cápsula que comprende una
35 mezcla de dos o más poblaciones de pellas o micropartículas recubiertas de diferentes tamaños con características de liberación diferentes; y
donde la formulación de liberación controlada tras la dosificación oral presenta un perfil de concentración pico plasmática sustancialmente bifásica que presenta un primer nivel pico de concentración plasmática farmacocinética y el primer pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 1-4 horas desde la ingestión y un segundo nivel pico de
40 concentración plasmática y un segundo pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 5-8 horas después de la ingestión.

En otra realización más o quinta, la presente invención también se refiere a una formulación de liberación controlada o una forma farmacéutica, que comprende:

varias microcápsulas para la liberación modificada o controlada de base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, forma anhidra o de solvato de las mismas,

- 45 en la que al menos una parte de las micropartículas están individualmente compuestas de una micropartícula que comprende o cargada con la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, forma anhidra o de solvato de las mismas; o tales micropartículas se cargan con base libre de carvedilol de baja solubilidad o poco soluble o una sal de carvedilol, forma anhidra o de solvato de las mismas; y
está recubierta por al menos una capa de recubrimiento que asegura la liberación controlada o modificada de
50 la base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, forma anhidra o de solvato de las mismas,
donde estas microcápsulas se caracterizan por:
(a) la base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, forma anhidra o de solvato de las mismas liberan gobernado por dos mecanismos desencadenantes diferentes, estando uno basado en una variación en el pH y permitiendo el otro la liberación de la base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, forma anhidra o de
55 solvato de las mismas después de un tiempo de residencia predeterminado en el estómago,
(b) el comportamiento de disolución *in vitro* (determinado como se indica en la Farmacopea Europea, 4ª edición, con el título: "Dissolution test for solid oral forms": type II dissolutest performed under SINK conditions, maintained at 37°C and agitated at 100 rpm) de forma que:

- a un pH constante de 1,4, el perfil de disolución incluye una fase de latencia con una duración inferior o igual a 7 horas, preferentemente inferior o igual a 5 horas y más preferentemente entre 1 y 5 horas; y
- el cambio de aproximadamente un pH de 1,4 a aproximadamente un pH de 6,8, durante la fase de latencia, produce una fase de liberación que empieza sin un periodo de latencia; y

5 (c) al menos una parte de estas microcápsulas contienen al menos un agente de hinchamiento.

En otra realización más o sexta realización, la presente invención también se refiere a una formulación de liberación controlada, que comprende al menos uno de estos componentes:

- [a] base libre de carvedilol; y [b] una sal de carvedilol de solubilidad mejorada, solvato o formas anhidras; o
- [a] base libre de carvedilol; o [b] una sal de carvedilol de solubilidad mejorada, solvato o formas anhidras;

10 donde la formulación de liberación controlada es una forma de dosificación de cápsula, está comprendida de una mezcla de dos o más poblaciones de pellas o micropartículas recubiertas de diferentes tamaños y características de liberación diferentes; y

15 donde la formulación de liberación controlada tras la dosificación oral por la noche presenta un perfil de concentración pico plasmática sustancialmente bifásica que presenta un primer nivel pico de concentración plasmática farmacocinética y un primer pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 1-4 horas desde la ingestión y un segundo nivel pico de concentración plasmática y un segundo pulso $T_{\text{máx}}$ en el plazo de 5-8 horas después de la ingestión.

Según la presente invención, y que puede ser relevante para la cuarta, quinta, sexta realizaciones anteriormente mencionadas u otras, cada una de las dos o más poblaciones de la mezcla de pellas o micropartículas recubiertas se caracteriza por diferentes componentes modificadores de la liberación o características basadas en el entorno digestivo, pH, o tiempo. La mezcla de las dos o más poblaciones de pellas o micropartículas recubiertas comprende de un primer conjunto de pellas o micropartículas de liberación controlada y un segunda conjunto de pellas o micropartículas de liberación controlada, en la que el primer conjunto de pellas o micropartículas de liberación controlada proporciona liberación más temprana de sus propiedades químicas y físicas que el segundo conjunto de pellas de liberación controlada. En particular, un primer conjunto de pellas o micropartículas de liberación controlada tal puede estar, pero no se limita a estar, recubierto con un polímero sensible al pH que retarda la liberación del componente activo por efecto de pH o hidratación. El segundo conjunto de pellas o micropartículas de liberación controlada puede estar, pero no se limita a estar, recubierto con un polímero sensible al pH que se disuelve a un pH más alto que el polímero que cubre el primer conjunto de pellas o micropartículas de liberación.

20 En otra realización más o séptima realización, la presente invención se refiere a una composición o formulación de micropartículas, que comprende:

una mezcla de:

- [a] micropartículas que se liberan rápidamente que contienen base libre de carvedilol, o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de las mismas; y
- [b] al menos dos tipos de micropartículas de liberación controlada que contienen base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos;

35 donde las micropartículas que se liberan rápidamente contienen una primera cantidad de dosificación de la base libre de carvedilol o una primera cantidad de dosificación de la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de las mismas diferente de cada una de las cantidades de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos contenidas en al menos dos tipos diferentes de micropartículas de liberación retardada o controlada; y

40 donde la rápida liberación de la primera cantidad de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos contenida en las micropartículas que se liberan rápidamente va seguida de una liberación sucesiva o desencadenada por el tiempo y desencadenada por el pH secuencial de cada una de las diferentes cantidades de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos contenidas en cada uno de los al menos dos tipos diferentes de micropartículas de liberación controlada.

Según la presente invención y la séptima realización u otras realizaciones, la liberación sucesiva o desencadenada por el pH secuencial de cada una de las diferentes cantidades de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos contenidas en cada uno de los al menos dos tipos diferentes de micropartículas de liberación controlada se produce a un pH de aproximadamente 5,5 a un pH de aproximadamente a pH > 6,4. En una realización tal, un primer nivel de fármaco en plasma máximo tras la rápida liberación de la primera cantidad de dosificación de la base libre de carvedilol, o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de las mismas contenida en las micropartículas que se liberan rápidamente se produce en un momento entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 hora tras la dosificación de la composición o formulación de micropartículas; y un segundo nivel de fármaco en plasma máximo tras la liberación sucesiva o desencadenada por el tiempo secuencial de cada una de las diferentes cantidades de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos contenidas en cada uno de los al menos dos tipos diferentes

de micropartículas de liberación controlada se produce en un momento entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 10 horas tras la dosificación de la composición o formulación de micropartículas.

También según una composición o formulación de micropartículas de la presente invención, cada uno del primer y segundo niveles en plasma máximos en una realización tal tras la liberación desencadenada por el tiempo y el pH de cada una de las diferentes cantidades de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos contenidas en las micropartículas que se liberan rápidamente y cada uno de los al menos dos tipos diferentes de micropartículas de liberación controlada produce una liberación controlada de la cantidad de dosificación total de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos contenida en la composición o formulación de micropartículas.

Además, los primeros niveles en plasma máximos tras la liberación desencadenada por el tiempo y el pH de cada una de las diferentes cantidades de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos contenidas en las micropartículas que se liberan rápidamente produce aproximadamente del 10 % a aproximadamente el 15 %, tal como el 12,5 %, de la cantidad de dosificación total de base libre de carvedilol o sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de las mismas contenida en la composición o formulación de micropartículas.

Además, los segundos niveles en plasma máximos tras la liberación desencadenada por el tiempo y el pH de cada una de las diferentes cantidades de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos contenidas en cada uno de los al menos dos tipos diferentes de micropartículas de liberación controlada produce una liberación controlada de entre aproximadamente el 85 % y aproximadamente el 90 %, tal como el 87,5 % de la cantidad de dosificación total de la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de las mismas contenida en la composición o formulación de micropartículas la composición o formulación de micropartículas de la reivindicación 1, donde una liberación controlada de la cantidad de dosificación total de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos contenida en la composición o formulación de micropartículas se produce en un sistema del tubo digestivo.

En otra realización más u octava realización, una formulación de micropartículas para una terapia de una vez al día de la presente invención se refiere a una mezcla de:

[a] micropartículas que se liberan rápidamente que contienen base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos; y

[b] al menos dos tipos de micropartículas de liberación controlada que contienen base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos;

donde las micropartículas que se liberan rápidamente contienen una primera cantidad de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos diferentes de cada cantidad de dosificación contenida en cada uno de los al menos dos tipos diferentes de micropartículas de liberación retardada o controlada;

donde las micropartículas que se liberan rápidamente presentan rápida liberación de la primera cantidad de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos y los al menos dos tipos diferentes de micropartículas de liberación controlada presentan una liberación prolongada sostenida sucesiva o secuencial desencadenada dependiente del pH y dependiente del tiempo o liberación controlada para cada una de las cantidades de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos contenidas en los al menos dos tipos diferentes de micropartículas de liberación controlada.

En otra realización más o novena realización, una composición o formulación de micropartículas de la presente invención se refiere a:

[a] un tipo de micropartículas que se liberan rápidamente que contiene base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos;

donde cada tipo de micropartículas que se liberan rápidamente comprende una unidad de núcleo de micropartículas que se liberan rápidamente formada de una mezcla de la base libre de carvedilol o el carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra de los mismos en combinación con uno o más polímeros farmacéuticos que contienen nitrógeno y un plastificante y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables; y

[b] al menos dos tipos de micropartículas de liberación controlada diferentes que contienen cada uno base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos;

donde cada uno de las al menos dos micropartículas de liberación controlada diferentes comprende una unidad de núcleo de micropartículas que contienen fármaco como se define en [a] anteriormente y se recubre además con una capa(s) de liberación controlada formada(s) de un polímero formador de película, un agente plastificante y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables;

donde cada uno del tipo de micropartículas que se liberan rápidamente contiene carvedilol libre o una sal de carvedilol, solvato, o cantidad de dosificación anhidra diferente de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o cantidades de dosificación anhidras contenidas en cada uno de los al menos dos tipos de micropartículas

de liberación controlada diferentes;

donde cada uno de las micropartículas que se liberan rápidamente y al menos dos micropartículas de liberación controlada diferentes se mezclan juntos con materiales seleccionados del grupo que consiste en un tensioactivo, un agente lubricante, un agente antiaglomerante o otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 Según la presente invención, la novena realización u otras realizaciones, una formulación de liberación controlada, composición o forma de dosificación de la presente invención puede incluir, pero no se limita a contener, un agente de hinchamiento como se define en el presente documento u otros adyuvantes, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En particular, un agente de hinchamiento adecuado tal, que puede seleccionarse de, pero no se limita a, polivinilpirrolidonas reticuladas (es decir, que pueden seleccionarse de, pero no se limitan a, Polyplasdone o crospovidona); o carboxialquilcelulosas reticuladas (es decir, que pueden seleccionarse de, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa sódica reticulada). En una realización de la presente invención, un polímero que contiene nitrógeno en cada primer gránulo de micropartículas de liberación controlada y el segundo gránulo de micropartículas de liberación controlada es un agente de hinchamiento como se define en el presente documento. En realizaciones adicionales de la presente invención, tales polímeros que contienen nitrógeno pueden seleccionarse de, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (también conocida convencionalmente como povidona o PVP), o polivinilpirrolidona reticulada (también conocida convencionalmente como povidona reticulada). Un polímero que contiene nitrógeno en cada primer gránulo de micropartículas de liberación controlada y en cada segundo gránulo de micropartículas de liberación controlada de la presente invención también puede ser, pero no se limita a ser, una combinación de polivinilpirrolidona (povidona o PVP), o polivinilpirrolidona reticulada (povidona reticulada).

En otra realización más o décima realización, una composición o formulación de micropartículas de la presente invención se refiere a:

- una mezcla de micropartículas que se liberan rápidamente o de liberación controlada que contienen base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas;
- 25 donde cada micropartícula que se libera rápidamente tiene una unidad de núcleo formada aplicando una mezcla de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra y materiales seleccionados de al menos un polímero que contiene nitrógeno, un plastificante o excipientes farmacéuticamente aceptables sobre una micropartícula de celulosa o material farmacéuticamente aceptable similar.
- 30 donde el núcleo de cada una de las micropartículas que se liberan rápidamente o de liberación controlada está además depositado en capas o recubierto con una capa de liberación controlada adicional formada de los excipientes farmacéuticamente aceptables.

- Según la presente invención y la quinta realización u otras realizaciones, una composición o formulación de micropartículas puede incluir, pero no se limita a, una capa de liberación controlada formada de una mezcla de los excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de un formador de película, un plastificante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización más o undécima realización, la presente invención se refiere una formulación de micropartículas de liberación controlada, que comprende una mezcla de relación de micropartículas formada de:

- [1] una primera población de micropartículas que se liberan rápidamente,
- [2] una primera población de micropartículas de liberación controlada; y
- 40 [3] una segunda población de micropartículas de liberación controlada;

- donde cada población de micropartículas que se liberan rápidamente está formada de una micropartícula que se libera rápido comprendida en una combinación de base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos, uno o más polímeros que contienen nitrógeno, un plastificante y, otros excipientes farmacéuticamente aceptables;
- 45 donde cada primera población de micropartículas de liberación controlada y cada segunda población de micropartículas de liberación controlada comprende una unidad de micropartículas de liberación controlada que comprende un núcleo cargado de fármaco activo comprendido en una combinación de base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos, uno o más polímeros que contienen nitrógeno, un plastificante o excipientes farmacéuticamente aceptables;
- 50 donde el núcleo cargado de fármaco activo de cada primera microcápsula de liberación controlada y cada segunda microcápsula de liberación controlada está depositado en capas con una capa de liberación controlada de polímero(s) que forma(n) película, o mezclas de polímeros que forman película de los mismos, y un agente plastificante o excipientes farmacéuticamente aceptables;
- 55 donde cada primera unidad de micropartículas que se liberan rápidamente, primera unidad de micropartículas de liberación controlada y segunda unidad de micropartículas de liberación controlada contienen cada una una cantidad de dosificación diferente de la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de las mismas.

Según la presente invención, una formulación de micropartículas de liberación controlada puede tener, pero no se limita a, una primera población de micropartículas que se liberan rápidamente que contiene al menos el 5 % y no más del 20 % de la dosificación total de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra

de las mismas. Además, la primera población de micropartículas que se liberan rápidamente puede contener, pero no se limita a, al menos el 10 % y no más del 15 % de la dosificación total de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas. La primera población de micropartículas de liberación controlada también puede contener, pero no se limita a, al menos el 25 % y no más del 50 % de la dosificación total de la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de las mismas. La formulación de micropartículas de liberación controlada también puede tener, pero no se limita a, una segunda población de micropartículas de liberación controlada, que contiene al menos el 40 % y no más del 60 % de la dosificación total de la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de las mismas.

En otra realización más o duodécima realización, la presente invención se refiere a una composición o formulación de micropartículas de liberación controlada, que comprende:

un producto de composición o formulación de micropartículas de liberación controlada de tres componentes formado de:

[1] una primera población de micropartículas que se liberan rápidamente que comprende micropartículas que se liberan rápidamente que se liberan rápidamente;

donde cada micropartícula que se libera rápidamente contiene una capa que comprende base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos, al menos un polímero que contiene nitrógeno y un plastificante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables aplicados a una esfera de celulosa o un núcleo de celulosa; y

[2] una primera población de micropartículas de liberación controlada que comprende primeras micropartículas de liberación controlada;

donde cada primera micropartícula de liberación controlada contiene una capa que comprende base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos, al menos un polímero que contiene nitrógeno y un plastificante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables aplicados a una esfera de celulosa o un núcleo de celulosa;

donde cada primera micropartícula de liberación controlada está recubierta con al menos una capa(s) de recubrimiento de control de la liberación formada de un polímero que forma película y un agente plastificante u otros materiales farmacéuticamente aceptables para formar cada primera micropartícula de liberación controlada; y

donde cada primer gránulo de liberación controlada desencadena una liberación de la base libre de carvedilol, o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos a un pH de aproximadamente 5,5;

[3] una segunda población de micropartículas de liberación controlada que comprende los segundos gránulos de micropartículas de liberación controlada;

donde cada segunda micropartícula de liberación controlada contiene una capa que comprende base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos, al menos un polímero que contiene nitrógeno y un plastificante y excipientes farmacéuticamente aceptables aplicados a una esfera de celulosa o un núcleo de celulosa;

donde cada segunda micropartícula de liberación controlada está recubierta con al menos una capa(s) de recubrimiento de control de la liberación formada de un polímero que forma película, o mezclas de los mismos y un agente plastificante para formar cada segunda micropartícula de liberación controlada; y

donde cada segundo gránulo de liberación controlada desencadena una liberación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos a un pH de aproximadamente pH > 6,4; y

donde cada población de liberación rápida, primera población de liberación controlada y segunda población de liberación controlada se mezclan además con adyuvantes, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables para formar la forma de dosificación que contiene micropartículas de liberación controlada de tres componentes.

En otra realización más o decimotercera realización de la presente invención, una composición o formulación de micropartículas de liberación controlada, comprende:

una composición, formulación o producto de dosificación de micropartículas de liberación controlada de tres componentes formado de:

[1] una primera población de micropartículas que se liberan rápidamente que comprende gránulos que liberan rápidamente micropartículas;

donde cada población de microcápsulas que se liberan rápidamente comprende gránulos que liberan rápidamente micropartículas, cada uno de los cuales contiene una capa que comprende una base libre de carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra de los mismos, al menos un polímero que contiene nitrógeno y un plastificante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables aplicados a una esfera de celulosa o núcleo u otro núcleo farmacéuticamente aceptable; y

[2] una primera población de micropartículas de liberación controlada que comprende primeros gránulos de micropartículas de liberación controlada;

donde cada primera población de liberación controlada comprende primeros gránulos de micropartículas de liberación controlada, cada uno de los cuales contiene una capa que comprende base libre de carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra de los mismos, al menos un polímero que contiene nitrógeno y un plastificante u

otros excipientes farmacéuticamente aceptables aplicados a una esfera de celulosa o núcleo u otro núcleo farmacéuticamente aceptable;

donde cada primera micropartícula de liberación controlada está recubierta con al menos una capa(s) de recubrimiento de control de la liberación formada de un polímero que forma película y un agente plastificante para formar cada primera micropartícula de liberación controlada; y
donde cada primer gránulo de liberación controlada desencadena una liberación de la sal libre de carvedilol libre, solvato, o forma anhidra de los mismos a un pH de aproximadamente 5,5.

[3] una segunda población de micropartículas de liberación controlada que comprende los segundos gránulos de micropartículas de liberación controlada;

donde cada segunda población de liberación controlada comprende los segundos gránulos de micropartículas de liberación controlada, cada uno de los cuales contiene una capa que comprende una base libre de carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra de los mismos, al menos un polímero que contiene nitrógeno y un plastificante o excipientes farmacéuticamente aceptables aplicados a una esfera de celulosa o núcleo o núcleo farmacéuticamente aceptable;

donde cada segunda micropartícula de liberación controlada está recubierta con al menos una capa(s) de recubrimiento de control de la liberación formada de un polímero que forma película y un agente plastificante para formar cada segunda micropartícula de liberación controlada; y

donde cada segundo gránulo de liberación controlada desencadena una liberación de la base libre de carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra de los mismos a un pH de aproximadamente pH > 6,4; y

donde cada población de liberación rápida, primera población de liberación controlada y segunda población de liberación controlada se mezclan con adyuvantes, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables para formar el producto de composición o formulación de micropartículas de liberación controlada de tres componentes.

En otra realización más o decimocuarta realización, la presente invención se refiere a una composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada, que comprende:

un producto de composición o formulación de micropartículas de liberación controlada de tres componentes formado de:

[1] una primera población de micropartículas que se liberan rápidamente que comprende gránulos que liberan rápidamente micropartículas;

donde cada gránulo que libera rápidamente micropartículas contiene una capa que comprende una sal de fosfato de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos, al menos un polímero que contiene nitrógeno y un plastificante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables aplicados a una esfera de celulosa o núcleo farmacéuticamente aceptable; y

[2] una primera población de micropartículas de liberación controlada que comprende primeros gránulos de micropartículas de liberación controlada;

donde cada primer gránulo de micropartículas de liberación controlada contiene una capa que comprende una sal de fosfato de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos, al menos un polímero que contiene nitrógeno y un plastificante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables aplicados a una esfera de celulosa o núcleo farmacéuticamente aceptable;

donde cada primera micropartícula de liberación controlada está recubierta con al menos una capa(s) de recubrimiento de control de la liberación formada de un polímero que forma película y un agente plastificante para formar cada primera micropartícula de liberación controlada; y

donde cada primer gránulo de liberación controlada desencadena una liberación del fosfato de carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra de los mismos a un pH de 5,5;

[3] una segunda población de micropartículas de liberación controlada que comprende los segundos gránulos de micropartículas de liberación controlada;

donde cada segundo gránulo de micropartículas de liberación controlada contiene una capa que comprende una sal de fosfato de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos, al menos un polímero que contiene nitrógeno y un plastificante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables aplicados a una esfera de celulosa o núcleo farmacéuticamente aceptable;

donde cada segunda micropartícula de liberación controlada está recubierta con al menos una capa(s) de recubrimiento de control de la liberación formada de un polímero que forma película y un agente plastificante para formar cada segunda micropartícula de liberación controlada; y

donde cada segundo gránulo de liberación controlada desencadena una liberación de la sal de fosfato de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos a un pH de pH > 6,4; y

donde cada población de liberación rápida, primera población de liberación controlada y segunda población de liberación controlada se mezclan con adyuvantes, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables para formar la composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada de tres componentes.

Según la presente invención y que puede ser relevante, pero no se limita a la décima, undécima, duodécima, decimotercera y decimocuarta realizaciones, una formulación de micropartículas de liberación controlada de la presente invención puede ser, pero no se limita a, micropartículas que tienen un tamaño de partícula de entre 50 y

1000 μm , preferentemente de entre 100 μm y 750 μm e, incluso más preferentemente, de entre 150 μm y 500 μm .

También según la presente invención y que puede ser relevante, pero no se limita a la décima, undécima, duodécima, decimotercera y decimocuarta realizaciones, una composición o formulación de micropartículas de liberación controlada de la presente invención también puede incluir, pero no se limita a:

- 5 donde cada gránulo que libera rápidamente micropartículas con un tamaño de diámetro de micropartícula medio en un intervalo de aproximadamente 150 μm a 500 μm , tal como 150 μm a 300 μm ;
donde cada primer gránulo de micropartículas de liberación controlada con un tamaño de diámetro de micropartícula medio en un intervalo de aproximadamente 200 μm a aproximadamente 500 μm ;
donde cada segundo gránulo de micropartículas de liberación controlada puede, con un tamaño de diámetro de micropartícula medio en un intervalo de aproximadamente 150 μm a aproximadamente 400 μm , que puede incluir intervalos de diámetro de micropartícula medio de aproximadamente 250 μm a aproximadamente 360 μm o de aproximadamente 270 μm a aproximadamente 360 μm .
- 10

Según la presente invención y que puede ser relevante, pero no se limita a la décima, undécima, duodécima, decimotercera y decimocuarta realizaciones, una composición o formulación de micropartículas de liberación controlada también puede incluir, pero no se limita a:

- 15 donde cada gránulo que libera rápidamente micropartículas contiene una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos contenidos en una cantidad de dosificación de 1,25 mg a 10 mg;
donde cada primer gránulo de micropartículas de liberación controlada que contiene una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de las mismas contenido en una cantidad de dosificación de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg, tal como por ejemplo donde una cantidad de dosificación tal puede oscilar de aproximadamente 3,75 mg a aproximadamente 30 mg; o
donde cada segundo gránulo de micropartículas de liberación controlada contiene una sal de carvedilol, solvato, y/o forma anhidra de los mismos en un intervalo de cantidad de dosificación de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg.
- 20

- 25 También según la presente invención y que puede ser relevante, pero no se limita a la décima, undécima, duodécima, decimotercera y decimocuarta realizaciones, una composición o formulación de micropartículas de liberación controlada de la presente invención puede incluir, pero no se limita a, una cantidad de dosificación total de la cantidad de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos, contenida en una suma de cada primer gránulo de micropartículas que se liberan rápidamente, un primer gránulo de micropartículas de liberación controlada y un segundo gránulo de micropartículas de liberación controlada es la suma de la cantidad de dosificación total entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 80 mg.
- 30

Según la presente invención y que puede ser relevante, pero no se limita a la décima, undécima, duodécima, decimotercera y decimocuarta realizaciones, una composición o formulación de micropartículas de liberación controlada de la presente invención también puede contener, pero no se limita a, al menos una capa de control de la liberación formada de al menos un polímero(s) de poli(metacrilato de metilo) y un agente plastificante, que puede estar, pero no se limita a, una relación de aproximadamente el 60 % (p/p) a aproximadamente el 40 % (p/p).

- 35 Según la presente invención y que puede ser relevante, pero no se limita a la décima, undécima, duodécima, decimotercera y decimocuarta realizaciones, una composición o formulación de micropartículas de liberación controlada puede incluir, pero no se limita a, contener un polímero que forma película en al menos una capa(s) de recubrimiento de control de la liberación de cada primera micropartícula de liberación controlada, que puede ser, pero no se limita a, un polímero de poli(metacrilato de metilo) seleccionado de Eudragit L, Eudragit RL, Eudragit RS y otros polímeros de Eudragit NE (es decir, tales como polímeros comercialmente disponibles como se suministran por Rohm Pharma group), Acrycoat S100, Acrycoat L 100D y similares.
- 40

- 45 Según la presente invención y que puede ser relevante, pero no se limita a la décima, undécima, duodécima, decimotercera y decimocuarta realizaciones, una composición o formulación de micropartículas de liberación controlada de la presente invención, puede contener, pero no se limita a, contener un agente plastificante en al menos una capa(s) de recubrimiento de control de la liberación de cada primera micropartícula de liberación controlada, donde un agente plastificante tal está seleccionado, pero no se limita a, un aceite vegetal hidrogenado, propan-2-ol o propilenglicol, ftalato de dietilo u otros materiales farmacéuticamente aceptables. Plastificantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado y similares.
- 50

- 55 Según la presente invención y que puede ser relevante, pero no se limita a la décima, undécima, duodécima, decimotercera y decimocuarta realizaciones, una composición o formulación de micropartículas de liberación controlada puede contener, pero no se limita a, una base libre de sal de carvedilol diferente, forma de solvato o anhidra de las mismas, las cantidades de dosificación contenidas en cada población de liberación rápida, primera población de liberación controlada y segunda población de liberación controlada están en una relación de contenido de fármaco activo de 1: 3: 4. Una composición o formulación de micropartículas de liberación controlada de la presente invención también puede presentar, pero no se limita a, donde una liberación sucesiva o secuencial de

cada una de las diferentes cantidades de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas contenidas en cada población de liberación inmediata, primera población de liberación controlada y segunda población de liberación controlada.

5 En otra realización más o decimoquinta realización, la presente invención se refiere a una formulación de micropartículas de liberación modificada, que comprende:

una relación de mezcla de micropartículas formada de:

una población de micropartículas que se liberan rápidamente, una primera población de micropartículas de liberación retardada y una segunda población de micropartículas de liberación retardada;
 10 en la que cada población de micropartículas contiene un tipo de micropartículas diferente con una cantidad de dosificación diferente de base libre de carvedilol, o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos;
 en la que una liberación rápida o una liberación controlada de las diferentes dosificaciones contenidas en cada una de las poblaciones de micropartículas logra niveles en plasma total o concentraciones en tiempo total (Área Bajo Curva) a las C24 horas comparable a una composición de base libre de carvedilol que se libera rápidamente o inmediatamente convencional administrada dos veces al día a intervalos de 12 horas;
 15 en la que cada una de las poblaciones de micropartículas presenta un perfil de liberación diferente donde un primer nivel de concentración plasmática pico y un primer pulso $T_{m\acute{a}x}$ se alcanzan entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas y un segundo nivel de concentración plasmática pico y un segundo pulso $T_{m\acute{a}x}$ se alcanzan entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 10 horas después de la dosis de la formulación de micropartículas de liberación controlada.
 20

En otra realización más o decimosexta realización, la presente invención se refiere a una formulación de micropartículas de liberación modificada, que comprende:

una mezcla de:

25 [a] micropartículas que se liberan rápidamente que contienen una base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos; y
 [b] al menos dos tipos de micropartículas de liberación controlada que contienen base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos;

30 donde las micropartículas que se liberan rápidamente contienen una primera cantidad de dosificación de la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos diferente de cada una de las cantidades de dosificación contenidas en al menos dos tipos diferentes de micropartículas de liberación retardada o controlada; y

35 donde las micropartículas que se liberan rápidamente presentan liberación sucesiva o secuencial diferente para la primera cantidad de dosificación de base libre de carvedilol o sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos de las cantidades de dosificación contenidas en los al menos dos tipos diferentes de micropartículas de liberación controlada.

Según la presente invención, cada liberación sucesiva o secuencial diferente de las micropartículas que se liberan rápidamente y al menos dos tipos de micropartículas de liberación controlada se definen por un nivel en plasma medio que representa una cantidad de dosificación de carvedilol total como se muestra por un perfil sustancialmente bifásico; donde la cantidad de dosificación de carvedilol total es la suma de la primera y segunda cantidades de dosificación; donde las micropartículas que se liberan rápidamente que comprenden liberar la base libre de carvedilol o la sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas para proporcionar un nivel en plasma pico entre 1 y 3 horas después de la dosis y cada uno de los al menos dos tipos de micropartículas de liberación controlada retardada liberan la sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas para proporcionar un segundo nivel en plasma pico entre 5 y 10 horas después de la dosis.

45 Además, la liberación sucesiva o secuencial de la cantidad de dosificación de carvedilol total de las micropartículas que se liberan rápidamente y al menos dos tipos de micropartículas de liberación controlada proporcionan niveles en plasma prolongados como se caracteriza por un perfil sustancialmente bifásico y niveles en plasma de fármaco residuales 24 horas después de la dosis comparables a una dosificación de base libre de carvedilol convencional administrada dos veces al día a intervalos de 12 horas durante un periodo de 24 horas total;

50 donde la liberación sucesiva o secuencial de las micropartículas que se liberan rápidamente y al menos dos tipos de micropartículas de liberación controlada proporciona niveles en plasma de fármaco caracterizados por un perfil sustancialmente bifásico, contribuyendo las micropartículas que se liberan rápidamente al primer nivel en plasma pico de fármaco entre 1 y 3 horas después de la dosis y contribuyendo las micropartículas de liberación controlada retardada al segundo nivel en plasma pico de fármaco entre 5 y 10 horas después de la dosis.

55 En otra realización más o decimoséptima realización, la presente invención se refiere a una formulación de micropartículas de liberación controlada para administración de una vez al día, que comprende:

una relación de mezcla de micropartículas formada de una población de micropartículas que se liberan

rápida, una primera población de micropartículas de liberación retardada; y una segunda población de micropartículas de liberación retardada;

donde cada una de las micropartículas en cada población contiene base libre de carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra de los mismos en una cantidad de dosificación diferente adaptada para proporcionar la liberación controlada de las diferentes dosificaciones contenidas en cada población de micropartículas para lograr total concentraciones en plasma total o de tiempo total comparables (Área Bajo la Curva) y niveles en plasma a C24 horas comparables a una composición de carvedilol convencional (que se libera rápidamente) administrada dos veces al día a intervalos de 12 horas;

donde cada una de la primera, segunda y tercera forma de dosificación tiene un perfil de liberación diferente, alcanzado dicho producto de micropartículas un primer nivel de concentración plasmática pico entre 1 y 3 horas después de la dosis de la formulación de micropartículas de liberación controlada y una segunda $C_{m\acute{a}x}$ entre 5 y 10 horas después de la dosis de la formulación de micropartículas de liberación controlada.

Según la presente invención, cada perfil de liberación es una perfil sustancialmente bifásico mostrado por: primeras micropartículas de liberación que presentan una velocidad de liberación de la base libre de carvedilol o sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra que proporciona un primer nivel de concentración plasmática pico entre 1 y 3 horas después de la dosis de la composición o formulación de micropartículas; presentando cada uno de los al menos dos tipos de micropartículas de liberación controlada una velocidad de liberación de la sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra que proporciona un segundo nivel de concentración plasmática pico entre 5 y 10 horas después de la dosis de la composición o formulación de micropartículas que presenta un nivel de concentración plasmática pico combinado más alto que para las primeras micropartículas de liberación;

donde el primer nivel de concentración plasmática pico y el segundo nivel de concentración plasmática pico están en una relación de aproximadamente 0,5 : 1,0;

donde los niveles de concentración plasmática pico contribuidos por cualquiera de las primeras micropartículas de liberación o cada uno de los dos tipos de micropartículas de liberación controlada retardada son sustancialmente comparables de los niveles de concentración plasmática pico para una composición de base libre de carvedilol que se libera rápidamente administrada dos veces al día a intervalos de 12 horas.

Según la presente invención, un perfil sustancialmente bifásico se muestra por: micropartículas de liberación inmediata que presentan una velocidad de liberación de la base libre de carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra que proporcionan un primer pico concentración plasmática entre 1 y 3 horas después de la dosis de la composición o formulación de micropartículas; y cada uno de los al menos dos tipos de micropartículas de liberación controlada retardada que presentan una velocidad de liberación de la base libre de carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra que proporcionan una segunda concentración plasmática pica entre 5 y 10 horas después de la dosis de la composición o formulación de micropartículas.

En otra realización más o decimotava realización, la presente invención se refiere a un producto de dosificación de micropartículas de liberación controlada, que comprende:

una primera forma de dosificación de liberación inmediata;
una segunda forma de dosificación de liberación retardada; y
una tercera forma de dosificación de liberación retardada,

donde cada uno de dichas primera, segunda y tercera formas de dosificación comprenden una base libre de carvedilol, sal, forma de solvato o anhidra de las mismas y vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s), teniendo dichas tres formas de dosificación perfiles de liberación diferentes, alcanzado dicho producto de dosificación de micropartículas un primer nivel de concentración plasmática pico de aproximadamente una a aproximadamente tres horas y un segundo nivel de concentración plasmática pico de aproximadamente cinco horas a aproximadamente diez horas.

Según la presente invención, cada forma de dosificación que se libera rápidamente contiene al menos el 10 % y no más del 15 % de la dosificación total de base libre de carvedilol, sal, forma de solvato o anhidra de las mismas; cada segunda forma de dosificación de liberación retardada contiene al menos el 30 % y no más del 50 % de la dosificación total de base libre de carvedilol, sal, forma de solvato o anhidra de las mismas; y cada tercera forma de dosificación de liberación retardada contiene al menos el 40 % y no más del 60 % de la dosificación total de base libre de carvedilol, sal, forma de solvato o anhidra de las mismas. Además, cada primera forma de dosificación de liberación inmediata; cada segunda forma de dosificación de liberación retardada; y cada tercera forma de dosificación de liberación retardada incluye una dosificación total de la base libre de carvedilol, sal, forma de solvato o anhidra de las mismas que es eficaz durante un periodo de veinticuatro horas.

En otra realización más o decimonovena realización, la presente invención se refiere a una composición o formulación de micropartículas, que comprende:

[a] una población de micropartículas que se liberan rápidamente que contiene base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos;

donde cada población de micropartículas que se liberan rápidamente comprende una unidad de núcleo de micropartículas que se liberan rápidamente formada de una mezcla de la base libre de carvedilol o el carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra de los mismos en combinación con uno o más polímeros farmacéuticos que

contienen nitrógeno y un plastificante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables;

[b] al menos dos poblaciones de micropartículas de liberación controlada diferentes que contiene cada una base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos;

donde cada una de las al menos dos poblaciones de micropartículas de liberación controlada diferentes comprende una unidad de núcleo de micropartículas formada de una mezcla de la base libre de carvedilol o el carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra de los mismos en combinación con uno o más polímeros farmacéuticos que contienen nitrógeno y un plastificante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables; y

donde la unidad de núcleo de micropartículas está además recubierta con una capa(s) de liberación controlada formada de un polímero formador de película, un agente plastificante y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables que controla la liberación al medio de fármaco acuoso y presenta una liberación sucesiva o secuencial desencadena dependiente del pH y dependiente del tiempo para cada una de las cantidades de dosificación de base libre de carvedilol o sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos contenidas en los al menos dos tipos diferentes de micropartículas de liberación controlada;

donde cada uno de las poblaciones de micropartículas que se liberan rápidamente y al menos dos de liberación controlada diferentes se mezclan juntas con materiales adicionales seleccionados de un tensioactivo, un agente lubricante, un agente antiaglomerante u otros excipientes farmacéuticos aceptables;

donde cada una de las unidades de núcleo de micropartículas que se liberan rápidamente contiene una cantidad de dosificación diferente de base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, solvato, o forma anhidra de los mismos de las cantidades de dosificación de base libre de carvedilol o sal de carvedilol, solvato, o cantidades de dosificación anhidras contenidas en cada una de las al menos dos unidades de micropartículas de liberación controlada diferentes;

donde cada una de las poblaciones de micropartículas de liberación controlada tiene un perfil de liberación diferente con un primer nivel de concentración plasmática pico entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 horas y un segundo nivel de concentración plasmática pico entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 horas después de la dosis de la formulación de micropartículas de liberación controlada para lograr niveles en plasma totales o concentraciones en tiempo total (Área Bajo la Curva) a C24 horas comparables a una composición de base libre de carvedilol que se libera rápidamente o inmediatamente convencional administrada dos veces al día a intervalos de 12 horas.

Procedimientos de tratamiento y terapia de combinación

Los compuestos, composiciones farmacéuticas, formulaciones o formas de dosificación de liberación controlada preparados según la presente invención pueden usarse para tratar animales de sangre caliente, tales como mamíferos, que incluyen seres humanos.

Se desvelan procedimientos de tratamiento de enfermedades cardiovasculares, que pueden incluir, pero no se limita a, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis o angina, que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, formas anhidras, o solvato de las mismas como se define en el presente documento, una composición farmacéutica, o formulación de liberación controlada como se describe en el presente documento.

Por ejemplo, se desvela un procedimiento de tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis y angina, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de una sal de fosfato de carvedilol (que puede incluir, pero no se limitan a, novedosas formas cristalinas u otras formas sólidas), formas anhidras, o solvatos de las mismas, una composición farmacéutica o formulación de liberación controlada (es decir, que contiene tales sales o solvatos de fosfato de carvedilol), etc.

Se desvela un procedimiento de tratamiento de hipertensión, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de una sal de fosfato de carvedilol (que puede incluir, pero no se limitan a, novedosas formas cristalinas u otras formas sólidas), formas anhidras, o solvatos de las mismas, una composición farmacéutica o formulación de liberación controlada (es decir, que contiene tales sales o solvatos de fosfato de carvedilol), etc.

Se desvela un procedimiento de tratamiento de aterosclerosis, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de una sal de fosfato de carvedilol (que puede incluir, pero no se limitan a, novedosas formas cristalinas u otras formas sólidas), formas anhidras, o solvatos de las mismas, una composición farmacéutica o formulación de liberación controlada (es decir, que contiene tales sales o solvatos de fosfato de carvedilol), etc.

Se desvela un procedimiento de administración de carvedilol al tubo digestivo de un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz de una sal de carvedilol, formas anhidras, o solvato de las mismas, que pueden estar en, pero no se limitar a estar en combinación con base libre de carvedilol, composiciones farmacéuticas correspondientes o formulaciones o formas de dosificación de liberación controlada como se describe en el presente documento.

Específicamente, se desvela un procedimiento de administración de carvedilol al tubo digestivo, que comprende administrar una cantidad eficaz de una sal de carvedilol, formas anhidras, o solvato de las mismas, que pueden estar en, pero no se limitar a estar en combinación con base libre de carvedilol, composiciones farmacéuticas

correspondientes o formulaciones o formas de dosificación de liberación controlada como se describe en el presente documento.

5 Se desvela un procedimiento de administración por vía oral de una composición de liberación modificada, forma de dosificación o formulación como se describe en el presente documento, que comprende la liberación progresiva de una cantidad de fármaco de base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas de cada microcápsula de la composición de liberación modificada, forma de dosificación o formulación, que se absorben a medida que las micropartículas pasan el tubo GI para proporcionar niveles de liberación sostenida y controlada de la cantidad de fármaco para el mantenimiento de niveles en plasma prolongados.

10 La presente invención también se refiere a un procedimiento de administración de un unidad de dosificación de carvedilol, que puede incluir, pero no se limita a, una base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas, a un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de una composición, forma de dosificación o formulación de liberación controlada de la presente invención, donde la liberación de la unidad de dosificación de carvedilol pasa a través de un tubo digestivo bajo.

15 Según cualquiera de los procedimientos de administración de la presente invención, el término una "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, generalmente incluye dentro de su significado una cantidad no tóxica, pero suficiente del fármaco particular al que se refieren para proporcionar el efecto terapéutico deseado. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto dependiendo de factores tales como la salud general del paciente, la edad del paciente, etc.

20 Por tanto, la presente invención se refiere a procedimientos de terapia de combinación para el tratamiento de trastornos cardiovasculares a un sujeto en necesidad de los mismos, que comprende un compuesto o composición de liberación controlada, forma de dosificación o formulación como se describe en el presente documento en una combinación sinérgica con otros agentes de fármaco, que pueden ser, pero no se limitan a, un grupo seleccionado del grupo que consiste en bloqueantes de los canales de calcio, bloqueantes beta, diuréticos, inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de angiotensina II, agentes de estatina y o similares, o adyuvante(s), vehículo(s), diluyente(s), o excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

30 En particular, los compuestos o composición de liberación controlada, formas de dosificación o formulaciones de la presente invención pueden emplearse solos o en combinación entre sí u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en tratamiento de los trastornos cardiovasculares anteriormente mencionados, que pueden incluir, pero no se limitan a, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, angina y similares.

Ejemplos de agentes bloqueantes de los canales de calcio adecuados (tanto tipo L como tipo T) para su uso en combinación con los compuestos o una composición, forma de dosificación o formulación de liberación controlada de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina, mibefradilo o cualquier otro bloqueante de los canales de calcio y similares.

35 Bloqueantes beta adecuados para su uso en combinación con los compuestos o una composición, forma de dosificación o formulación de liberación controlada de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, atenolol, metoprolol y similares.

40 Agentes de estatina adecuados, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, para su uso en combinación con los compuestos o una composición, forma de dosificación o formulación de liberación controlada de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina o cualquier otro agente de estatina adecuado y similares.

45 Agentes adrenorreceptores adecuados para su uso en combinación con los compuestos o una composición, forma de dosificación o formulación de liberación controlada de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, pueden incluir metoprolol (toprol-XL), succinato de metoprolol, tartrato de metoprolol o cualquier otro agente adrenorreceptor adecuado y similares,

50 Inhibidores de ACE adecuados para su uso en combinación con los compuestos o una composición, forma de dosificación o formulación de liberación controlada de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, alaceprilo, benazeprilo, captoprilo, ceronaprilo, cilazeprilo, cilazoprilol, delaprilo, enalaprilol, enalaprilat, fosinoprilol, imidaprilol, libenzaprilol, lisinoprilol, moexiprilol, monoprilo, moveltiprilol, pentoprilol, perindoprilol, quinaprilol, ramiprilol, espiraprilol, temocaprilol, teprotida, trandolaprilol, zofenoprilol o cualquier otro inhibidor de ACE adecuado y similares.

55 Diuréticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos o una formulación de liberación controlada de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, acetazolamida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, brinzolamida, diclorfenamida, dorzolamida, metazolamida, azosemida, bumetanida, ácido etacrínico, etozolin, frusemida, piretanida, torasemida, isosorbida, manitol, amilorida, canrenoato potásico, canrenoato, espironolactona, triamtereno, altiazida, bemetizida, bendrofluazida, benztiiazida, butiazida, clorotiazida, clortalidona, clopamida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, mebutizida, mefrusida, metilclotiazida, meticrano, metolazona, politiazida, quinetazona, teclotiazida, triclormetiazida,

tripamida, xipamida, furosemda, musolimina, triamtereno, amilorida y espironolactona u otros diuréticos adecuados y similares.

Antagonistas de receptores de la angiotensina II adecuados para su uso en combinación con los compuestos o una formulación de liberación controlada de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, losartán, irbesartán, valsartán o cualquier otro antagonista de receptores de la angiotensina II y similares.

El fármaco activo o agentes terapéuticos o compuestos, tales como aquellos descritos anteriormente, pueden prepararse según procedimientos o métodos enseñados por cualquiera de la presente divulgación o procedimientos o métodos conocidos para aquellos expertos en la materia.

El fármaco activo o agentes terapéuticos, cuando se emplean en combinación con los compuestos, composiciones de liberación controlada, formas de dosificación o formulaciones de la presente invención pueden usarse o administrarse, por ejemplo, en cantidades de dosificación indicadas en el vademécum (PDR) o como se determine de otro modo por un experto habitual en la materia.

En el contexto de esta memoria descriptiva, el término "simultáneamente", cuando se refiere a administración simultánea de los fármacos relevantes, significa exactamente en el mismo momento, como sería el caso, por ejemplo, en realizaciones donde los fármacos se combinan en una única preparación. En otras realizaciones, "simultáneamente" pueden significar un fármaco tomada una corta duración después de otro, en el que "una corta duración" significa una duración que permite que los fármacos tengan su efecto sinérgico previsto.

En vista de lo anterior, la presente invención también se refiere a una terapia de combinación, que puede ser una que comprende una administración simultánea o coadministración, o administración sucesiva de una combinación de compuestos, composiciones de liberación controlada, formas de dosificación o formulaciones de la presente invención con otro fármaco activo o agentes terapéuticos, tal como se ha descrito anteriormente, y donde tal administración también es determinada por un experto habitual en la materia. Como compuestos de fármaco activo, composiciones de liberación controlada, formas de dosificación o formulaciones previamente indicadas de la presente invención, pueden incluirse, pero no se limitan a, una base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas.

Además, también se desvela una terapia de combinación para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares como se describe en el presente documento, que comprende una composición, forma de dosificación o formulación formada de una combinación sinérgica o mezcla de compuestos, composiciones de liberación controlada, formas de dosificación o formulaciones de la presente invención y otro fármaco activo o agente terapéutico o agentes como aquellos descritos anteriormente y que opcionalmente comprende vehículo, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una composición de combinación, forma de dosificación o formulación anteriormente mencionada tal de la presente invención, cada de los componentes de fármaco activo está contenido en cantidades de dosificación terapéuticamente eficaces y sinérgicas.

Se desvela una terapia de combinación para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como las enfermedades descritas en el presente documento, que comprende administrar una combinación sinérgica de:

[1] una cantidad terapéuticamente eficaz de una base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas; o

una composición, forma de dosificación o formulación de liberación controlada correspondiente de las mismas que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una base libre de carvedilol o una sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas; y

[2] una cantidad terapéuticamente eficaz de otro fármaco activo o agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en al menos uno de bloqueantes de los canales de calcio, bloqueantes beta, diuréticos, inhibidores de ACE, antagonistas de receptores de angiotensina II, agentes de estatina y o similares, cualquier otro fármaco adecuado para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, o combinaciones de los mismos; y comprende además vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Procedimientos de administración convencionales como se describen en los ejemplos y en toda la presente solicitud anteriormente pueden ser adecuados para tal uso en procedimientos de procedimientos de tratamiento o administración de diversas formas de la presente invención, que incluyen cualquier procedimiento de terapia de combinación.

Los ejemplos expuestos a continuación son ilustrativos de la presente invención y no pretenden limitar, de ningún modo, el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplos de sal de carvedilol, solvato, o formas anhidras

Ejemplos de fosfato de carvedilol

Ejemplo 1**Forma I Preparación de dihidrogenofosfato de carvedilol Hemihidratado**

- Se carga un reactor adecuado con acetona. La solución de acetona se carga secuencialmente con carvedilol y agua. Tras la adición del agua, la suspensión disuelve rápidamente. A la solución se añade H_3PO_4 acuoso. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y se añaden semillas de dihidrogenofosfato de carvedilol en una porción. El precipitado sólido formado se agita, luego se filtra y la torta recogida se lava con acetona acuosa. La torta se seca a vacío a un peso constante. Se pesa la torta y se guarda en un recipiente de polietileno.

Ejemplo 2**Forma II Preparación de dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado**

- La Forma I se suspende en mezcla de acetona/agua entre 10 y 30 °C durante varios días.

Ejemplo 3**Forma III Preparación del solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol**

La Forma I se suspende en metanol entre 10 y 30 °C durante varios días.

Ejemplo 4

- Forma IV - Preparación de dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado

Se disuelve dihidrogenofosfato de carvedilol en una mezcla de acetona/agua. La acetona se elimina mediante destilación. Cristaliza un sólido durante la eliminación de la acetona y se filtra y se seca.

Ejemplo 5**Forma V - Preparación de dihidrogenofosfato de carvedilol**

- Se suspendió dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado (Forma I) en agua, y la suspensión se dispuso en un agitador mecánico a temperatura ambiente. Después de 48 horas de agitación, el sólido se aisló de la suspensión por filtración, luego se secó en un desecador a vacío durante algunos días.

Ejemplo 6**Forma VI - Preparación de hidrogenofosfato de carvedilol**

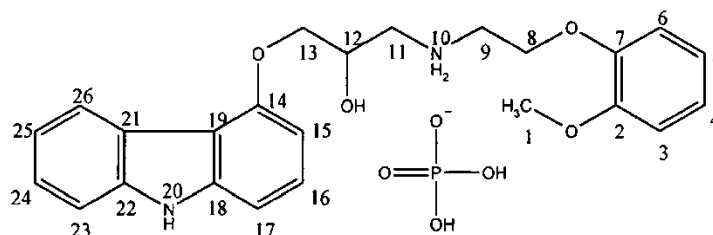
- Se carga un reactor adecuado con acetona. La solución de acetona se carga secuencialmente con SK&F 105517 y agua. Tras la adición del agua, la suspensión se disuelve rápidamente. A la solución se añade H_3PO_4 acuoso (1/2 de la cantidad molar de carvedilol). Se agita la mezcla de reacción y se deja que cristalice. Se agita el precipitado sólido formado y se enfría, luego se filtra y la torta recogida se lava con acetona acuosa.

Ejemplo 7

- Análisis de datos de RMN ^{13}C y ^{31}P en estado sólido de dihidrogenofosfato de carvedilol

Se analizó una muestra de dihidrogenofosfato de carvedilol por RMN ^{13}C y RMN ^{31}P en estado sólido (es decir, para investigar la estructura de la forma de compuesto sólido).

El dihidrogenofosfato de carvedilol (MW original = 406,5; MW de la sal = 504,5) tiene la siguiente estructura y esquema de numeración:

**Detalles experimentales y análisis de ^{13}C y ^{31}P**

Los procedimientos de RMN ^{13}C en estado sólido usados para analizar los compuestos de la presente invención producen un cuadro *cualitativo* de los tipos de sitios de carbono dentro del material sólido. Debido a las velocidades de transferencia de polarización variables y la necesidad de supresión de bandas laterales, las intensidades pico no

son cuantitativas (como en el caso en la RMN ^{13}C en estado en solución).

Sin embargo, los espectros de ^{31}P son inherentemente cuantitativos.

5 Para el análisis de ^{13}C , se cargaron aproximadamente 100 mg de muestra en un rotor de giro de ángulo mágico de 7 mm de D.E. y se centrifugaron a 5 kHz. El espectro de ^{13}C de la muestra se registró usando una secuencia de pulsos CP-TOSS (polarización cruzada con supresión total de bandas laterales). Entonces se obtuvo un espectro editado que solo contenía los carbonos cuaternarios y de metilo usando una secuencia de CP-TOSS con NQS (supresión no cuaternaria). Los espectros de ^{13}C se referencian externamente a tetrametilsilano mediante una muestra de hexametilbenceno sólido.

10 Para la RMN ^{31}P en estado sólido, se cargaron aproximadamente 40 mg de muestra en un rotor de 4 mm de D.E. y se centrifugaron a 10 kHz. Tanto las secuencias de pulsos de ^{31}P de CP-MAS como de MAS de un solo pulso se usaron con desacoplamiento de ^1H . Los datos de ^{31}P se referencian externamente a ácido fosfórico al 85 % por una referencia en estado sólido secundaria (óxido de trifenilfosfina). El espectrómetro Bruker AMX2-360 usado para este trabajo opera a frecuencias de ^{13}C , ^{31}P y ^1H de 90,556, 145,782 y 360,097 MHz, respectivamente. Todos los espectros se obtuvieron a 298 K (25 °C).

15 **Resultados y discusión**

Se usaron procedimientos de identificación de RMN ^{13}C y ^{31}P en estado sólido altamente sensibles para el análisis y la caracterización de una forma polimórfica de fosfato de carvedilol, que confirma su estructura química en el estado sólido.

20 La forma dihidrogenofosfato de carvedilol se define por estos espectros, donde tanto los espectros de ^{13}C como de ^{31}P muestran diferencias claras y distintas.

En particular, la Figura 26 muestra el espectro de ^{13}C de CP-TOSS de dihidrogenofosfato de carvedilol. Puede hacerse una asignación de las numerosas resonancias de ^{13}C en la Figura 1 por asignación de desplazamiento químico, el espectro de NQS y comparaciones con asignaciones de ^{13}C en estado en solución. Se observan al menos dos moléculas no equivalentes por celdilla unidad en esta forma de fosfato de carvedilol.

25 La Figura 27 muestra el espectro de ^{31}P de MAS de dihidrogenofosfato de carvedilol. Se observa una única señal de fósforo a 4,7 ppm, que es característica de las sales de fosfato.

Ejemplos de bromuro de hidrógeno de carvedilol

Ejemplo de referencia 8

Forma 1. HBr de carvedilol monohidratado.

30 Se carga un reactor adecuado con acetona. La solución de acetona se carga secuencialmente con carvedilol, agua y 48 % de HBr acuoso. Tras la adición del agua, la suspensión de acetona se vuelve una solución. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Precipita un sólido durante el transcurso de la agitación. El precipitado se filtra y la torta recogida se lava con acetona. La torta se seca a vacío a un peso constante. Se pesa la torta y se guarda en un recipiente de polietileno.

35 Se proporcionan a continuación los datos de rayos X del monocristal para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

Tabla 1. Datos de muestras y cristales para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

Disolventes de cristalización	Acetona, agua	
Procedimiento de cristalización	Enfriamiento lento	
Fórmula empírica	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_5$	
Peso molecular	505,40	
Temperatura	150(2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Tamaño del cristal	0,18 x 0,14 x 0,08 mm	
Hábito cristalino	Prisma incoloro claro	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2/c	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 18,0356(3) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 20,8385(5) Å	$\beta = 103,5680(10)^\circ$
	c = 12,9342(3) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	4725,46(18) Å ³	
Z	8	
Densidad (calculada)	1,421 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	1,777 mm ⁻¹	
F(000)	2096	

Tabla 2. Recogida de datos y refinamiento de la estructura para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

Difractómetro	KappaCCD
Fuente de radiación	Tubo cerrado de foco fino, MoK α
Procedimiento de recogida de datos	CCD; imágenes de rotación; cortes gruesos
Intervalo de theta para la recogida de datos	3,42 a 23,27°
Intervalos de índices	$0 \leq h \leq 20$, $0 \leq k \leq 23$, $-14 \leq l \leq 13$
Reflexiones recogidas	30823
Reflexiones independientes	3404 [R(int) = 0,042]
Cobertura de reflexiones independientes	99,7 %
Variación en las reflexiones comprobadas	N/A
Corrección de la absorción	Mediciones relacionadas con la simetría
Transmisión máx. y mín.	0,8709 y 0,7404
Técnica de solución de la estructura	Procedimientos directos
Programa de solución de la estructura	SHELXTL V5.10 UNIX (Bruker, 1997)
Técnica de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Programa de refinamiento	SHELXTL V5.10 UNIX (Bruker, 1997)
Función minimizada	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Datos / limitaciones / parámetros	3404/11/336
Bondad del ajuste en F ²	1,020
$\Delta/\sigma_{\text{máx}}$	0,000
Índices de R finales	
3071 datos; I > 2 σ (I)	R1 = 0,0353, wR2 = 0,0797
todos los datos	R1 = 0,0405, wR2 = 0,0829
Esquema de ponderación	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + [(0,0304P)^2 + 14,1564P]]$ donde $P = [\text{MAX}(F_o^2, 0) + 2F_c^2]/3$
Mayor dif. pico y orificio	0,786 y -0,914 e.Å ⁻³
Resumen del refinamiento:	
Átomos distintos de H ordenados, XYZ	Libremente refinados
Átomos distintos de H ordenados, U	Anisotrópicos
Átomos de H (en carbono), XYZ	Posiciones idealizadas tomadas en el átomo unido
Átomos de H (en carbono), U	Tiempos constantes apropiados Ueq de átomo asociado
Átomos de H (en heteroátomos), XYZ	Libremente refinados
Átomos de H (en heteroátomos), U	Refinados isotrópicamente
Átomos desordenados, OCC	Véase la Tabla 10
Átomos desordenados, XYZ	Refinados con limitaciones de distancia
Átomos desordenados, U	Anisotrópicos

Tabla 3. Coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento atómico isotrópico equivalente (Å²) para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

U(eq) se define como un tercio del trazo del tercer del tensor U _{ij} ortogonalizado.				
	x/a	y/b	z/c	U(eq)
Br1	0,5000	0,22079(2)	-0,2500	0,04329(15)
Br2	0,0000	0,40821(2)	-0,2500	0,04510(16)
O1	0,19543(10)	0,37037(10)	-0,00168(15)	0,0328(5)
O2	0,08660(19)	0,48508(15)	0,1085(2)	0,0312(7)
O2'	0,0825(3)	0,4816(3)	-0,0328(4)	0,0311(13)
O3	-0,19428(10)	0,39492(10)	-0,01310(15)	0,0347(5)
O4	-0,24723(12)	0,46974(11)	0,11008(16)	0,0404(5)
O99A	-0,0880(5)	0,4236(3)	0,1967(7)	0,0430(19)
O99B	-0,0833(5)	0,4514(4)	0,1784(7)	0,0431(19)
N1	0,34092(16)	0,25072(13)	-0,1793(2)	0,0390(7)
N2	-0,03151(14)	0,39706(13)	-0,0026(2)	0,0314(6)
C1	0,26859(15)	0,35551(14)	-0,0070(2)	0,0301(7)
C2	0,33380(16)	0,38188(15)	0,0568(2)	0,0339(7)
C3	0,40553(17)	0,36537(16)	0,0409(3)	0,0402(8)
C4	0,41433(17)	0,32249(16)	-0,0364(3)	0,0401(8)
C5	0,34850(16)	0,29538(15)	-0,0986(2)	0,0343(7)
C6	0,26499(17)	0,23737(14)	-0,2202(2)	0,0343(7)
C7	0,23145(19)	0,19604(15)	-0,3022(2)	0,0401(8)
C8	0,15313(19)	0,19096(15)	-0,3275(2)	0,0412(8)
C9	0,10866(18)	0,22594(14)	-0,2721(2)	0,0364(7)
C10	0,14185(17)	0,26731(14)	-0,1910(2)	0,0323(7)
C11	0,22085(16)	0,27356(13)	-0,1639(2)	0,0300(7)

(continuación)

U(eq) se define como un tercio del trazo del tercer del tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C12	0,27490(16)	0,31103(13)	-	0,0294(6)
			0,0855(2)	
C13	0,18523(16)	0,41746(14)	0,0740(2)	0,0301(7)
C14	0,10181(16)	0,43671(13)	0,0452(2)	0,0305(7)
C15	0,05016(15)	0,37919(14)	0,0363(2)	0,0289(6)
C16	-0,08143(16)	0,33991(14)	-	0,0361(7)
			0,0272(2)	
C17	-0,16200(16)	0,35626(16)	-	0,0380(7)
			0,0833(2)	
C18	-0,27156(15)	0,40680(14)	-	0,0300(6)
			0,0445(2)	
C19	-0,30049(16)	0,44705(14)	0,0236(2)	0,0316(7)
C20	-0,37754(18)	0,46060(16)	0,0007(3)	0,0409(8)
C21	-0,42545(18)	0,43467(17)	-	0,0499(9)
			0,0895(3)	
C22	-0,39733(18)	0,39593(17)	-	0,0504(9)
			0,1567(3)	
C23	-0,31949(17)	0,38199(15)	-	0,0388(7)
			0,1342(3)	
C24	-0,2743(2)	0,50999(17)	0,1833(3)	0,0482(9)

Tabla 4. Longitudes de enlace seleccionadas (Å) para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

O1-C1	1,373(3)	O1-C13	1,428(3)
O2-C14	1,366(4)	O2'-C14	1,360(6)
O3-C18	1,380(3)	O3-C17	1,435(3)
O4-C19	1,376(4)	O4-C24	1,433(4)
N1-C6	1,376(4)	N1-C5	1,381(4)
N2-C16	1,482(4)	N2-C15	1,488(4)
C1-C2	1,382(4)	C1-C12	1,399(4)
C2-C3	1,399(4)	C3-C4	1,378(5)
C4-C5	1,388(4)	C5-C12	1,415(4)
C6-C7	1,389(4)	C6-C11	1,416(4)
C7-C8	1,377(5)	C8-C9	1,399(4)
C9-C10	1,381(4)	C10-C11	1,391(4)
C11-C12	1,458(4)	C13-C14	1,517(4)
C14-C15	1,506(4)	C16-C17	1,503(4)
C18-C23	1,374(4)	C18-C19	1,403(4)
C19-C20	1,380(4)	C20-C21	1,388(5)
C21-C22	1,368(5)	C22-C23	1,396(4)

5

Tabla 5. Ángulos de enlace seleccionados (°) para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

C1-O1-C13	118,0(2)	C18-O3-C17	116,5(2)
C19-O4-C24	117,2(2)	C6-N1-C5	109,9(3)
C16-N2-C15	112,0(2)	O1-C1-C2	125,0(3)
O1-C1-C12	115,4(2)	C2-C1-C12	119,6(3)
C1-C2-C3	120,1(3)	C4-C3-C2	122,3(3)
C3-C4-C5	117,1(3)	N1-C5-C4	129,2(3)
N1-C5-C12	108,5(3)	C4-C5-C12	122,4(3)
N1-C6-C7	129,4(3)	N1-C6-C11	108,9(3)
C7-C6-C11	121,7(3)	C8-C7-C6	117,9(3)
C7-C8-C9	121,1(3)	C10-C9-C8	121,0(3)
C9-C10-C11	119,1(3)	C10-C11-C6	119,1(3)
C10-C11-C12	134,7(3)	C6-C11-C12	106,2(3)
C1-C12-C5	118,6(3)	C1-C12-C11	134,8(3)
C5-C12-C11	106,6(3)	O1-C13-C14	107,0(2)
O2'-C14-O2	83,4(3)	O2'-C14-C15	116,4(3)
O2-C14-C15	115,2(3)	O2'-C14-C13	115,6(3)
O2-C14-C13	112,0(3)	C15-C14-C13	111,6(2)
N2-C15-C14	111,8(2)	N2-C16-C17	113,0(3)

(continuación)			
O3-C17-C16	108,1(2)	C23-C18-O3	125,0(3)
C23-C18-C19	120,1(3)	O3-C18-C19	114,9(2)
O4-C19-C20	125,4(3)	O4-C19-C18	115,1(2)
C20-C19-C18	119,4(3)	C19-C20-C21	119,8(3)
C22-C21-C20	120,9(3)	C21-C22-C23	119,7(3)
C18-C23-C22	120,0(3)		

Tabla 6. Enlaces de hidrógeno y contactos C-H...X cortos para bromhidrato de carvedilol monohidratado (A y °).

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N1-H1N... Br10,76(3)	2,53(4)		3,269(3)	166(3)
N2-H2NA...O99A	0,83(4)	2,29(4)	3,037(10)	149(3)
N2-H2NA...O99B	0,83(4)	2,13(4)	2,943(10)	165(4)
N2-H2NB...O2N. ^o 1	0,89(5)	2,17(4)	2,873(4)	135(4)
O2'-H2O'... Br2	0,67(5)	2,65(7)	3,237(6)	149(12)
O99A-H99A...Br1N. ^o 2	0,94(3)	2,49(4)	3,395(8)	163(6)
O99B-H99B...Br2N. ^o 1	0,94(3)	2,38(3)	3,320(8)	173(6)
C15-H15A...O1	0,99	2,38	2,783(3)	103,2
C15-H15B...Br1N. ^o 2	0,99	2,85	3,738(3)	149,3
C16-H16A...Br1N. ^o 2	0,99	2,88	3,760(3)	148,2

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes: N.^o 1 -x,-y+1,-z N.^o 2 -x+1/2,-y+1/2,-z

5

Tabla 7. Ángulos de torsión seleccionados (°) para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

C13-O1-C1-C2	1,2(4)	C13-O1-C1-C12	-177,5(2)
O1-C1-C2-C3	-177,0(3)	C12-C1-C2-C3	1,7(4)
C1-C2-C3-C4	-0,8(5)	C2-C3-C4-C5	-0,5(5)
C6-N1-C5-C4	-179,7(3)	C6-N1-C5-C12	0,8(3)
C3-C4-C5-N1	-178,6(3)	C3-C4-C5-C12	0,8(4)
C5-N1-C6-C7	179,4(3)	C5-N1-C6-C11	-0,9(3)
N1-C6-C7-C8	179,5(3)	C11-C6-C7-C8	-0,1(4)
C6-C7-C8-C9	-0,4(5)	C7-C8-C9-C10	0,8(5)
C8-C9-C10-C11	-0,6(4)	C9-C10-C11-C6	0,0(4)
C9-C10-C11-C12	-179,9(3)	N1-C6-C11-C10	-179,4(3)
C7-C6-C11-C10	0,3(4)	N1-C6-C11-C12	0,6(3)
C7-C6-C11-C12	-179,7(3)	O1-C1-C12-C5	177,4(2)
C2-C1-C12-C5	-1,4(4)	O1-C1-C12-C1	-2,4(5)
C2-C1-C12-C11	178,8(3)	N1-C5-C12-C1	179,6(2)
C4-C5-C12-C1	0,1(4)	N1-C5-C12-C11	-0,5(3)
C4-C5-C12-C11	180,0(3)	C10-C11-C12-C1	-0,3(6)
C6-C11-C12-C1	179,8(3)	C10-C11-C12-C5	179,9(3)
C6-C11-C12-C5	-0,1(3)	C1-O1-C13-C14	166,1(2)
O1-C13-C14-O2'	-82,6(4)	O1-C13-C14-O2	-175,8(2)
O1-C13-C14-C15	53,4(3)	C16-N2-C15-C14	171,3(2)
O2'-C14-C15-N2	-38,6(4)	O2-C14-C15-N2	56,6(3)
C13-C14-C15-N2	-174,2(2)	C15-N2-C16-C17	-170,5(2)
C18-O3-C17-C16	-170,7(2)	N2-C16-C17-O3	-63,3(3)
C17-O3-C18-C23	3,3(4)	C17-O3-C18-C19	-177,3(3)
C24-O4-C19-C20	1,0(4)	C24-O4-C19-C18	-178,7(3)
C23-C18-C19-O4	-179,2(3)	O3-C18-C19-O4	1,4(4)
C23-C18-C19-C20	1,0(4)	O3-C18-C19-C20	-178,3(3)
O4-C19-C20-C21	179,9(3)	C18-C19-C20-C21	-0,4(5)
C19-C20-C21-C22	-0,3(5)	C20-C21-C22-C23	0,3(6)
O3-C18-C23-C22	178,2(3)	C19-C18-C23-C22	-1,1(5)
C21-C22-C23-C18	0,4(5)		

Tabla 8. Parámetros de desplazamiento atómico anisotrópico ($\text{\AA}^2$) para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

El exponente del factor de desplazamiento atómico anisotrópico toma la forma de:						
$-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$						
	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Br1	0,0484(3)	0,0447(3)	0,0464(3)	0,000	0,0306(2)	0,000
Br2	0,0707(3)	0,0413(3)	0,0234(2)	0,000	0,0111(2)	0,000
O1	0,0272(11)	0,0408(12)	0,0323(11)	0,0067(9)	0,0108(9)	-0,0009(9)
O2	0,0416(18)	0,0306(18)	0,0215(17)	-0,0006(14)	0,0077(15)	0,0059(14)
O2'	0,038(3)	0,028(3)	0,031(3)	0,001(3)	0,014(3)	0,000(3)
O3	0,0254(11)	0,0473(13)	0,0308(11)	-0,0091(9)	0,0058(9)	-0,0001(9)
O4	0,0400(12)	0,0500(14)	0,0323(11)	-0,0076(10)	0,0108(10)	0,0019(10)
O99A	0,042(3)	0,044(5)	0,040(4)	-0,004(4)	0,004(3)	0,002(4)
O99B	0,033(3)	0,061(6)	0,035(4)	-0,004(4)	0,007(2)	-0,010(4)
N1	0,0384(17)	0,0449(17)	0,0393(16)	0,0053(13)	0,0203(14)	0,0112(13)
N2	0,0270(13)	0,0341(15)	0,0332(15)	0,0015(13)	0,0075(12)	0,0033(11)
C1	0,0283(16)	0,0324(16)	0,0321(16)	0,0078(13)	0,0124(13)	0,0005(12)
C2	0,0321(17)	0,0381(17)	0,0327(16)	0,0056(13)	0,0100(13)	-0,0014(13)
C3	0,0301(17)	0,048(2)	0,0412(18)	0,0104(16)	0,0051(14)	-0,0044(14)
C4	0,0290(17)	0,0471(19)	0,0470(19)	0,0133(16)	0,0148(15)	0,0064(14)
C5	0,0324(17)	0,0390(17)	0,0343(16)	0,0113(14)	0,0132(14)	0,0065(14)
C6	0,0391(18)	0,0334(17)	0,0339(17)	0,0099(14)	0,0161(14)	0,0088(14)
C7	0,056(2)	0,0324(17)	0,0362(18)	0,0011(14)	0,0204(16)	0,0098(15)
C8	0,055(2)	0,0337(18)	0,0357(18)	-0,0020(14)	0,0119(16)	0,0003(15)
C9	0,0411(18)	0,0344(17)	0,0348(17)	0,0030(14)	0,0111(14)	-0,0009(14)
C10	0,0362(17)	0,0321(16)	0,0323(16)	0,0038(13)	0,0155(14)	0,0022(13)
C11	0,0377(17)	0,0275(15)	0,0277(15)	0,0079(12)	0,0136(13)	0,0040(13)
C12	0,0305(16)	0,0309(16)	0,0295(15)	0,0085(13)	0,0122(13)	0,0017(12)
C13	0,0311(16)	0,0331(16)	0,0265(15)	-0,0019(12)	0,0078(12)	-0,0021(12)
C14	0,0325(16)	0,0307(16)	0,0290(16)	0,0010(13)	0,0083(13)	0,0015(13)
C15	0,0263(15)	0,0327(16)	0,0289(15)	0,0031(12)	0,0090(12)	0,0043(12)
C16	0,0322(16)	0,0347(17)	0,0390(18)	-0,0078(14)	0,0036(14)	0,0016(13)
C17	0,0298(16)	0,0477(19)	0,0342(17)	-0,0106(15)	0,0031(13)	0,0023(14)
C18	0,0246(15)	0,0317(16)	0,0337(16)	0,0031(13)	0,0069(13)	-0,0014(12)
C19	0,0299(16)	0,0352(17)	0,0313(16)	0,0063(13)	0,0103(13)	-0,0031(13)
C20	0,0379(18)	0,0382(18)	0,051(2)	0,0048(15)	0,0194(16)	0,0033(15)
C21	0,0245(17)	0,050(2)	0,073(3)	0,0038(19)	0,0059(17)	0,0012(15)
C22	0,0326(18)	0,053(2)	0,057(2)	-0,0075(18)	-0,0052(16)	-0,0012(16)
C23	0,0317(17)	0,0407(18)	0,0407(18)	-0,0045(14)	0,0021(14)	-0,0004(14)
C24	0,065(2)	0,050(2)	0,0325(18)	-0,0027(15)	0,0176(17)	0,0098(17)

Tabla 9. Coordenadas de átomos de hidrógeno y parámetros de desplazamiento atómico isotrópico ($\text{\AA}^2$) para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

	x/a	y/b	z/c	U
H2O	0,086(3)	0,471(3)	0,155(4)	0,047
H2O'	0,082(6)	0,465(5)	-0,077(6)	0,047
H99A	-0,073(4)	0,3802(19)	0,201(6)	0,064
H99B	-0,060(4)	0,490(2)	0,205(6)	0,065
H99	-0,1344(19)	0,4409(13)	0,157(3)	0,065
H1N	0,373(2)	0,2411(16)	-0,205(3)	0,039(10)
H2NA	-0,043(2)	0,4188(18)	0,045(3)	0,058(12)
H2NB	-0,036(2)	0,422(2)	-0,060(4)	0,077(14)
H2A	0,3299	0,4112	0,1114	0,041
H3A	0,4497	0,3844	0,0850	0,048
H4A	0,4633	0,3119	-0,0468	0,048
H7A	0,2616	0,1720	-0,3395	0,048
H8A	0,1289	0,1632	-0,3836	0,049
H9A	0,0548	0,2212	-0,2906	0,044
H10A	0,1112	0,2912	-0,1543	0,039
H13A	0,2180	0,4552	0,0713	0,036
H13B	0,1990	0,3994	0,1468	0,036
H14	0,0925	0,4552	-0,0281	0,037
H14'	0,0943	0,4596	0,1099	0,037

(continuación)				
	x/a	y/b	z/c	U
H15A	0,0642	0,3477	-0,0132	0,035
H15B	0,0576	0,3585	0,1069	0,035
H16A	-0,0819	0,3172	0,0400	0,043
H16B	-0,0599	0,3103	-0,0723	0,043
H17A	-0,1625	0,3802	-0,1496	0,046
H17B	-0,1922	0,3165	-0,1021	0,046
H20A	-0,3977	0,4876	0,0466	0,049
H21A	-0,4785	0,4439	-0,1048	0,060
H22A	-0,4306	0,3786	-0,2183	0,060
H23A	-0,2996	0,3553	-0,1809	0,047
H24A	-0,2310	0,5242	0,2397	0,072
H24B	-0,3101	0,4858	0,2148	0,072
H24C	-0,3002	0,5475	0,1455	0,072

Tabla 10. Factores de ocupación de sitios que se desvían de la unidad para bromhidrato de carvedilol monohidratado.

Átomo	sof	Átomo	sof	Átomo	sof
Br1	1	Br2	1	O1	1
O2	0,65	H2O	0,65	O2'	0,35
H2O'	0,35	O99A	0,50	H99A	0,50
O99B	0,50	H99B	0,50	H99	1
H14	0,65	H14'	0,35		

5

Ejemplo de referencia 9

Forma 2. HBr de carvedilol (solvato de dioxano)

Se suspende la Forma 1 en dioxano entre 0 y 40 °C durante 2 días. El producto se filtra y se seca ligeramente.

Ejemplo de referencia 10

Forma 3. HBr de carvedilol (solvato de 1-pentanol)

Se suspende la Forma 1 en 1-pentanol entre 0 °C y 40 °C durante 2 días. El producto se filtra y se seca ligeramente.

Ejemplo de referencia 11

Forma 4. HBr de carvedilol (solvato de 2-metil-1-propanol)

Se suspende la Forma 1 en 2-metil-1-propanol entre 0 °C y 40 °C durante 2 días. El producto se filtra y se seca ligeramente.

Ejemplo de referencia 12

Forma 5. HBr de carvedilol (solvato de trifluoroetanol)

Se suspende la Forma 1 en trifluoroetanol entre 0 °C y 40 °C durante 2 días. El producto se filtra y se seca ligeramente.

Ejemplo de referencia 13

Forma 6. HBr de carvedilol (solvato de 2-propanol)

Se suspende la Forma 1 en 2-propanol entre 0 °C y 40 °C durante 2 días. El producto se filtra y se seca ligeramente.

Ejemplo de referencia 14

Forma 7. HBr de carvedilol (solvato de n-propanol N.º 1)

Se disuelve la base libre de carvedilol en n-propanol/agua (95:5), y se añade ácido bromhídrico estequiométrico. La solución se enfría, y resulta la cristalización. El producto se filtra, se lava con disolvente de procedimiento y se seca.

Ejemplo de referencia 15

Forma 8. HBr de carvedilol (solvato de n-propanol N.º 2)

Se disuelve HBr de carvedilol monohidratado (Forma 1) en n-propanol a temperatura ambiente. El n-propanol se evapora lentamente, dando un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 16

Forma 9. HBr de carvedilol (formas anhidras y libres de disolvente)

- 5 Se disuelve la base libre de carvedilol en un disolvente (se han usado diclorometano, acetato de isopropilo y acetonitrilo) y se añaden formas anhidras de HBr (HBr en ácido acético o HBr gaseosa). La solución se enfría, y resulta la cristalización. El producto se filtra, se lava con disolvente de procedimiento y se seca.

Ejemplo de referencia 17

Forma 10. HBr de carvedilol (etanol solvato)

- 10 Se disuelve la base libre de carvedilol en etanol, y se añaden formas anhidras de HBr (HBr en ácido acético). La solución se enfría, y resulta la cristalización. El producto se filtra, se lava con disolvente de procedimiento y se seca.

Ejemplo de referencia 18

Preparación de monocitrato de carvedilol monohidratado

- 15 En un vaso de precipitados de vidrio de 150 ml, se prepararon 100 gramos de solución al 20 % en p/p de ácido cítrico y se añadieron 2,2 gramos de carvedilol. La solución se volvió ligeramente parduzca después de 15 minutos de agitación, pegándose solo un poco sólido sobre el fondo del vaso de precipitados. El vaso de precipitados se dispuso entonces en una campana extractora para la evaporación. Después de permanecer en la campana durante la noche, aparecieron grandes monocristales en el vaso de precipitados. Se aislaron los cristales sólidos y se secaron en un desecador a vacío. Similarmente, también pudieron obtenerse monocristales de la sal de citrato por la
- 20 lenta evaporación de soluciones de carvedilol/ácido cítrico (que contienen ácido cítrico al 5 %, 10 % o 20 % en p/p) en placas de Petri (150 mm de diámetro) dispuestas en un desecador conectado a un vacío doméstico.

Ejemplo de referencia 19

Preparación de monocitrato de carvedilol monohidratado

- 25 Se carga un matraz de tres bocas de 250 ml equipado con barra agitadora, termómetro y un embudo de adición con acetona (20 ml, 2,5 volúmenes). La solución se carga secuencialmente con carvedilol (8 g, 19,7 mmoles) y solución 2 M de ácido cítrico (40 ml, 5 volúmenes). Tras la adición de la solución de ácido cítrico, la suspensión se disuelve rápidamente. La solución se filtra a través de un embudo de Büchner provisto de papel de filtro Whatman y la solución se devuelve a un matraz de 250 ml provisto de un agitador. A la solución marrón clara se añade agua (20 ml, 2,5 volúmenes). No se observó exotermia. La mezcla de reacción se vuelve turbia, pero desaparece con la
- 30 agitación (puede necesitarse calentamiento hasta 40 °C para eliminar la turbidez). La mezcla se agita a temperatura ambiente y cuando se determina clara se carga con semillas de monocitrato de carvedilol monohidratado (80 mg) en una porción. Se observa una turbidez inmediata (los sólidos empiezan a precipitar durante 12-24 horas). Se agita el precipitado formado durante 24-48 horas y se filtra a través de un embudo de Büchner provisto de papel de filtro Whatman y la torta recogida se lava con agua (2 x 16 ml). La torta se seca en la estufa bajo vacío doméstico a 50 °C
- 35 a un peso constante. Se pesa la torta (7,95 g, 67 %) y se guarda en un recipiente de polietileno.

Ejemplo de referencia 20

Preparación de monocitrato de carvedilol monohidratado

- 40 Se carga un reactor adecuado con acetona. La solución se carga secuencialmente con carvedilol y solución acuosa de ácido cítrico. Tras la adición de la solución de ácido cítrico, la suspensión se disuelve rápidamente. A la solución se añade agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente y se carga con semillas de carvedilol en una porción. Se agita el precipitado formado durante un periodo de tiempo, se filtra y la torta recogida se lava con agua. La torta se seca a vacío a un peso constante y se guarda en un recipiente de polietileno.

Ejemplo de referencia 21

Caracterización de la preparación de monocitrato de carvedilol monohidratado

- 45 El ensayo de HPLC y RMN ¹H revelaron que la relación molar de carvedilol y ácido cítrico en la sal de citrato de carvedilol preparada fue aproximadamente 1:1. Se enumera a continuación la caracterización por varias otras técnicas.

Microscopía electrónica de barrido (SEM)

- 50 El SEM usado para el estudio fue Hitachi S-3500N. La SEM se realizó usando un voltaje de aceleración de 5 kV. Las muestras se pulverizaron con oro.

La sal de monocitrato de carvedilol consiste en cristales con forma de placas, y diversos tamaños dependiendo del procedimiento de preparación. Se observaron cristales de hasta 1 mm de anchura y longitud.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

- 5 Se realizaron mediciones de DSC con un MDSC 2920 (TA Instruments, Inc.). Se dispusieron aproximadamente 5 mg de la muestra en un platillo de aluminio abierto. La muestra se barrió a 10 °C/min. Se observó un evento endotérmico con una temperatura de aparición próxima a 82-83 °C. El calor de fusión se calculó como 63 kJ/mol.

Espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FT-IR)

- 10 Se diluyeron aproximadamente 2 mg de muestra con 300 mg de bromuro de potasio (KBr) seco. La mezcla se molió con un mortero y pistilo, luego se transfirió a una boquilla que se puso bajo alta presión durante 3 minutos. El instrumento fue un instrumento PerkinElmer Spectrum GX FTIR. Se recogieron cuarenta barridos a 4 cm⁻¹ de resolución. El espectro de FT-IR típico de la sal de monocitrato de carvedilol se muestra en la Figura 1. Los picos característicos en la región de 1800 a 600 cm⁻¹ se encuentran en aproximadamente 1727, 1709, 1636, 1625, 1604, 1586, 1508, 1475, 1454, 1443, 1396, 1346, 1332, 1305, 1255, 1221, 1129, 1096, 1077, 1054, 1021, 1008, 984, 939, 919, 902, 826, 787, 755, 749, 729, 676, 664, 611 cm⁻¹.

Difracción de rayos X de polvo (XRPD)

Se recogieron patrones de XRPD usando un difractómetro Philips X'Pert Pro. Se aplanaron suavemente aproximadamente 30 mg de muestra sobre un portamuestras de silicio y se barrieron de 2-35 grados dos-theta, a 0,02 grados dos-theta por etapa y un tiempo de etapa de 2,5 segundos. La muestra se rotó a 25 rpm. Los patrones de XRPD de dos lotes diferentes de la sal de monocitrato de carvedilol se muestran en la Figura 2.

Solubilidad en agua

Se agitaron viales de vidrio que contenían agua y cantidad en exceso de sales de carvedilol por un agitador mecánico en condiciones ambiente. Se tomaron alícuotas en diversos momentos de tiempo, se filtraron a través de un filtro Acrodisc GHP de 0,45 µm. Se midió el pH de las soluciones filtradas y se realizó dilución adecuada antes del análisis UV-Vis de la concentración de carvedilol.

- 25 Se determinó la solubilidad de la sal de monocitrato de carvedilol en agua a temperatura ambiente. Las concentraciones de fármaco y los valores de pH en diferentes momentos de tiempo se presentan en la Tabla 11. Esta forma cristalina de la sal de monocitrato de carvedilol presentó alta solubilidad en agua (1,63 mg/ml en 1 hora y 1,02 mg/ml en 48 horas).

Tabla 11: Solubilidad acuosa (expresada como mg de base libre de carvedilol/ml de solución) con el tiempo a 25 °C para base libre de carvedilol y su sal de monocitrato.

Tiempo, h	Base libre de carvedilol	Sal de monocitrato de carvedilol
1	0,0098	1,63 (pH=3,5)
4		1,47 (pH=3,4)
24	0,0116	1,07 (pH=3,0)
48		1,02 (pH=3,0)

- 35 La sal de monocitrato de carvedilol tiene dos grupos ácido carboxílico libres en una sal unidad, que contribuyen al bajo valor de pH (próximo a pH 3) observado para la sal de monocitrato cuando se disuelve en agua. Esto puede conducir posiblemente a formulaciones mejoradas que proporcionan un microentorno de pH bajo dentro la formulación a medida que atraviesa el tubo GI. Esto puede proporcionar un entorno a un nivel molecular que es más propicio para la disolución, particularmente en el tubo GI bajo, donde el pH del entorno es próximo a pH neutro y la solubilidad intrínseca del principio activo está limitada. Un pH microambiental tal debe conducir a mayor velocidad de disolución debido a la solubilidad más alta en la interfase sólido/líquido, que conduce a absorción mejorada del fármaco en el tubo GI bajo sosteniendo así la absorción global y, en consecuencia, proporcionando niveles en sangre prolongados y permitiendo dosis menos frecuentes. Por tanto, puede ser posible una formulación de carvedilol de una vez al día incorporando la sal de monocitrato de carvedilol. Una unidad tal es más conveniente para pacientes y produce mayor cumplimiento del paciente con la pauta posológica y, por tanto, un mejor efecto terapéutico.

Estructura cristalina de la sal de monocitrato de carvedilol

- 45 Se determinó la estructura cristalina de la sal de citrato de carvedilol por análisis de difracción de rayos X del

monocristal en cristales grandes formados mediante evaporación. El resultado indicó que la forma de sal era un monocitrato de carvedilol, donde la relación molar de carvedilol y ácido cítrico era 1:1. Sorprendentemente, el hidroxilo del carvedilol está desordenado en el empaquetamiento cristalino. En otras palabras, la sal de monocitrato tiene tanto enantiómero de carvedilol R(+) como S(-) a relación molar 1:1, y los dos enantiómeros están aleatoriamente distribuidos, sin ningún orden específico.

Este hábito de empaquetamiento cristalino es muy poco usual para una sal formada entre un compuesto quiral y un contraión quiral (monocitrato). Normalmente, el contraión quiral tiende a diferenciar los dos estereoisómeros del compuesto cuando se forman cristales. Sin embargo, en el caso de la sal de monocitrato, parece que hay espacio suficiente en el empaquetamiento cristalino para permitir que el grupo carbonilo del grupo ácido carboxílico terminal del citrato forme enlace de hidrógeno equivalente con el hidroxilo de cualquiera del estereoisómero de carvedilol R(+) o S(-).

Esto evita la generación de formas todavía más ópticamente activas que podrían posiblemente complicar la estabilidad, velocidades de disolución y posiblemente la absorción *in vivo* y los efectos farmacológicos.

Los datos anteriores demuestran que puede prepararse una forma cristalina novedosa de monocitrato de carvedilol monohidratado con un hábito de empaquetamiento cristalino único, que presenta alta solubilidad acuosa y puede proporcionar un microentorno de pH bajo para disolución mejorada.

Ejemplo de referencia 22

Preparación de benzoato de carvedilol cristalino

Se carga un reactor adecuado con acetona. La solución se carga secuencialmente con carvedilol (4,1 gramos, 0,1 moles) y disolución de ácido benzoico. Tras la adición de la solución de ácido benzoico (1,4 gramos, 0,011 moles), se disuelve todo el material en la solución. A la solución con agitación se añade metil terc-butil éter (60 ml). El precipitado formado se agita durante un periodo de tiempo, se filtra y la torta recogida se lava con agua. La torta se seca a vacío a un peso constante y se guarda en un recipiente de polietileno.

Ejemplo de referencia 23

Preparación de mandelato de carvedilol cristalino

Se carga un reactor adecuado con acetona (38 ml). La solución de acetona se carga secuencialmente con carvedilol (11,08 gramos) y agua (8 ml). Tras la adición del agua, la suspensión disuelve completamente con calentamiento. A la solución se añade ácido mandélico 1 N en metanol (1 equiv. 27,3 ml.). La mezcla resultante se agita en el intervalo entre 17 °C y 35 °C, y el precipitado sólido se forma durante 10 horas a 24 horas. Después, la mezcla se filtra y la torta se lava con una mezcla de acetona y agua (10 a 1) en 3 volúmenes o 33 ml. Entonces, la torta se seca a vacío a un peso constante. El peso final es 8,34 g, rendimiento del 54,5 %.

Ejemplo de referencia 24

Preparación de lactato de carvedilol cristalino

Se carga un reactor adecuado con acetona (50 ml). La solución de acetona se carga secuencialmente con carvedilol (15,0 gramos) y agua (7 ml). Tras la adición del agua, la suspensión disuelve completamente con calentamiento. A la solución se añade ácido D,L-láctico acuoso 1 N (1 equiv., 36,9 ml). La mezcla de reacción se agita a entre 17 °C y 35 °C y se siembra en una porción. El precipitado sólido se forma durante 10 horas a 24 horas. Después, la mezcla se filtra y la torta se lava con una mezcla de acetona y agua (10 a 1) en 2 volúmenes o 30 ml. La torta se seca a vacío a un peso constante. El peso final es 9,16 gramos.

Ejemplo de referencia 25

Preparación de sulfato de carvedilol cristalino

Se carga un reactor adecuado con acetona (38 ml). La solución de acetona se carga secuencialmente con carvedilol (10,25 gramos) y agua (6 ml). Tras la adición del agua, la suspensión disuelve completamente con calentamiento. A la solución se añade ácido sulfúrico acuoso 1 N (1 equiv., 25,2 ml). La mezcla de reacción se agita a entre 17 °C y 35 °C y el precipitado sólido se forma durante 10 horas a 24 horas. Después, la mezcla se filtra y la torta se lava con una mezcla de acetona y agua en 2 volúmenes o 20,5 ml. Entonces, la torta se añade a una mezcla de acetona y agua (10 a 1) para maduración entre 20 °C - 35 °C durante 24 horas a 48 horas. La suspensión se filtra y la torta se seca a vacío a un peso constante. El peso final es 5,48 gramos.

Ejemplo de referencia 26

Preparación de maleato de carvedilol cristalino

Se carga un reactor adecuado con acetona (56 ml). La solución de acetona se carga secuencialmente con carvedilol

(15,0 gramos) y agua (8 ml). Tras la adición del agua, la suspensión disuelve completamente con calentamiento. A la solución se añade ácido maleico acuoso 1 M de (1 equiv., 36,9 ml.) La mezcla de reacción se agita a entre 17 °C y 35 °C. El precipitado sólido se forma durante 10 horas a 24 horas. Después, la mezcla se filtra y la torta se lava con una mezcla de acetona y agua (10 a 1) en 3 volúmenes o 45,0 ml. La torta se seca a vacío a un peso constante. El peso final es 14,08 gramos.

Ejemplo de referencia 27

Preparación de glutarato de carvedilol cristalino

Se carga un reactor adecuado con 2 gramos de carvedilol y una mezcla de acetona y agua (en una relación 7 a 1) en 8 ml. El contenido se calentó a 35 °C a 40 °C dando una solución transparente. Se añade ácido *D,L*-glutárico 1 N en agua (1 equivalente, 4,9 ml.) a la disolución. La mezcla resultante se agita a temperatura entre 17 °C y 35 °C hasta que se forma el precipitado sólido durante 10 horas a 24 horas. Posteriormente, la mezcla se filtra y la torta se lava con una mezcla de acetona y agua (en 10 a 1) en aproximadamente 5 ml. Entonces, la torta se seca a vacío a un peso constante. El peso final es 1,35 gramos.

Ejemplo 28

Mejora de la solubilidad en el tubo GI

Antecedentes:

La absorción de fármaco tras la dosificación oral requiere que el fármaco se disuelva primero en el medio gastrointestinal. En la mayoría de los casos, tal disolución es principalmente una función de la solubilidad del fármaco. Si la solubilidad está afectada por el pH, es probable que la absorción varíe en diferentes regiones del tubo digestivo, debido a que el pH varía de valores ácidos en el estómago a más neutros en el intestino.

Tal solubilidad dependiente del pH puede complicar el diseño de la forma de dosificación cuando se necesita que la absorción de fármaco sea prolongada, retardada o controlada de otro modo, para demostrar un efecto de acción sostenida o retardada. Variaciones en la solubilidad pueden conducir a disolución variable, absorción y efecto terapéutico consecuente.

El carvedilol es un fármaco usado para tratar hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva, que normalmente se administra dos veces al día. Para enfermedades crónicas tales como éstas, se desea una pauta posológica de una vez al día, para mejorar el cumplimiento del paciente y reducir el "número de pastillas". Sin embargo, la respuesta a la dosis y la evolución temporal del carvedilol en el cuerpo es tal que una forma de dosificación convencional, que libera todo el fármaco inmediatamente tras la ingestión, no proporciona una terapia de una vez al día. La liberación de la forma de dosificación necesita ser ralentizada de manera que la absorción y posterior residencia sistémica sea prolongada. Esto, sin embargo, requiere que la liberación y disolución se produzcan a lo largo del tubo GI, no solo en el estómago.

La solubilidad dependiente del pH de la forma actualmente usada de carvedilol (base libre) es tal que, aunque la solubilidad gástrica es adecuada, la solubilidad es mucho peor a los valores de pH encontrados en el intestino delgado y más allá (véase, Figura 126), que representa un perfil de pH-solubilidad para carvedilol.

Por consiguiente, aunque es probable que la velocidad de disolución del fármaco y el grado de una forma de dosificación de liberación inmediata sean aceptables (tal disolución que se produce en el estómago), podrían ser inadecuados en regiones más allá del estómago, con absorción comprometida como consecuencia.

Sin embargo, cuando el fármaco se administra como una solución (en ciclodextrina en este ejemplo), directamente al colon puede observarse que la absorción mejora significativamente (Figura 128, que representa perfiles plasmáticos medios en perros beagle tras la administración intracolónica de una solución de carvedilol que contiene captisol o carvedilol en suspensión acuosa.). Toda esta información sugiere que la absorción a través del tubo GI podría ser significativa, a condición de que el fármaco pueda solubilizarse.

Además, la solubilización puede significar que la estabilidad del fármaco está comprometida.

El grupo amino secundario del carvedilol tiene tendencia a reaccionar químicamente con excipientes normalmente incluidos en una forma de dosificación para ayudar en la fabricación, mantener la calidad o mejorar la velocidad de disolución. Por ejemplo, este tipo de grupos amina pueden reaccionar con aldehídos o grupos funcionales éster mediante reacciones nucleófilas. Muchos excipientes tienen grupos funcionales éster. Además, los aldehídos y otros residuos tales son residuos comunes en excipientes. Esto produce frecuentemente estabilidad química marginal o inaceptable de formas de dosificación de carvedilol convencionalmente formuladas, donde el fármaco es simplemente combinado con excipientes antes de ser comprimido en comprimidos. Como es probable que las interacciones fármaco-excipiente sean incluso más rápidas en el estado solvatado, de esto resulta que la solubilización no proporciona la fácil resolución de los retos de absorción limitada por la disolución. Esto se ilustra en la Tabla 12. Las disoluciones de carvedilol en ácido oleico se degradaron rápidamente. Otros enfoques sobre la

solubilización prueban el mismo efecto. Así, la solubilización podría mejorar la absorción, pero no es un enfoque práctico debido al efecto desestabilizante.

Tabla 12 Contenido de fármaco (mg/g) en solución de carvedilol/ácido oleico durante el almacenamiento.

	Inicial	1 mes a 25 °C	3 meses a 25 °C
7,788 % en p/p de solución de carvedilol en ácido oleico	76,6	71,3	64,3

- 5 Se ha mostrado inesperadamente que las sales de carvedilol proporcionan una mejora significativa en la absorción del tubo GI bajo en perros con respecto a la observada cuando se usa la base de carvedilol. No hay motivo para creer que este sorprendente efecto tampoco se aplique a los seres humanos y puede ser factible como consecuencia para diseñar formas de dosificación que permiten que el fármaco se absorba a medida que la unidad atraviesa el tubo digestivo. Esto debería proporcionar absorción más gradual y perfiles plasmáticos prolongados que
- 10 facilitarían una administración de una vez al día.

La mejor absorción puede ser parcialmente debida a las mejores solubilidades de las sales de carvedilol. Puede observarse de los datos en la Tabla 13 que las sales de citrato, bromhidrato y fosfato tienen mucha mejor solubilidad acuosa que la base libre.

Tabla 13 Solubilidad acuosa (expresada como mg de base libre de carvedilol/ml de solución) a 25 °C para la base libre de carvedilol y tres sales.

Tiempo	Base libre	Sal de citrato	Sal de fosfato	Sal de HBr
1 h	--	1,64 (pH=3,3)	2,35 (pH=3,0)	0,62 (pH=6,1)
4 h	--	1,74 (pH=3,2)	2,25 (pH=3,0)	0,61 (pH=6,3)
24 h	0,024 (pH=7,0)	1,46 (pH=3,2)	2,21 (pH=3,0)	0,61 (pH=6,2)

Aparentemente, puede reivindicarse que estas sales de ácido simplemente generan pH bajo cuando se disuelven en agua (Tabla 13), conduciendo a mejora de la solubilidad (debido a la relación pH/solubilidad mostrada en la Figura 126). Sin embargo, también es posible que cualquier efecto de reducción del pH contribuido por las modestas

20 cantidades de fármaco (que serían incluidas en una forma de dosificación para proporcionar un efecto terapéutico) fuera fácilmente abrumadas en la situación *in vivo*, invirtiéndose pronto el pH al del medio intestinal general. Por consiguiente, cualquier solubilización a corto plazo sería rápidamente negativa. Sin embargo, se ha mostrado sorprendentemente que cuando el pH se ajusta al neutro, las solubilidades de las sales siguen siendo superiores a las de la base libre durante un periodo significativo, en vez de equilibrarse rápidamente. Tal solubilidad prolongada

25 podría ser crucial *in vivo*, permitiendo que la disolución y absorción se produjeran más fácilmente a pH neutro que para la base libre (Figura 128, que representa el perfil de disolución/solubilidad de fosfato de carvedilol en tampón Tris a pH = 7,1 (para comparación, la base libre de carvedilol tiene una solubilidad de ~20-30 ug/ml a este pH).

Además, se ha mostrado que si las sales de carvedilol se disuelven en agentes solubilizantes, la estabilidad es mucho mejor que cuando se usa la base libre en el mismo sistema (Tabla 14). Así, si fueran a requerirse agentes

30 solubilizantes en la formulación para proporcionar incluso mayor mejora de la solubilidad, se preferirían las sales a la base debido a la estabilidad mucho mejor.

Tabla 14 Datos de estabilidad química de la granulación de carvedilol/vitamina E TPGS que contiene base libre de carvedilol o la sal de HBr de carvedilol.

Formulación	Ensayo/Impureza después de 1 mes de almacenamiento a 40 °C/75 % de HR (viales abiertos)	
	% de nivel inicial *	Impurezas totales (% de área del pico)
Granulación de la base libre de carvedilol que contiene vitamina E TPGS (lote 200412-144)	81,5*	7,77
Granulación de la sal de HBr de carvedilol que contiene vitamina E TPGS (lote 200746-102)	89,9*	0,15
* % más bajo del nominal debido a humedad adicional en el sistema.		

Los hechos y consideraciones anteriores sugieren, pero no proporcionan, prueba concluyente de que la forma de carvedilol con solubilidad superior, si se efectúa usando un disolvente para disolver la base de carvedilol, o usando una sal de carvedilol, tienen mejor potencial que la base convencionalmente formulada para absorción prolongada a lo largo del tubo GI. Para proporcionar evidencia más fuerte que la solubilización mejora la absorción, se administraron formulaciones que contenían base de carvedilol, formuladas de un modo convencional, y también completamente solvatadas disolviendo en n-metilpirrolidona, a perros beagle en unidades que se activaron para hacer que el fármaco estuviera disponible después de que la unidad de dosificación hubiera pasado el esfínter pilórico que separa el estómago del duodeno. Se determinó la eficiencia de absorción intestinal monitorizando los niveles en plasma de carvedilol tras tal dosificación. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5 y la Figura 128 (que representa perfiles plasmáticos medios en perros beagle tras la administración por vía oral de las formulaciones enumeradas en la Tabla 15).

Tabla 15 Valores farmacocinéticos tras la dosificación de 10 mg de carvedilol (base) a tres perros beagle en ayunas.

Formulación	Solubilidad en tampón fosfato a pH 6,8 durante un periodo de 4 horas (ug/ml)	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (min)	ABC (0-t) (ug.min/ml)
Granulación de carvedilol Pharnasolve®	86 - 120	31,32 ± 3,43 (n=3)	15 ^b , 30, 45 ^a (n=3)	4,03 ± 1,34 (n=3)
Granulación de carvedilol vitamina ETPGS	108 - 94	16,26 ± 1,20 (n=3)	30, 120, 45 ^a (n=3)	2,75 ± 0,55 (n=3)
Carvedilol en gránulos convencionales	29 - 36	13,08, 12,74, 2,89 ^a (n=3)	45, 30, 120 ^a (n=3)	2,14, 1,19, 0,60 ^a (n=3)
^a = valores enumerados individualmente debido a la gran variabilidad; los animales siempre enumerados en el mismo orden. ABC(0-t) se refiere al área desde tiempo 0 hasta la última concentración cuantificable.				
^b = La cápsula Pharnasolve® estaba fugando ligeramente antes del disparo <i>in vivo</i> .				

Puede observarse que, cuando el fármaco se disolvió completamente, la absorción fue rápida y alta, que contrasta con las concentraciones más bajas en perros que fueron administradas por vía intraduodenal con base en una unidad de dosificación sólida convencional. Estos hallazgos indicaron que la biodisponibilidad de la base en el intestino delgado está limitada por su baja solubilidad a pH neutro. Cuando las unidades se introducen al estómago, puede esperarse que el bajo pH gástrico facilite la disolución y absorción, pero no será el caso en el intestino delgado más neutro o más allá.

Un estudio en perros adicional utilizó sales de carvedilol, formuladas usando excipientes convencionales (no solubilizantes). El modo de dosificación fue el mismo que para el primer estudio en perros, siendo las formulaciones administradas tales que el fármaco no llegara a estar disponible hasta que las unidades estuvieran más allá del medio gástrico. Los resultados se proporcionan en la Tabla 16 y la Figura 130 (que representa perfiles plasmáticos medios tras la administración por vía oral de las cápsulas Companion llenas de cuatro formulaciones a concentración de 10 mg a perros beagle).

Tabla 16 Análisis farmacocinético de formulaciones de dosis de 10 mg en tres perros beagle en ayunas del estudio.

Formulación	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (min)	ABC (0-t) ^a (ug.min/ml)	ABC (0-inf) (ug.min/ml)
Gránulos de sal de HBr de carvedilol	12,9 ± 7,11	45 ± 15	2,22 ± 1,37	2,35 ± 1,46
Gránulos de sal de fosfato de carvedilol ^b	61,8, 28,4	45, 60	6,69, 4,56	6,75, 4,90
Gránulos de sal de citrato de carvedilol	30,4 ± 16,9	45 ± 15	4,41 ± 2,43	4,66 ± 2,54
Gránulos de base de carvedilol ^c	13,08, 12,74, 2,89	45, 30, 120	2,14, 1,19, 0,60	---
^a = ABC(0-t) se refiere al área desde tiempo 0 hasta la última concentración cuantificable				
^b = n=2 solo, debido al mal funcionamiento de una cápsula IntelliSite® Companion; los animales siempre enumerados en el mismo orden				
^c = datos del estudio en perros DI01251; valores enumerados individualmente debido a la gran variabilidad; los animales siempre enumerados en el mismo orden.				

Los hallazgos del segundo estudio en perros, ilustrados gráficamente en la Figura 130, mostraron concluyentemente que el fármaco, administrado en forma de sal, fue rápidamente y más completamente absorbido que la forma de base libre.

Ejemplo 29

La presente invención se refiere a formas de dosificación de carvedilol para hacer corresponder la administración de fármaco con los requisitos farmacodinámicos

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición de dosis unitaria que comprende:

- 5 Ejemplo B. Un segundo componente de liberación controlada, que proporciona un nivel en plasma pico aproximadamente 5-8 horas después de la dosis. La Figura 132 es un perfil plasmático de cápsulas formuladas según el ejemplo].

10 Unidades, formuladas como se describe en los dos ejemplos descritos anteriormente, han sido evaluadas para sus perfiles biofarmacéuticos en sujetos humanos y proporcionan los perfiles pulsados sustancialmente bifásicos requeridos.

Puede observarse que ambos tipos de forma de dosificación proporcionaron perfiles sustancialmente bifásicos característicos, y evoluciones temporales alineadas con las definidas en las discusiones anteriores.

Ejemplo 30Formas de dosificación utilizadas en estudios PC

- 15 Las formas de dosificación comprendieron cápsulas que contenían una mezcla de perlas (pellas) para proporcionar componentes de liberación rápida y retardada. El efecto de liberación retardada se proporcionó por un mecanismo mediado por el pH o el tiempo. La rápida liberación se obtuvo no teniendo barrera de liberación en una población de pellas.

Tabla 21: Composición de cápsulas

- 20 1. Pellas de liberación inmediata

Base libre de carvedilol*
Microesferas de celulosa (Cellsphere CP-303)
Polivinilpirrolidona (PVP)

Pellas de liberación modificada

- 25 Fosfato de carvedilol
Microesferas de celulosa (Cellsphere CP-303)
Polivinilpirrolidona (PVP)
PVP reticulada (Plasdone)
Cremophor RH 40
30 Polímero de ácido metacrílico (Eudragit L100-55)
Aceite vegetal hidrogenado.

FabricaciónPellas de liberación inmediata:

- 35 Se pulverizó una suspensión acuosa de fármaco y PVP sobre pellas de celulosa fluidizadas en una corriente de aire templado.

Pellas de liberación modificada

- 40 Se pulverizó una mezcla de fármaco, PVP, Cremophor RH40 y PVP reticulada sobre microesferas de celulosa fluidizadas para proporcionar una capa de fármaco sobre las pellas. Entonces se recubrieron las pellas fluidizadas, usando cualquiera de una suspensión de polímero de ácido metacrílico (Eudragit L100-55) y aceite vegetal hidrogenado en alcohol isopropílico, proporcionando una cubierta insoluble en ácido, o una cubierta que comprende etilcelulosa, sebacato de dibutilo y PVP para retardar la liberación del fármaco de la pella con el tiempo.

El nivel de cubierta aplicada se varió en lotes diferentes para determinar el impacto sobre la absorción *in vivo*.

Las pellas se llenaron en cápsulas en relaciones diferentes de formas de liberación inmediata y retardada para determinar el impacto sobre los perfiles plasmáticos. Los detalles se muestran en la Tabla 22.

45

Tabla 22

Formulación	Cubierta	Relación IR con respecto a DR	
	Tipo	nivel sobre la pella	en cápsula (%)
B	etilcelulosa	9 %	30/70
D	"	12 %	"
E	Eudragit	18 %	"
F	"	22 %	"
G	"	25 %	40/60

Se realizó un estudio en voluntarios de fase 1 para determinar el impacto de diversas variantes de la fórmula sobre el rendimiento *in vivo*.

Ejemplo 31

- 5 Se forma una composición, forma de dosificación o formulación de liberación controlada de la presente invención de mezclas de los siguientes componentes:

- [1] pellas, gránulos o micropartículas, que comprenden una base libre de carvedilol activa o una sal de carvedilol, forma de solvato o anhidra de las mismas, formulados para liberar el fármaco relativamente rápidamente, pero no inmediatamente, ya que pueda haber un retardo de tiempo en la liberación;
- 10 [2] pueden prepararse pellas, gránulos o micropartículas por granulación del fármaco con un polímero hidrófilo tal como éteres de celulosa, que pueden incluir, pero no se limitan a, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. Alternativamente, el fármaco puede aplicarse a un gránulo de base en una suspensión acuosa con polímeros hidrófilos, seguido de posterior secado para proporcionar un fármaco incorporado/pella de matriz;
- 15 [3] también pueden recubrirse pellas, gránulos o micropartículas con o contener el fármaco incorporado en un polímero, que previene la liberación a los valores de pH más ácidos encontrados en el tubo digestivo, pero cuyo efecto ya libera el fármaco, después de que haya transcurrido un tiempo o cuando la unidad de pella, gránulo o micropartícula esté en un entorno de pH más neutro. Ejemplos de materiales de recubrimiento o que modifican la liberación adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, polímeros de ácido metacrílico, Shellac o acetato-
- 20 ftalato de celulosa, o mezclas de los mismos y similares; o
- [4] pellas, gránulos o micropartículas recubiertas con o que contienen el fármaco incorporado como se describe en [3], pero que liberan el fármaco a pH más alto, tal como un pH de aproximadamente 6,5 a un pH de aproximadamente 7,5, preparados usando materiales de recubrimiento idénticos o similares como en [3] de forma que puedan variarse las relaciones de material de recubrimiento.

- 25 En vista de lo anterior, el componente de liberación temprana se formularía para empezar la liberación de fármaco poco después de la dosis (es decir, cuando una unidad de pella, gránulo o microcápsula entra en el estómago) para proporcionar un "pulso", alcanzando un máximo en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas. En un momento posterior, los componentes formulados que liberan más lentamente liberan el fármaco en partes del intestino delgado, donde la cubierta de polímero asociado o matriz es soluble.

- 30 Puede determinarse la dosis global de fármaco y las relaciones de las diferentes pellas, gránulos o micropartículas por estudios en voluntarios humanos para examinar los niveles en plasma durante al menos 24 horas después de la dosis.

Ejemplos de formulaciones y modos de preparación como se han descrito anteriormente se ejemplifican a continuación:

- 35 (i) Pellas de liberación temprana

fosfato de carvedilol hemihidratado	10 mg*
polivinilpirrolidona (PVP)	2 mg*

*las cantidades se refieren a los niveles contenidos en la forma de dosificación final. El contenido de principio activo se expresa como el equivalente de sal de fosfato anhidra. Las cantidades de los principios no activos son aproximadas.

- 40 Se preparan pellas, gránulos o micropartículas de liberación temprana pulverizando una suspensión acuosa líquida del fármaco y PVP sobre pellas de celulosa, fluidizadas en una corriente de aire calentado. El disolvente se elimina durante la fluidización, proporcionando perlas fluidas, que pueden contener, pero no se limitan a contener, 15-30 % de fármaco, aunque también son aceptables otros niveles de carga de fármaco.

(ii) Pellas de liberación retardada - Tipo I

fosfato de carvedilol hemihidratado	30 mg*
PVP reticulada (Polyplasdone XL10)	30 mg*
PVP	20 mg*
aceite de ricino hidrogenado polioxilado (Cremophor RH40)	2 mg*

*las cantidades se refieren a los niveles contenidos en la forma de dosificación final. El contenido de principio activo se expresa como el equivalente de sal de fosfato anhidra. Las cantidades de los principios no activos son aproximadas.

Se preparan pellas, gránulos o micropartículas de liberación retardada - Tipo I pulverizando una suspensión líquida de los componentes anteriormente identificados sobre pellas de celulosa, fluidizadas en una corriente de aire calentado. El disolvente se elimina durante la fluidización proporcionando perlas fluidas, que pueden contener, pero no se limitan a, 10-50 % de fármaco (aunque también son aceptables otros niveles de inclusión de fármaco). Tales pellas, gránulos o micropartículas se recubren entonces, usando fluidización convencional y tecnología de pulverización, con una suspensión que contiene copolímero de ácido metacrílico (Eudragit L100 55) y aceite de semilla de algodón hidrogenado (Lubritab) en una relación adecuada que se determina monitorizando la velocidad de liberación *in vitro*.

(iii) Pellas de liberación retardada - Tipo II

fosfato de carvedilol hemihidratado	40 mg*
PVP reticulada	12 mg*
PVP	12 mg*
Aceite de ricino hidrogenado polioxilado (Cremophor RH40)	3 mg*

*las cantidades se refieren a los niveles contenidos en la forma de dosificación final. El contenido de principio activo se expresa como el equivalente de sal de fosfato anhidra. Las cantidades de los principios no activos son aproximadas.

Se preparan pellas, gránulos o micropartículas de liberación retardada - Tipo II pulverizando una suspensión líquida de los componentes anteriormente identificados sobre pellas de celulosa, fluidizadas en una corriente de aire calentado. El disolvente se elimina durante la fluidización proporcionando perlas fluidas, que pueden contener, pero no se limitan a, 10-20 % de fármaco (aunque también son aceptables otros niveles de inclusión de fármaco). Entonces se recubren las pellas, gránulos o micropartículas, usando tecnología idéntica a la anterior con una suspensión, que comprende una mezcla de copolímeros de ácido metacrílico, concretamente Eudragit L 55 (25 %) y Eudragit S 100 (35 %) y Lubritab (40 %).

(iv) Formación de cápsulas

Mezclas de los tres tipos de pellas, gránulos o tipos de microgránulos que se identificaron anteriormente o bien se combinan y se llenan en cápsulas o bien se llenan directamente en cápsulas para proporcionar la dosificación global requerida.

Será obvio para aquellos expertos en la materia que pueden emplearse diferentes niveles de cada tipo de pella, gránulo o micropartícula o poblaciones correspondientes para proporcionar diferentes dosis y relaciones de cada una de las unidades de pella, gránulo o micropartícula de liberación de forma diferente para proporcionar los perfiles fármaco-plasma-tiempo requeridos.

Ejemplo 32**Rendimiento biofarmacéutico de unidades preparadas según el Ejemplo 32**

Según la presente invención, se formularon cápsulas según descripciones como en el Ejemplo 32, donde cada cápsula contiene una dosis total de 80 mg de fosfato de carvedilol (equivalente anhidro) dividida según la Tabla 23 a continuación.

Tabla 23

Tipo de pella	Dosis (carvedilol, véase equivalente)
pellas de liberación temprana	7,5 mg
pellas de liberación retardada I	22,5 mg
pellas de liberación retardada II	30,0 mg

5 Se evaluaron las cápsulas de la presente invención en un estudio después de la administración a voluntarios humanos para determinar los perfiles plasmáticos. Los voluntarios se administraron con una cápsula, después de la comida. Se extrajeron muestras de plasma a intervalos regulares durante un periodo de varias horas (es decir, tal como un periodo de 24 horas), para la determinación del contenido de fármaco, que así permite que se construyan perfiles. Para proporcionar datos comparativos en el presente estudio, se administró dos veces una forma de dosificación de liberación inmediata convencional (comprimido Coreg® comercial) que contenía 25 mg de fármaco, a un intervalo de 12 horas (dando una dosis total de 50 mg).

La Figura 133 muestra los perfiles plasmáticos medios de sujetos para una formulación de la presente invención descrita en la Tabla 23.

10 Como los valores medios tienden a ocultar los perfiles de algún modo (debido a la variación interindividual intrínseca), se muestra un perfil representativo de un único sujeto en la Figura 134 para ilustrar más claramente la naturaleza sustancialmente bifásica de un perfil plasmático de la formulación descrita en el Ejemplo 32/Tabla 23.

15 La Figura 135 compara los perfiles para el producto de prueba (valores medios como en la Figura 133) con aquellos obtenidos del producto convencional (liberación inmediata) administrado dos veces al día. Es de notar que el producto de prueba tiene niveles en plasma comparables al producto convencional en el momento de tiempo de 24 horas, que indica que la eficacia se mantendrá o deberá mantenerse durante un intervalo de dosificación de una vez al día.

20 En resumen, perfiles medios e individuales de la presente invención ejemplifican o indican que una dosis única de una formulación de liberación controlada de prueba proporcionó un perfil plasmático que incorpora las siguientes características:

25 una liberación más gradual de fármaco en las fases tempranas que el producto COREG® convencional o actualmente comercialmente disponible;
una primera concentración plasmática pico aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas después de la dosis de una formulación de la presente invención y una segunda concentración plasmática pico después de aproximadamente 5 horas a 10 horas después de la dosis de una formulación de la presente invención; y
niveles a las 24 horas que fueron comparables con aquellos obtenidos después de la dosis de dos veces al día del actual producto comercial COREG®.

Así, los datos de dosificación a seres humanos muestran que el perfil de nivel en plasma requerido es obtenible con esta forma de dosificación.

30 Debe entenderse que la invención no se limita a las realizaciones ilustradas anteriormente en este documento y se reserva el derecho de las realizaciones ilustradas y todas las modificaciones procedentes dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada, que comprende:

una composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada de tres componentes formada de:

[1] una primera población de micropartículas que se liberan rápidamente que comprende gránulos que liberan rápidamente micropartículas;

en la que cada gránulo que libera rápidamente micropartículas contiene una capa que comprende una sal de fosfato de carvedilol, solvato, o forma anhidra del mismo, al menos un polímero que contiene nitrógeno y un plastificante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables aplicados a una esfera de celulosa o núcleo farmacéuticamente aceptable; y

[2] una primera población de micropartículas de liberación controlada que comprende primeros gránulos de micropartículas de liberación controlada;

en la que cada primer gránulo de micropartículas de liberación controlada contiene una capa que comprende una sal de fosfato de carvedilol, solvato, o forma anhidra del mismo, al menos un polímero que contiene nitrógeno y un plastificante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables aplicados a una esfera de celulosa o núcleo farmacéuticamente aceptable;

en la que cada primer gránulo de micropartículas de liberación controlada está recubierto con al menos una capa(s) de recubrimiento de control de la liberación formada de un polímero que forma película y un agente plastificante para formar cada primera micropartícula de liberación controlada; y

en la que cada primer gránulo de micropartículas de liberación controlada desencadena una liberación del fosfato de carvedilol, sal, solvato, o forma anhidra del mismo a un pH de 5,5;

[3] una segunda población de micropartículas de liberación controlada que comprende segundos gránulos de micropartículas de liberación controlada;

en la que cada segundo gránulo de micropartículas de liberación controlada contiene una capa que comprende una sal de fosfato de carvedilol, solvato, o forma anhidra del mismo, al menos un polímero que contiene nitrógeno y un plastificante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables aplicados a una esfera de celulosa o núcleo farmacéuticamente aceptable;

en la que cada segundo gránulo de micropartículas de liberación controlada está recubierto con al menos una capa(s) de recubrimiento de control de la liberación formada de un polímero que forma película y un agente plastificante para formar cada segunda micropartícula de liberación controlada; y

en la que cada segundo gránulo de micropartículas de liberación controlada desencadena una liberación de la sal de fosfato de carvedilol, solvato, o forma anhidra del mismo a un pH de $\text{pH} > 6,4$; y

en la que cada primera población de liberación rápida, primera población de micropartículas de liberación controlada y segunda población de micropartículas de liberación controlada se mezclan con adyuvantes, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables para formar la composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada de tres componentes.

2. La composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que cada primera población de micropartículas que se liberan rápidamente, primera población de micropartículas de liberación controlada y segunda población de micropartículas de liberación controlada están en una relación de contenido de fármaco activo de 1: 3: 4.

3. La composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que la sal de fosfato de carvedilol, solvato o forma anhidra está seleccionada del grupo que consiste en hidrogenofosfato de carvedilol, dihidrogenofosfato de carvedilol, dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado, dihidrogenofosfato de carvedilol dihidratado, solvato de metanol de dihidrogenofosfato de carvedilol.

4. La composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 2, en la que la sal de fosfato de carvedilol, solvato o forma anhidra es dihidrogenofosfato de carvedilol hemihidratado.

5. La composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que:

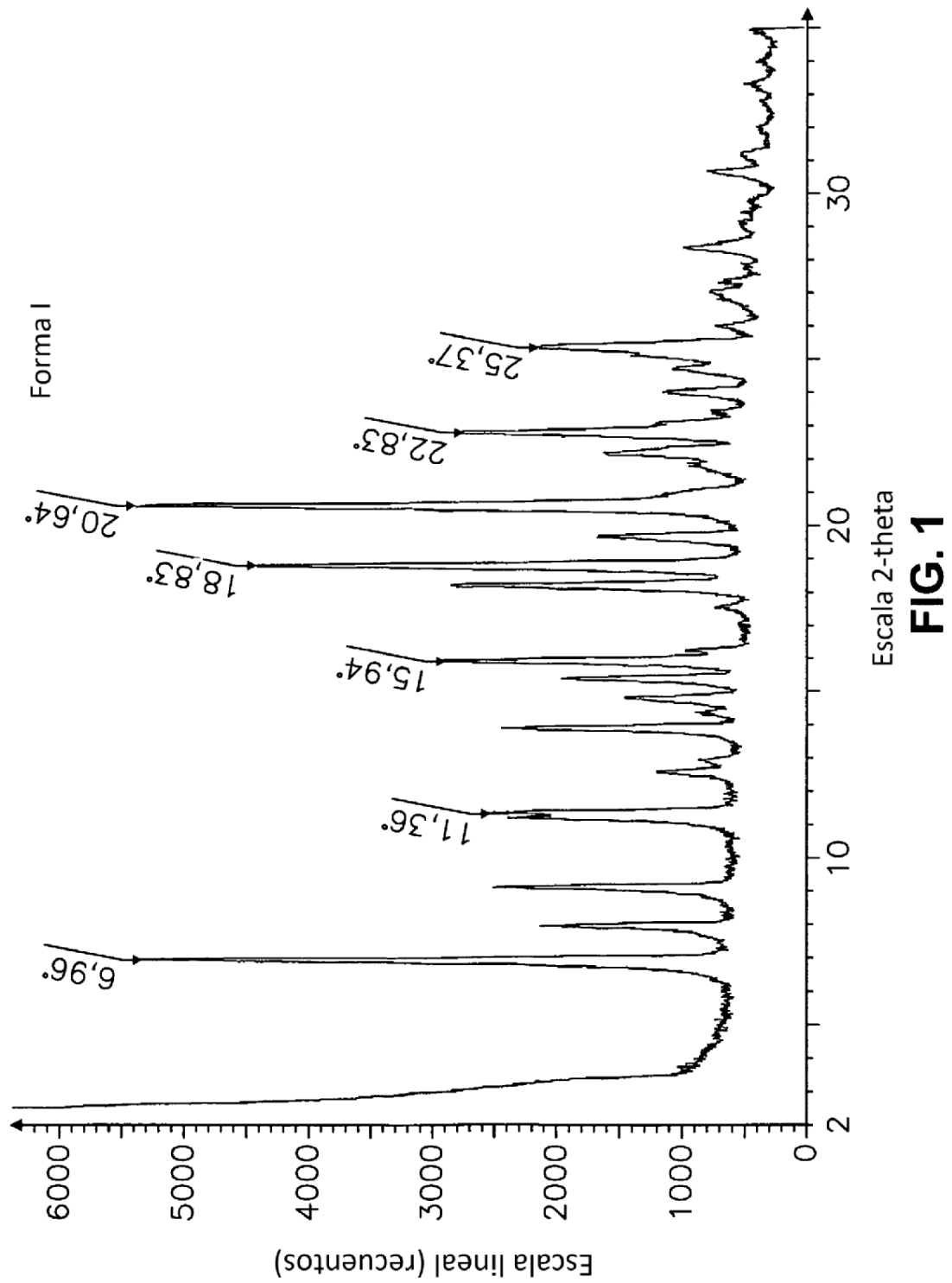
cada primer gránulo de micropartículas que se liberan rápidamente contiene una sal de fosfato de carvedilol, solvato, o forma anhidra de la misma contenida en una cantidad de dosificación de 1,25 mg a 10 mg; y

cada primer gránulo de micropartículas de liberación controlada contiene una sal de fosfato de carvedilol, solvato, o forma anhidra del mismo contenida en una cantidad de dosificación de 10 mg a 80 mg.

6. La composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que una cantidad de dosificación total de la cantidad de dosificación de sal de fosfato de carvedilol, solvato, o forma anhidra del mismo contenida en una suma de cada primer gránulo de micropartículas

que se liberan rápidamente, un primer de gránulo de micropartículas de liberación controlada y un segundo gránulo de micropartículas de liberación controlada es la suma de la cantidad de dosificación total entre 10 mg y 80 mg.

- 5 7. La composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que cada primer gránulo de micropartículas de liberación controlada y cada segundo gránulo de micropartículas de liberación controlada contienen además agentes de hinchamiento seleccionados de polivinilpirrolidonas reticuladas, carboxialquilcelulosas reticuladas, polímeros hidrófilos de alta masa molar, hidroxialquilcelulosas, carboxialquilcelulosa, almidón modificado, almidón, celulosa, alginato de sodio, poliacrilina potásica, o mezclas correspondientes de los mismos.
- 10 8. La composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que el polímero que contiene nitrógeno en cada primer gránulo de micropartículas de liberación controlada y segundo gránulo de micropartículas de liberación controlada es un agente de hinchamiento.
- 15 9. La composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que los polímeros que contienen nitrógeno están seleccionados de polivinilpirrolidona (povidona o PVP), o polivinilpirrolidona reticulada (povidona reticulada).
- 20 10. La composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que el polímero que contiene nitrógeno en cada primer gránulo de micropartículas de liberación controlada y en cada segundo gránulo de micropartículas de liberación controlada es una combinación de polivinilpirrolidona (povidona o PVP), o polivinilpirrolidona reticulada (povidona reticulada).
- 25 11. La composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 7, en la que en cada uno de los primeros gránulos que liberan rápidamente micropartículas, los primeros gránulos de micropartículas de liberación controlada y los segundos gránulos de micropartículas de liberación controlada, el plastificante o los otros excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de agentes tensioactivos o lubricantes están seleccionados de aceite de ricino, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, ácido salicílico, estearato de magnesio, oleato de sodio o laurato de sorbitano polioxietilenado.
- 30 12. La composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que al menos una capa de control de la liberación está formada de al menos un polímero que forma película y un agente plastificante en una relación de aproximadamente el 60 % (p/p) a aproximadamente el 40 % (p/p).
- 35 13. La composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que el polímero que forma película en al menos una capa(s) de recubrimiento de control de la liberación de cada primer gránulo de micropartículas de liberación controlada está seleccionado de un polímero de poli(metacrilato de metilo).
- 40 14. La composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que el agente plastificante en al menos una capa(s) de recubrimiento de control de la liberación de cada primera micropartícula de liberación controlada está seleccionado de un aceite vegetal hidrogenado, propan-2-ol o propilenglicol, ftalato de dietilo u otros materiales farmacéuticamente aceptables.
15. El uso de una composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades cardiovasculares seleccionadas del grupo que consiste en hipertensión, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva y angina.
16. Una composición, formulación o forma de dosificación de micropartículas de liberación controlada según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares seleccionadas del grupo que consiste en hipertensión, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva y angina.



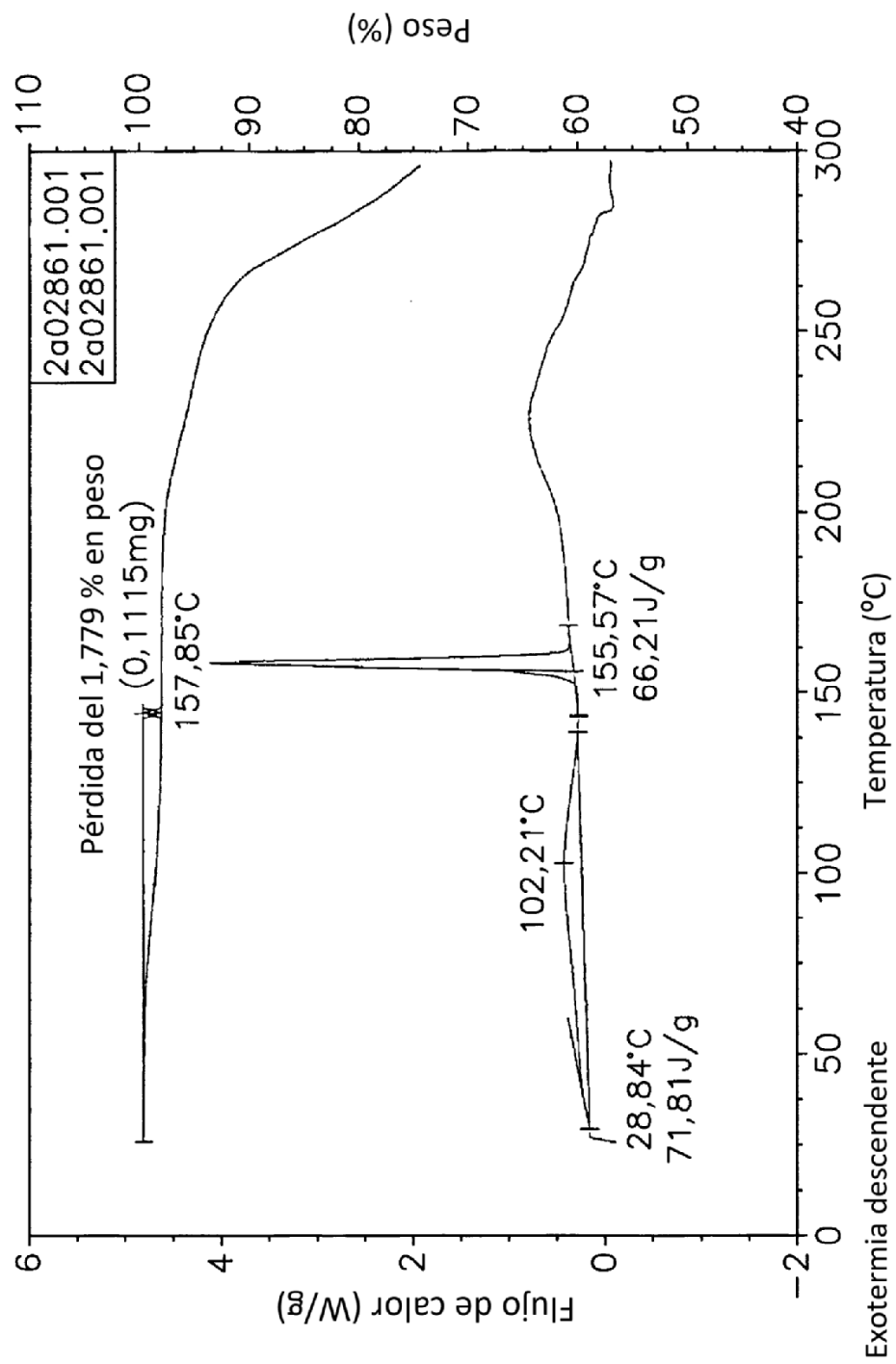


FIG. 2

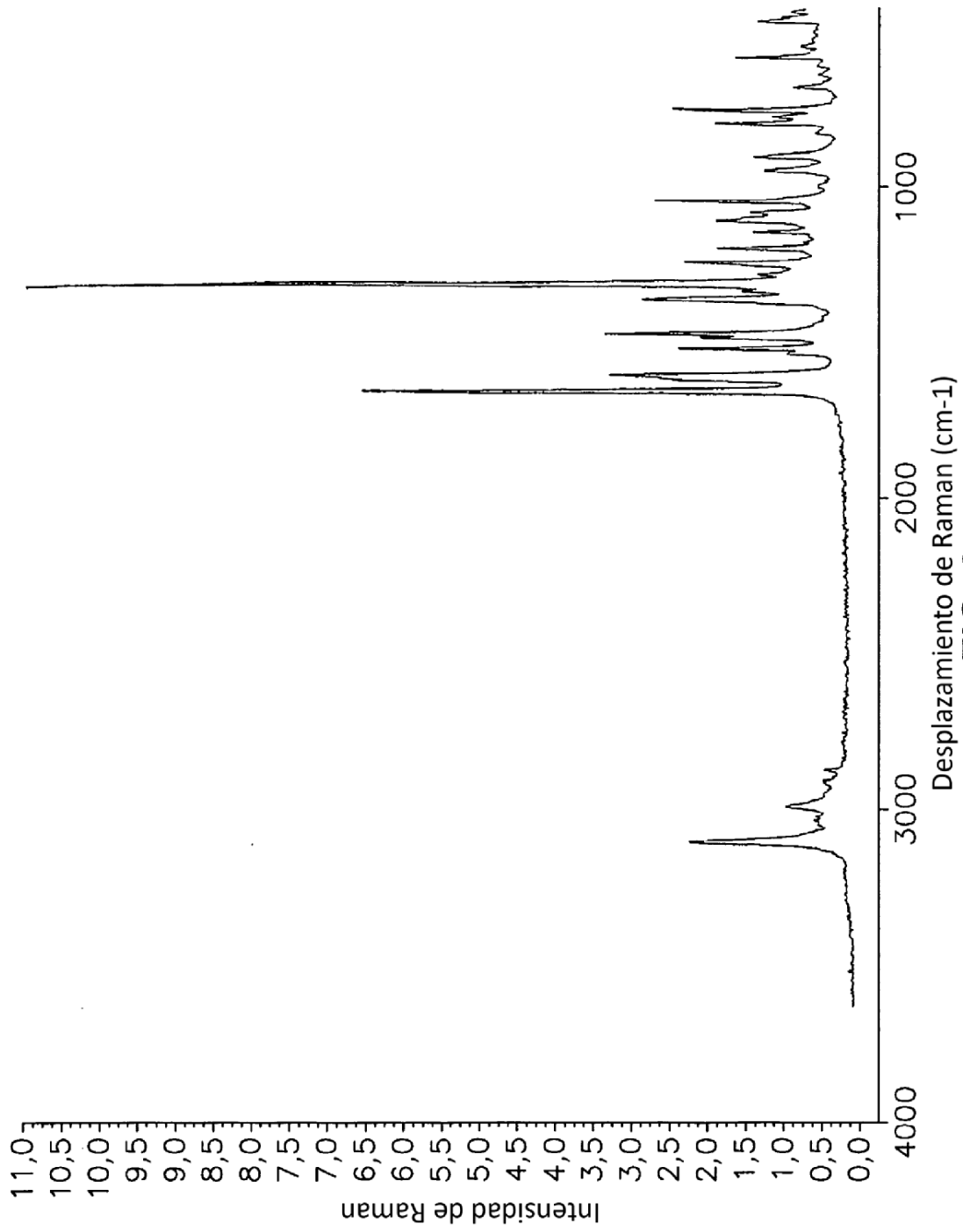


FIG. 3

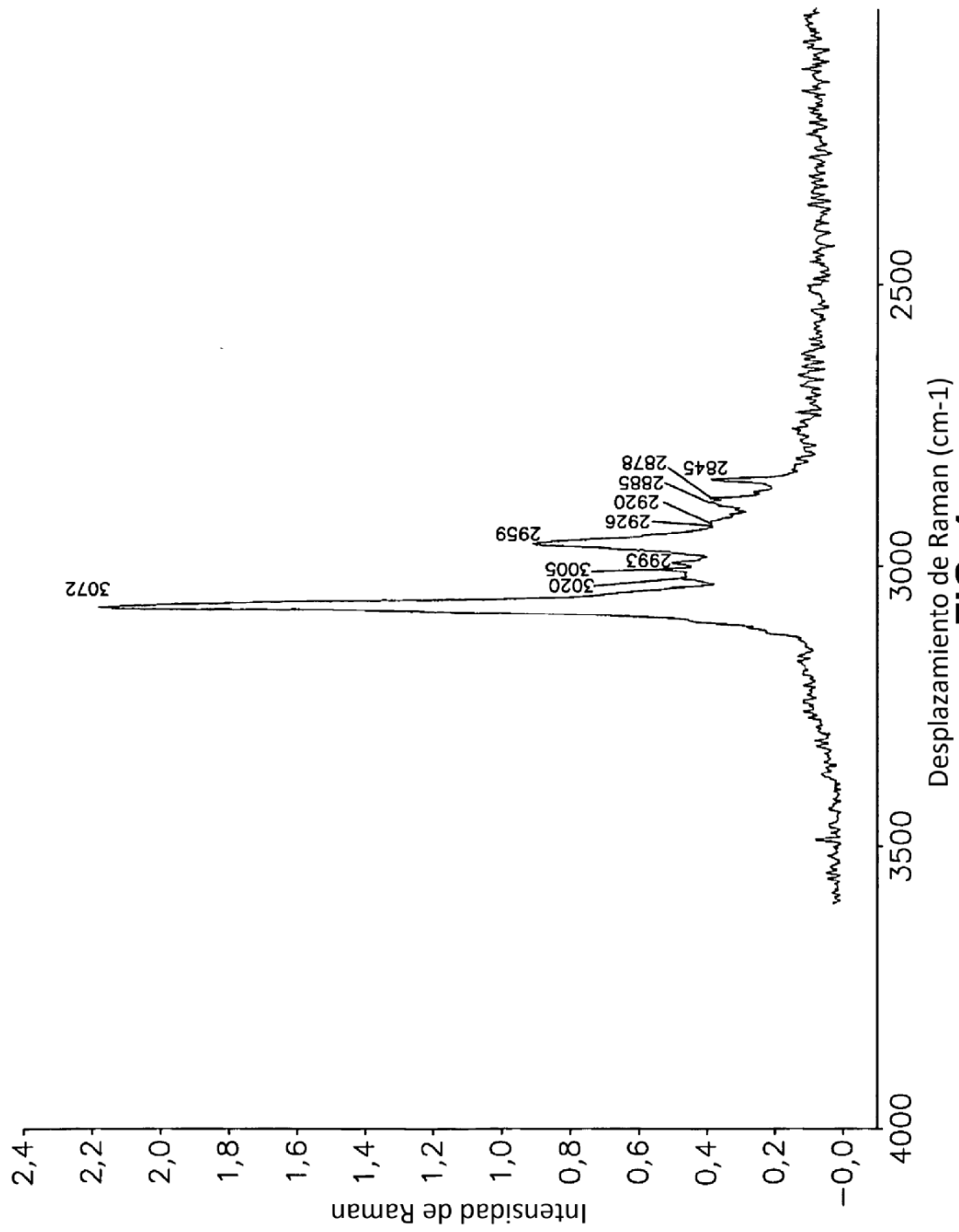
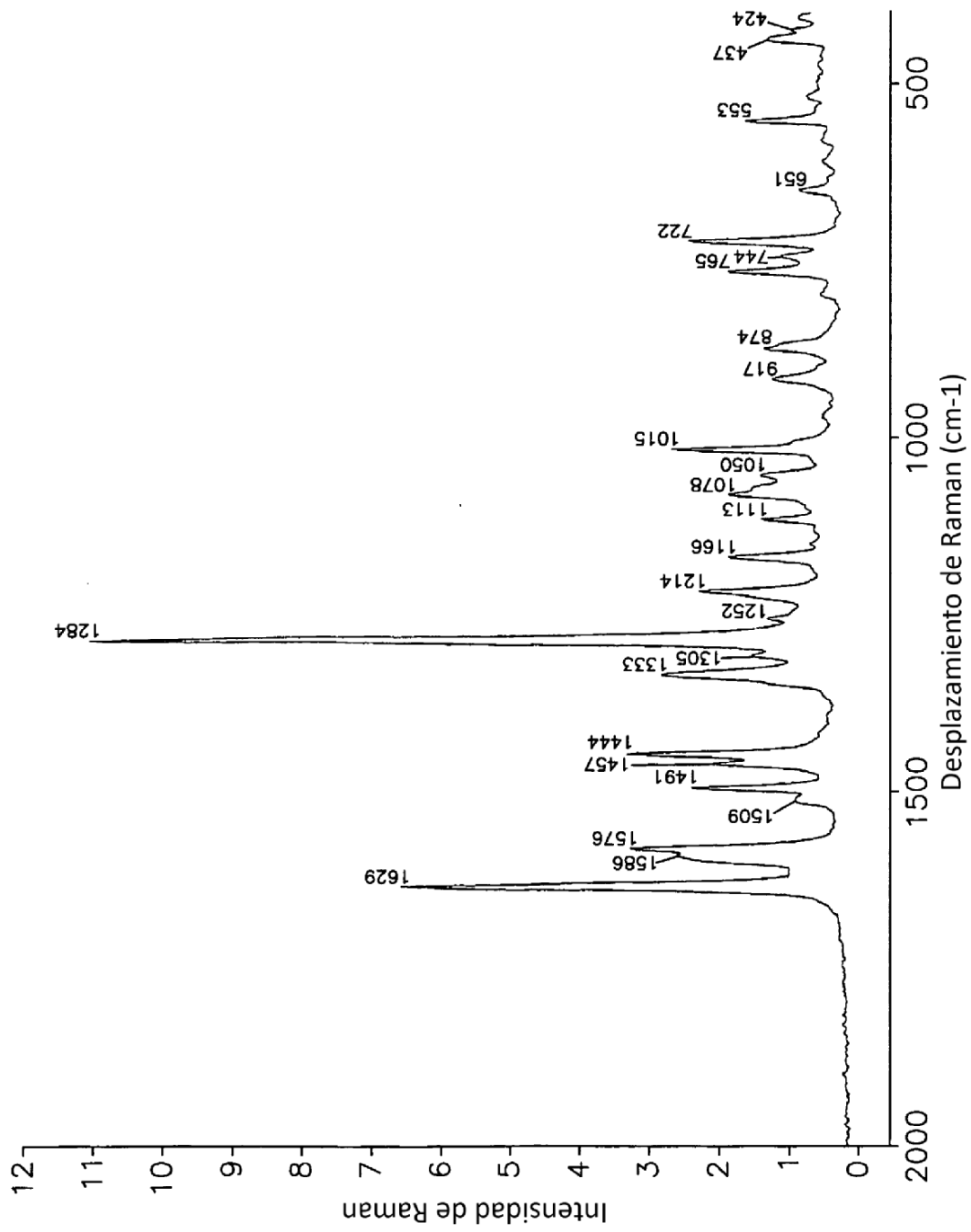


FIG. 4



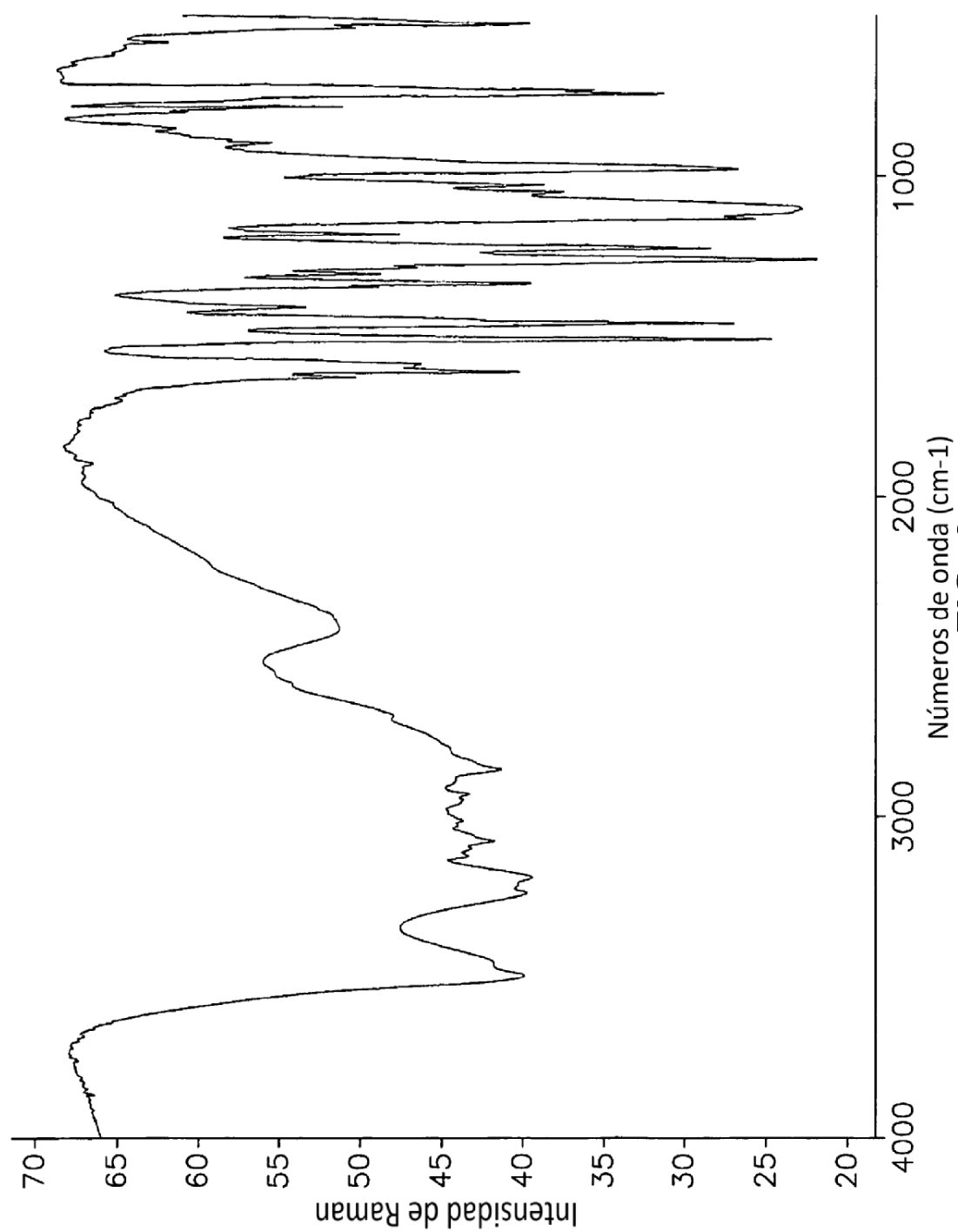


FIG. 6

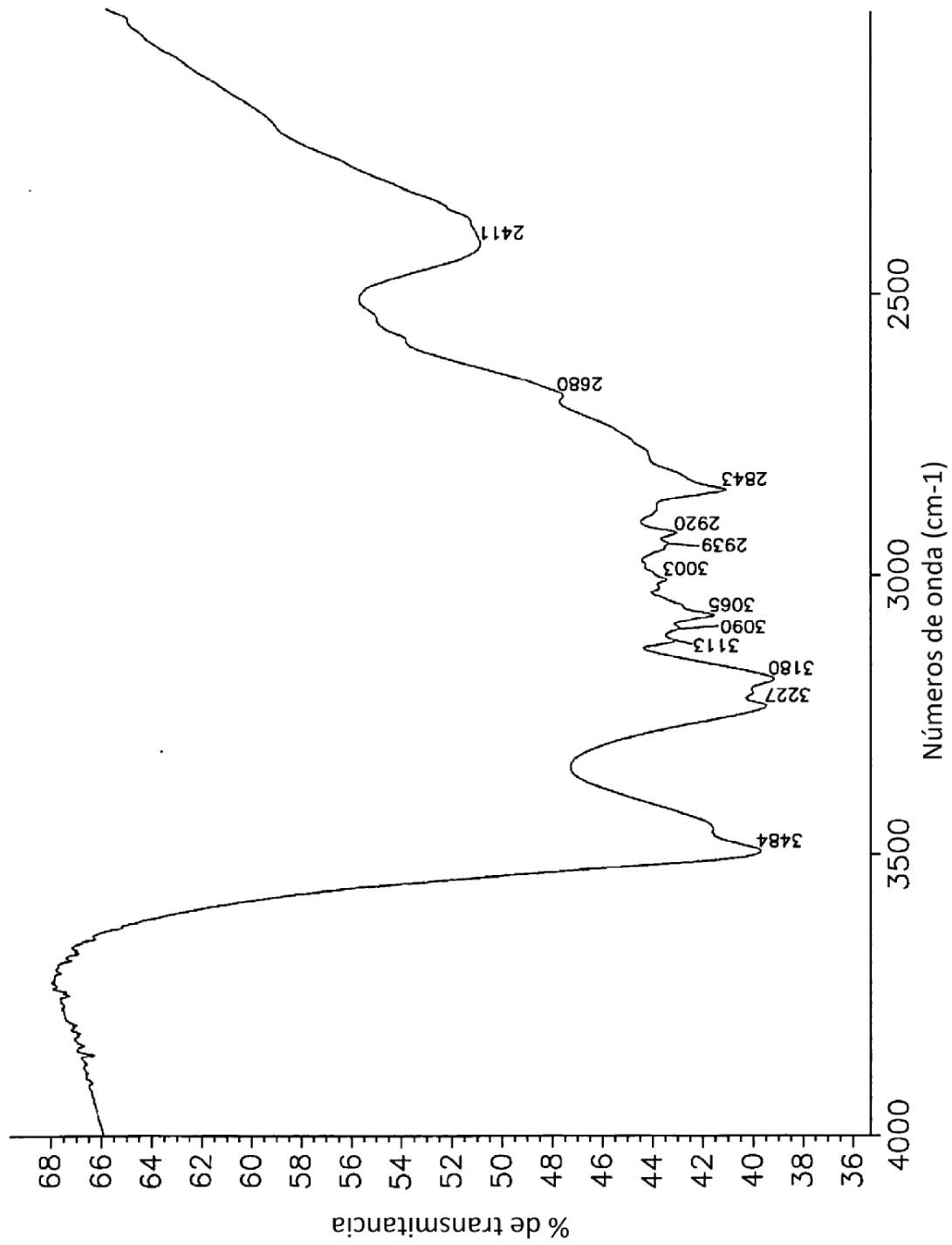


FIG. 7

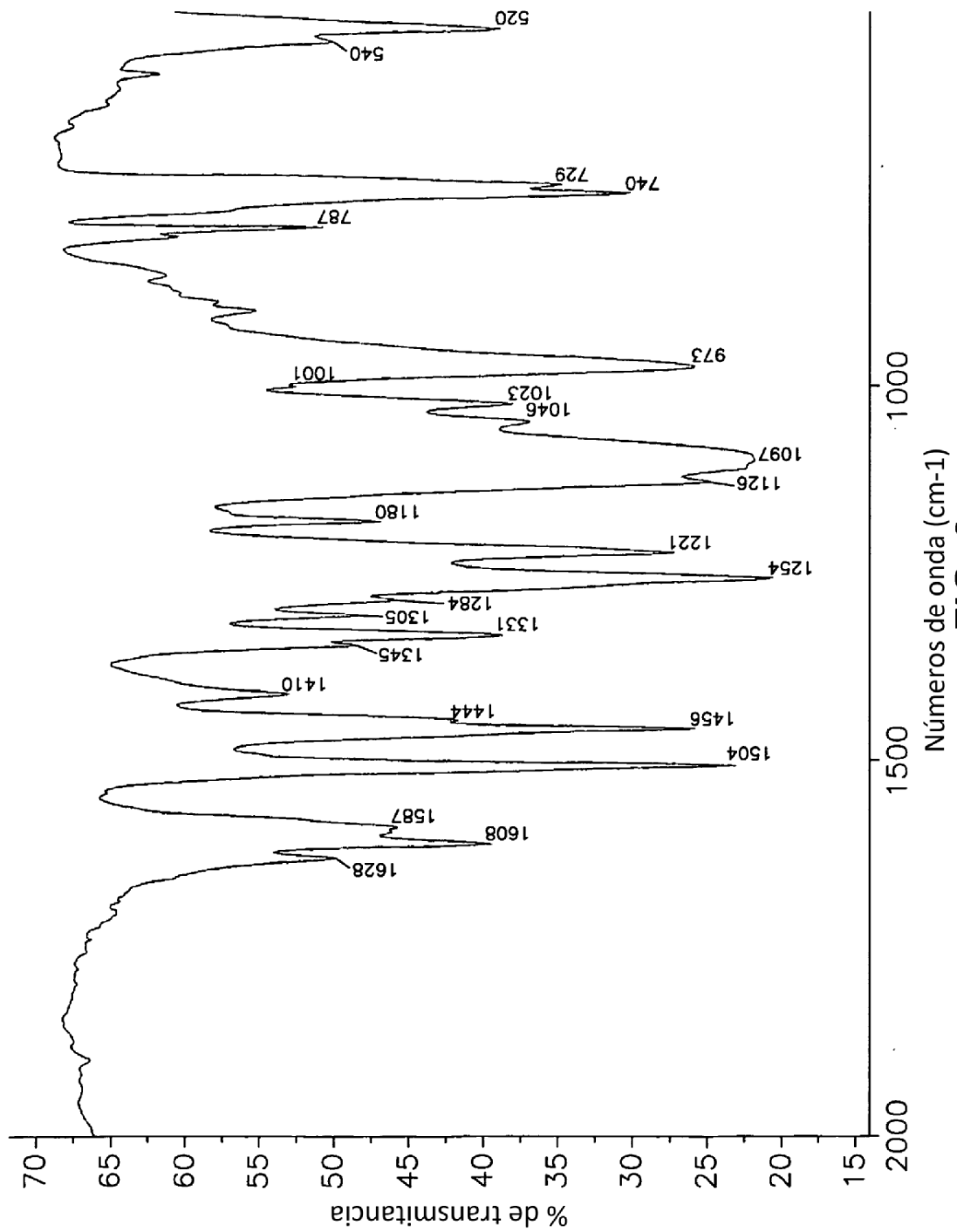


FIG. 8

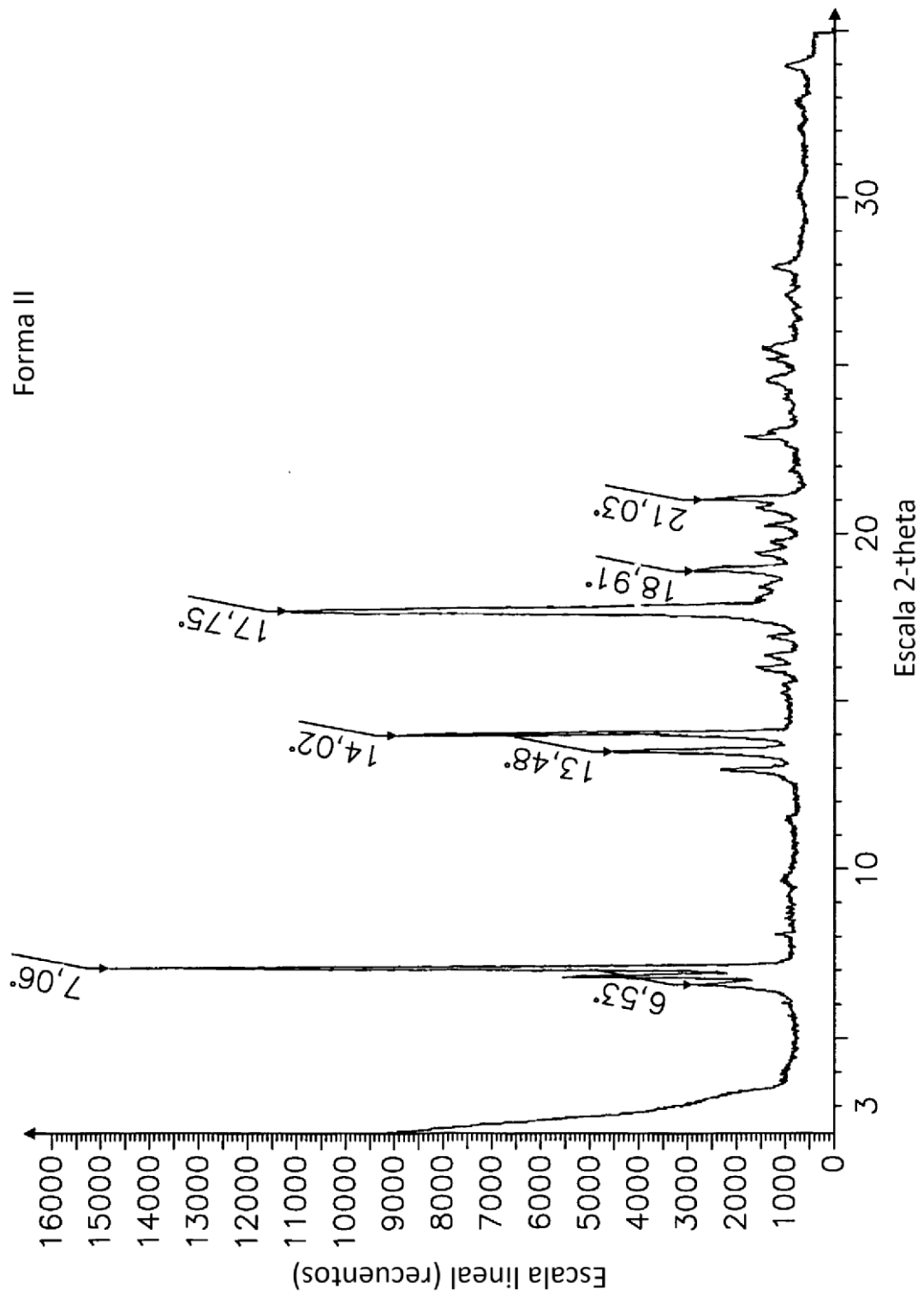


FIG. 9

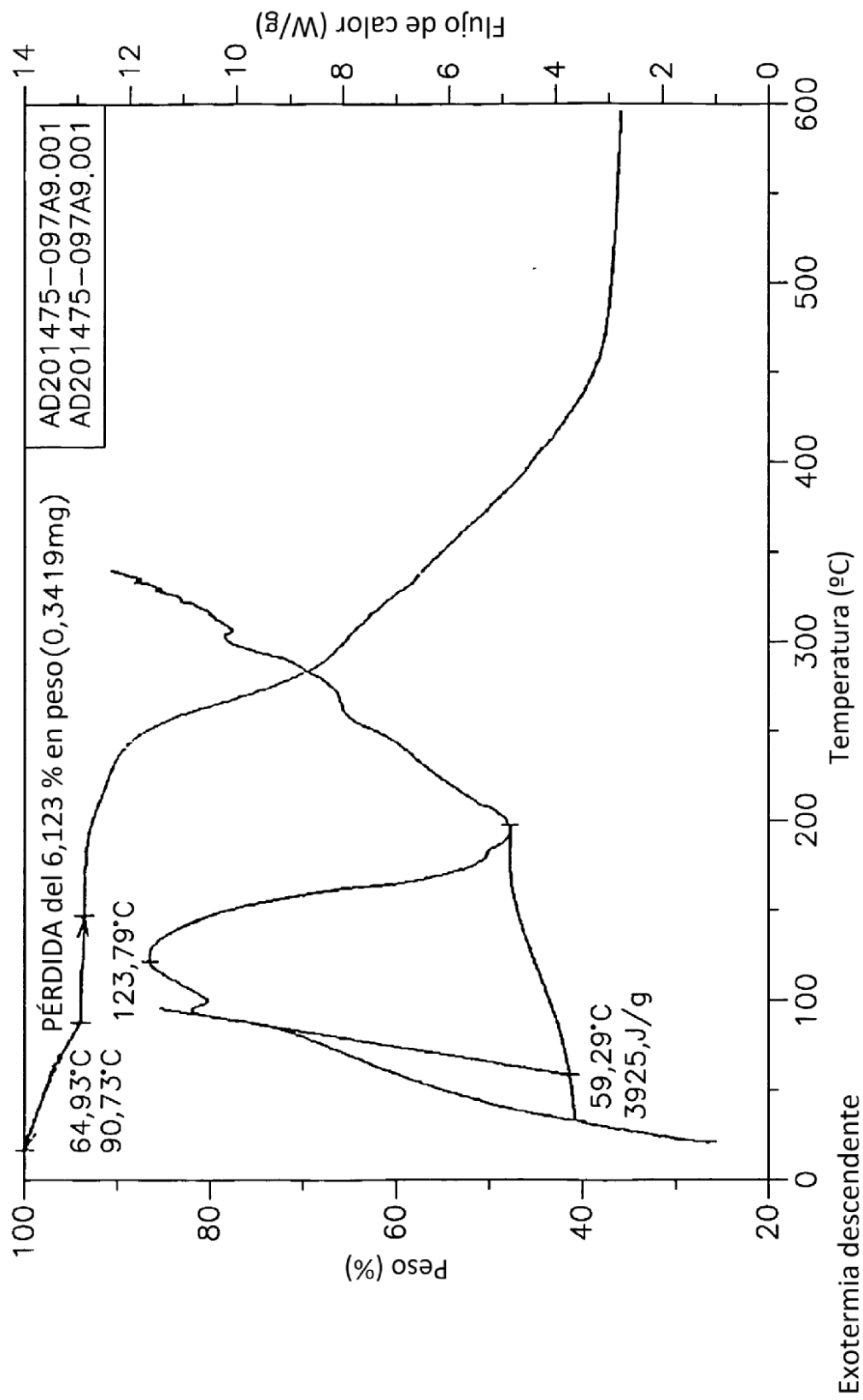


FIG. 10

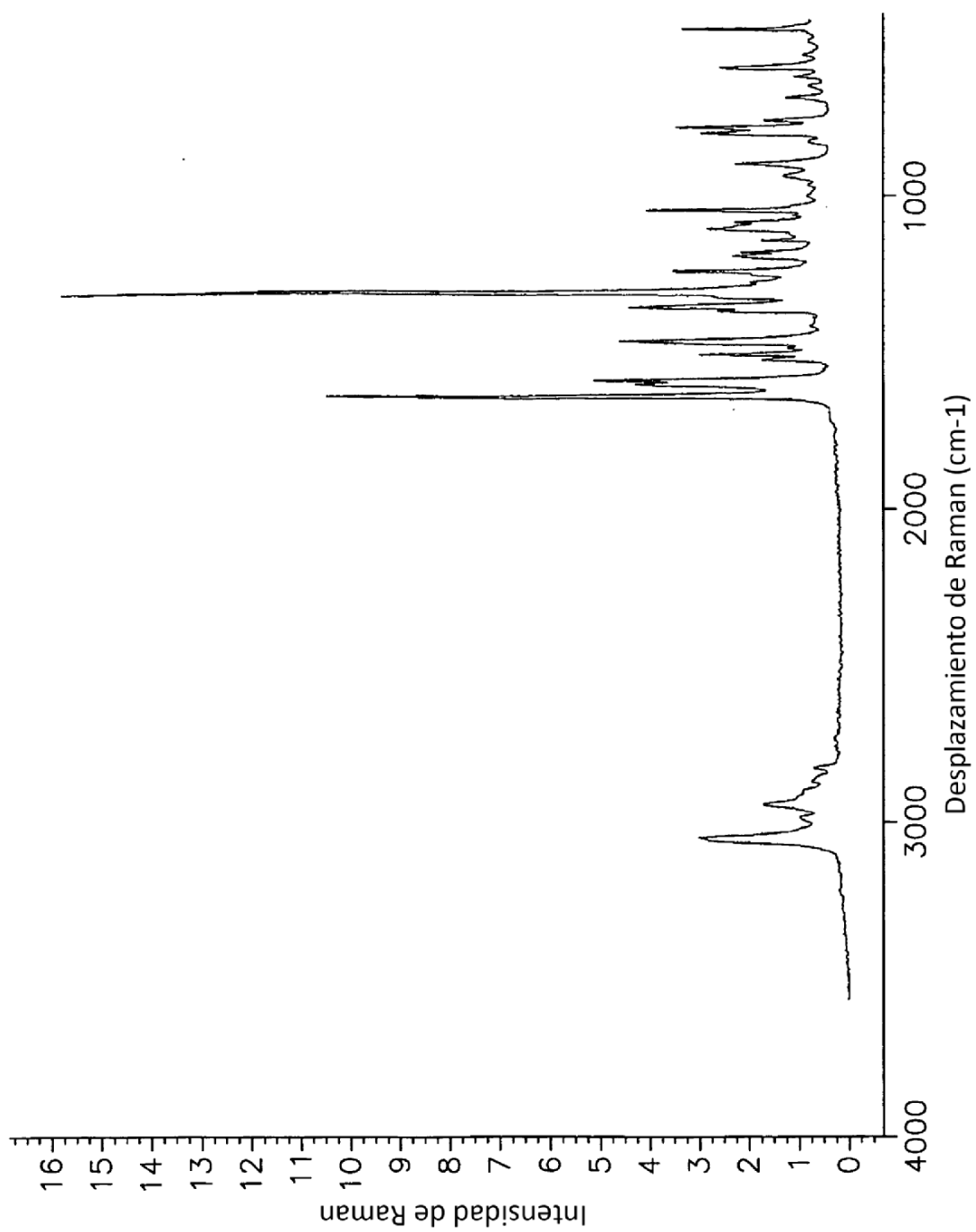


FIG. 11

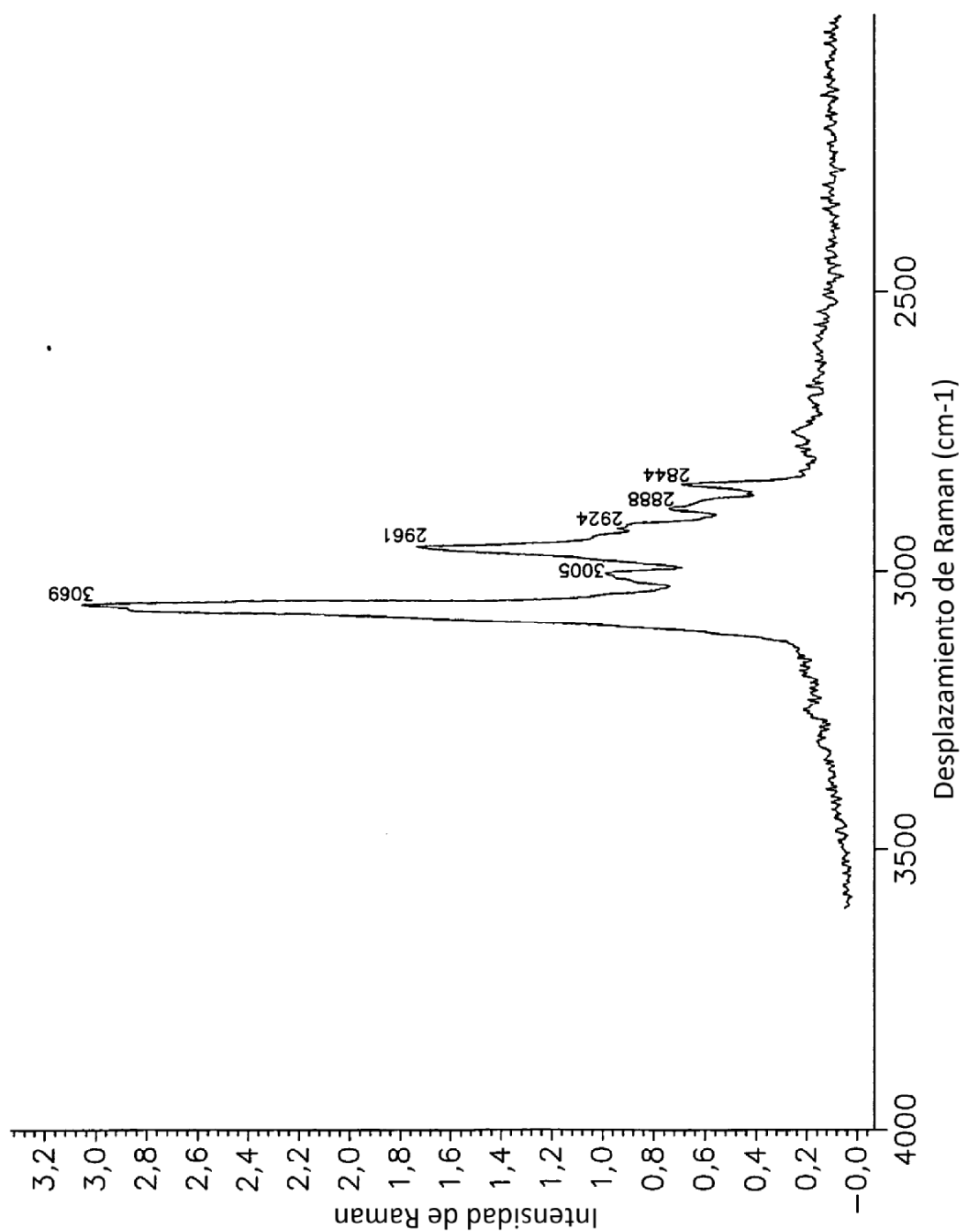
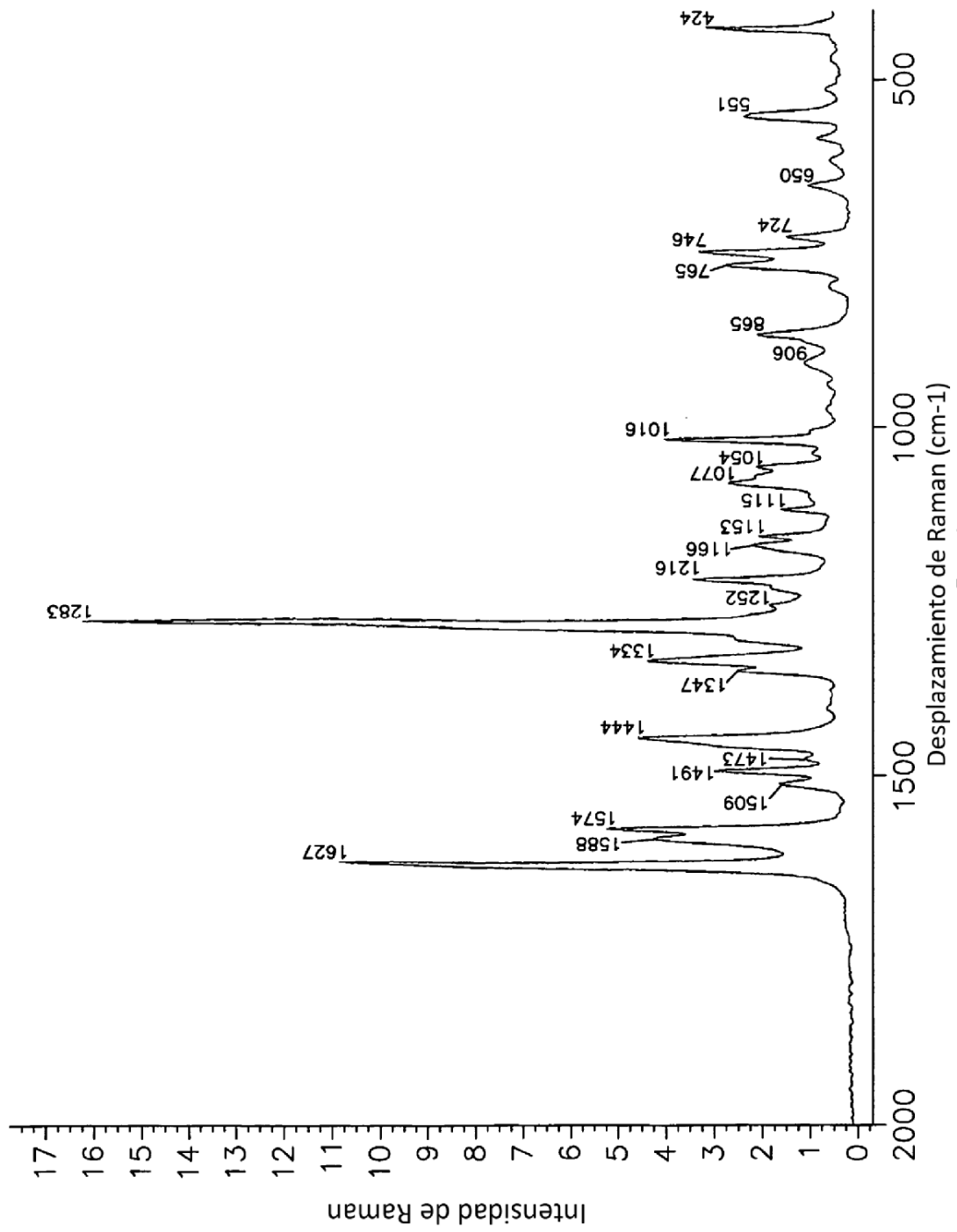


FIG. 12



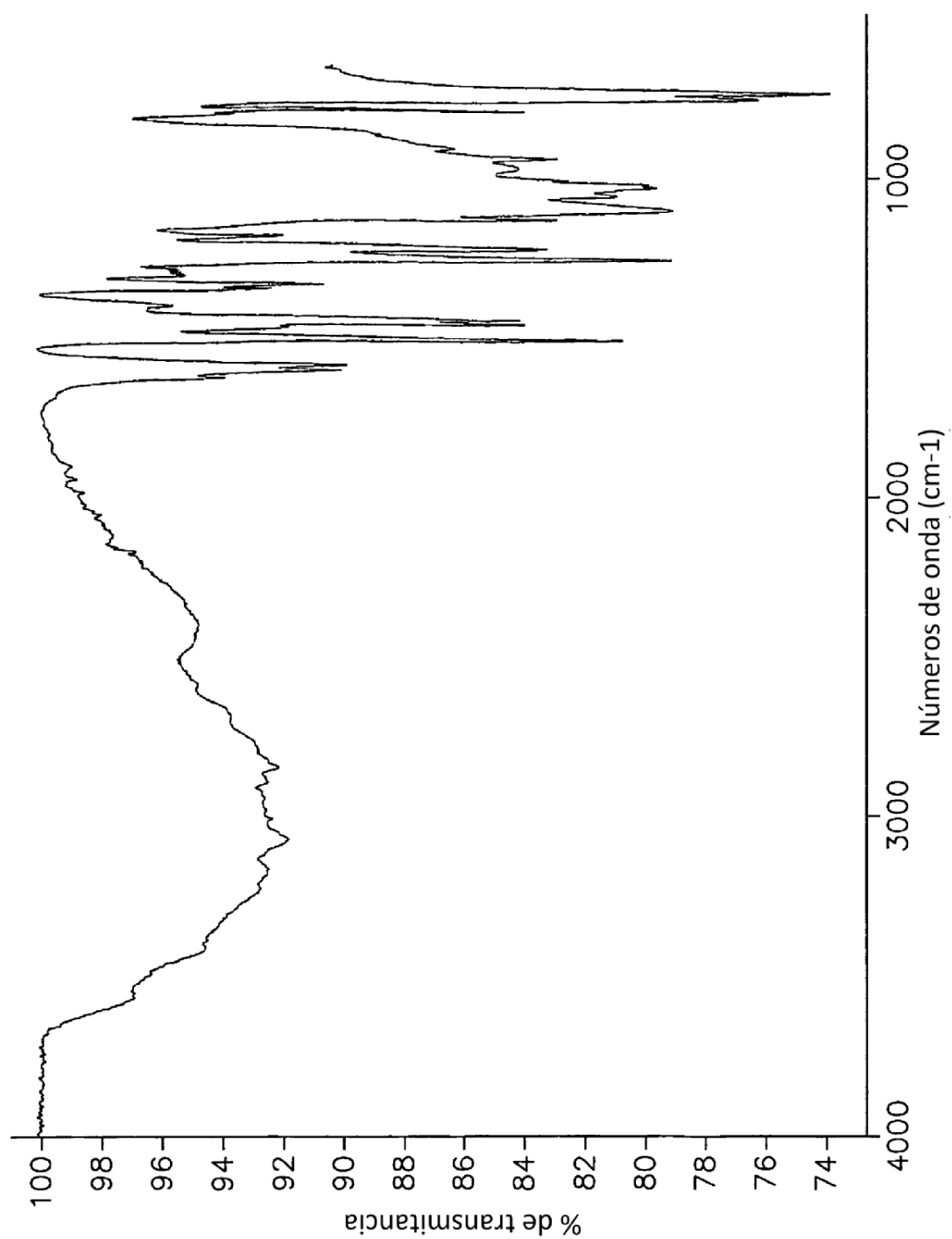


FIG. 14

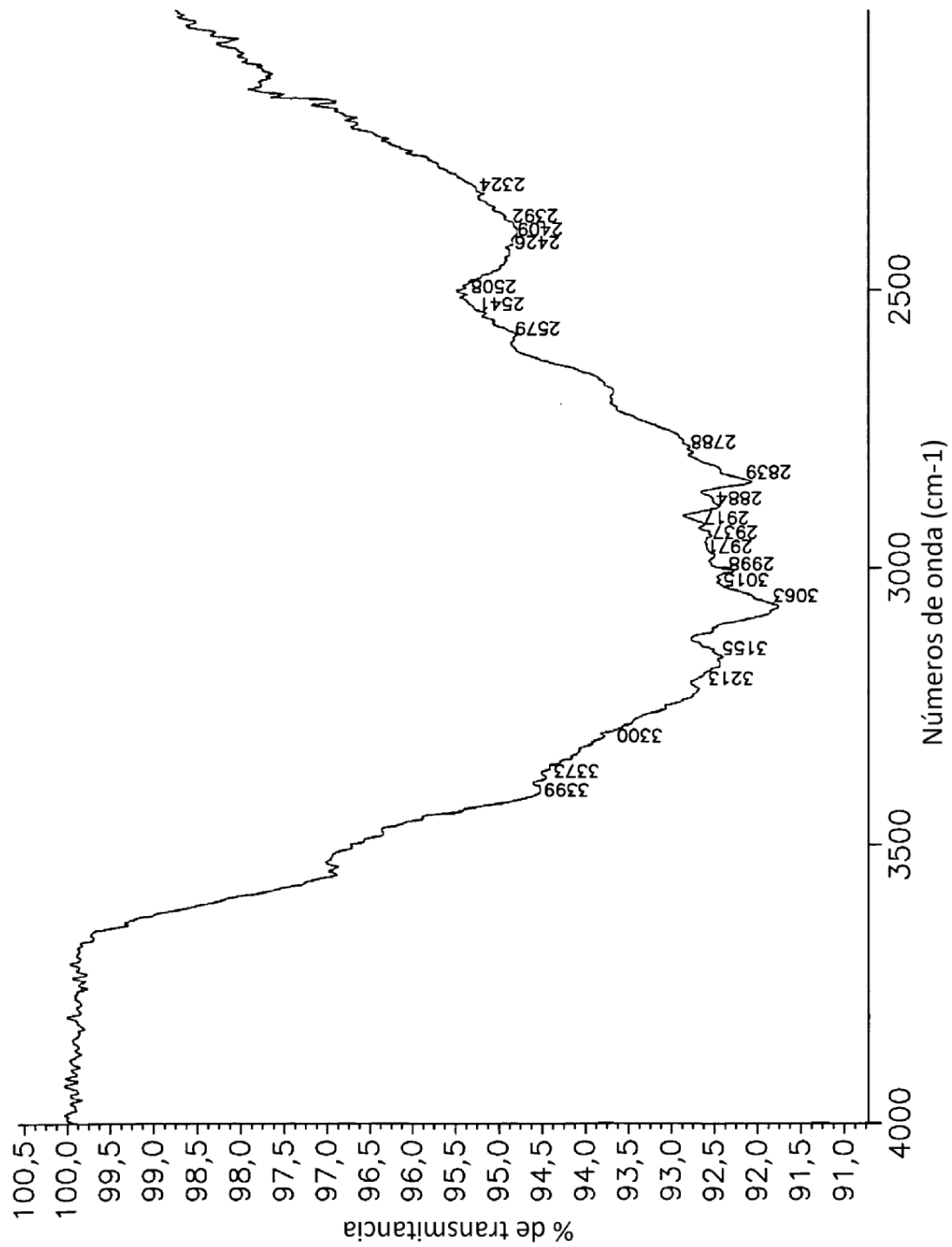


FIG. 15

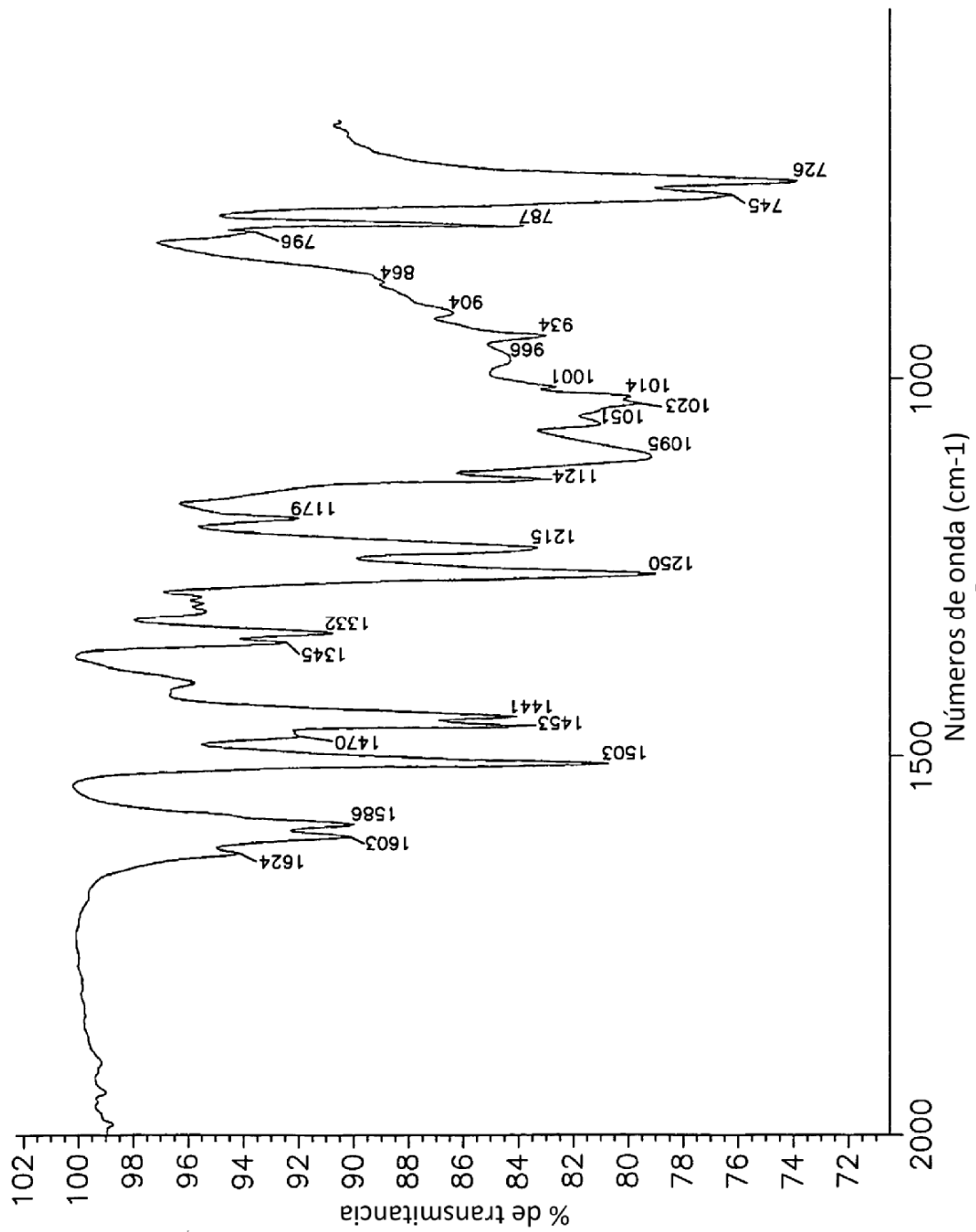


FIG. 16

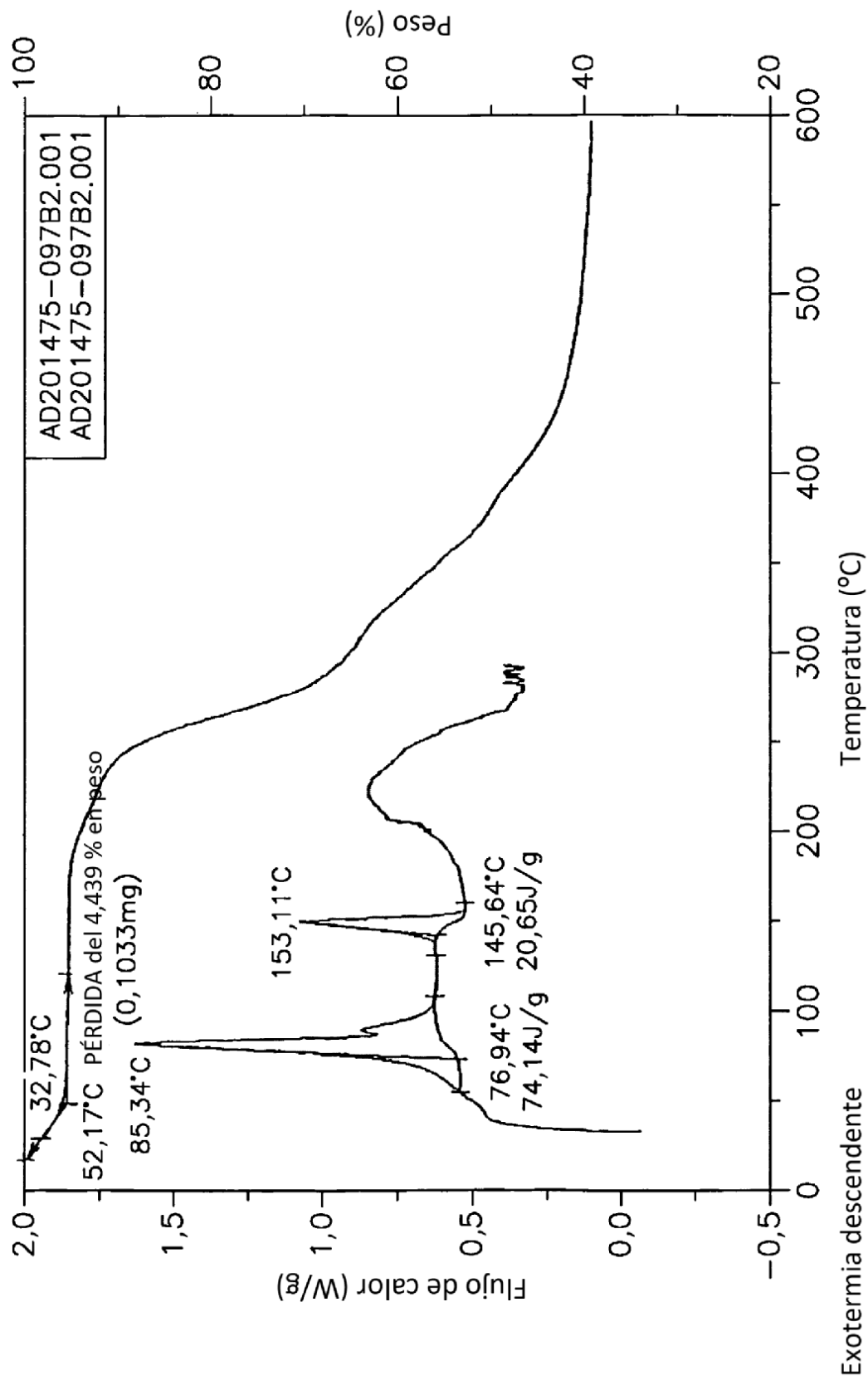


FIG. 17

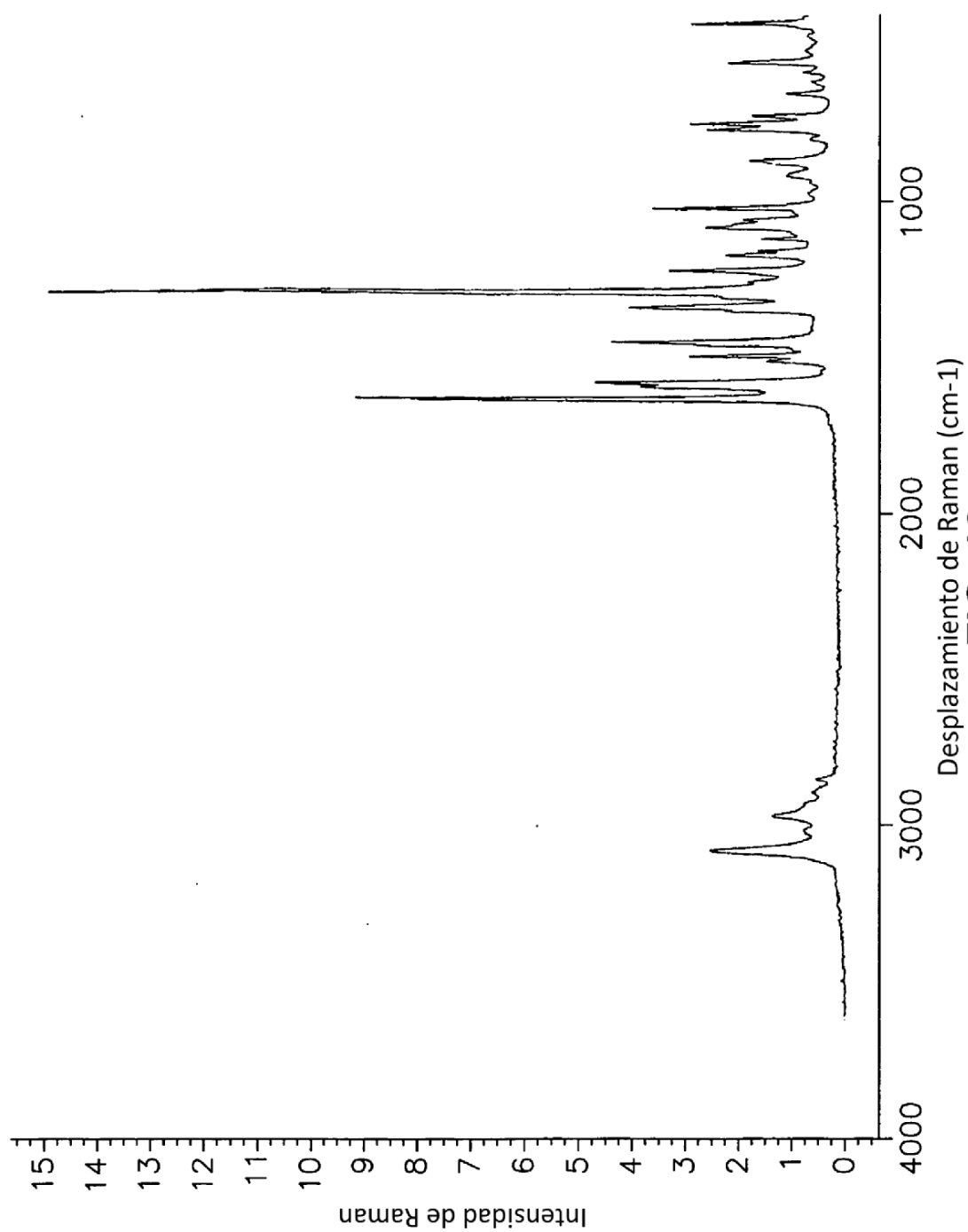


FIG. 18

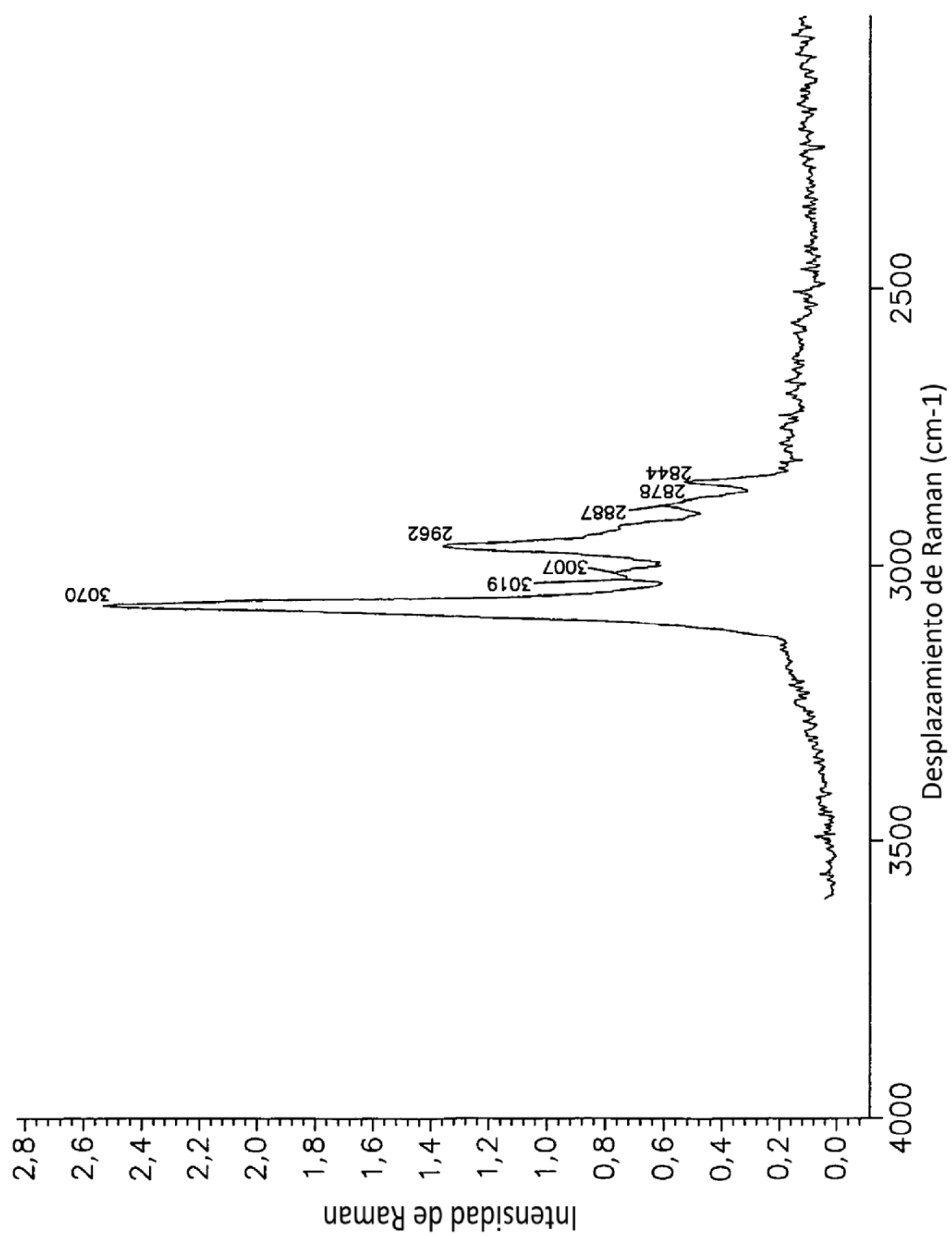
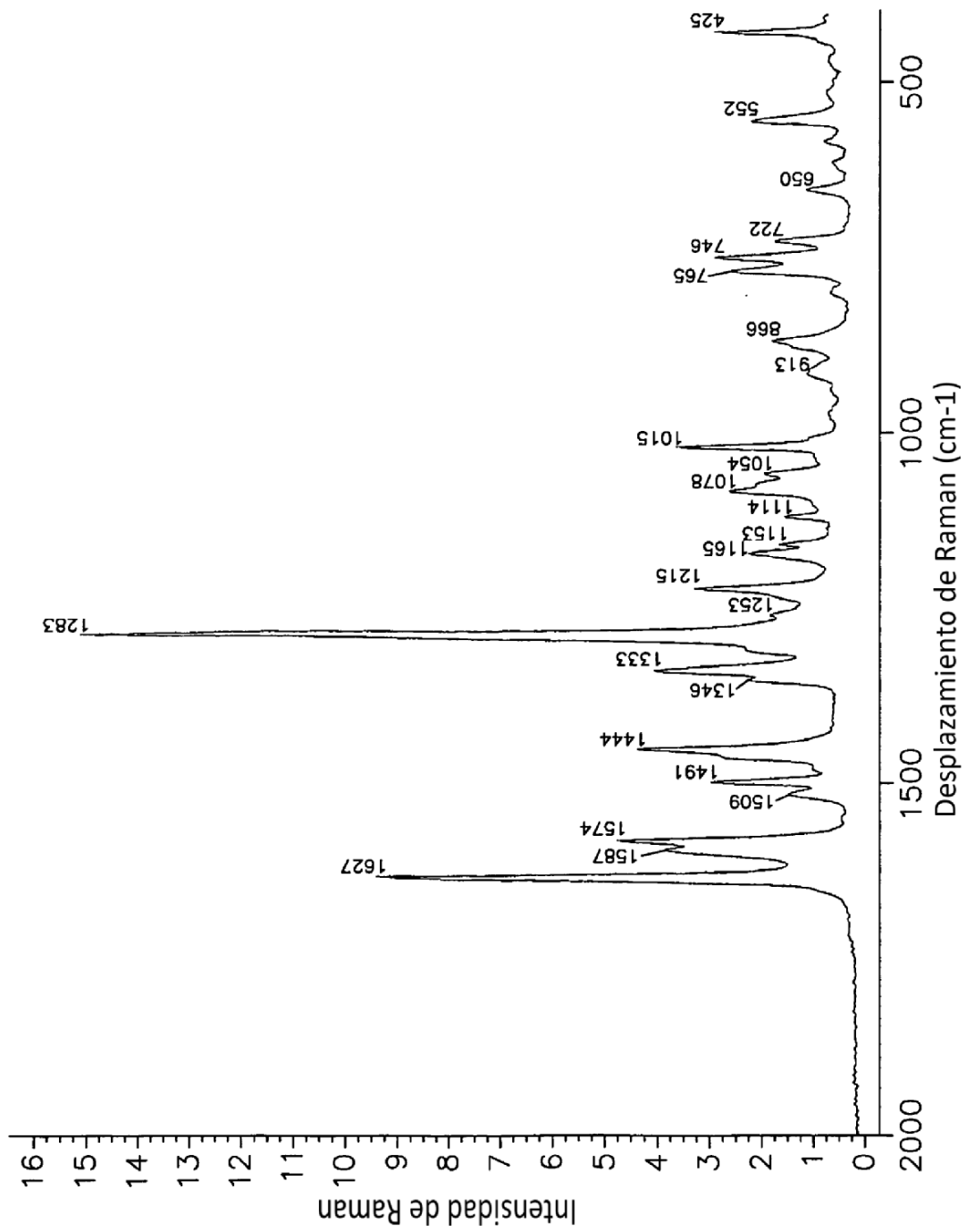


FIG. 19



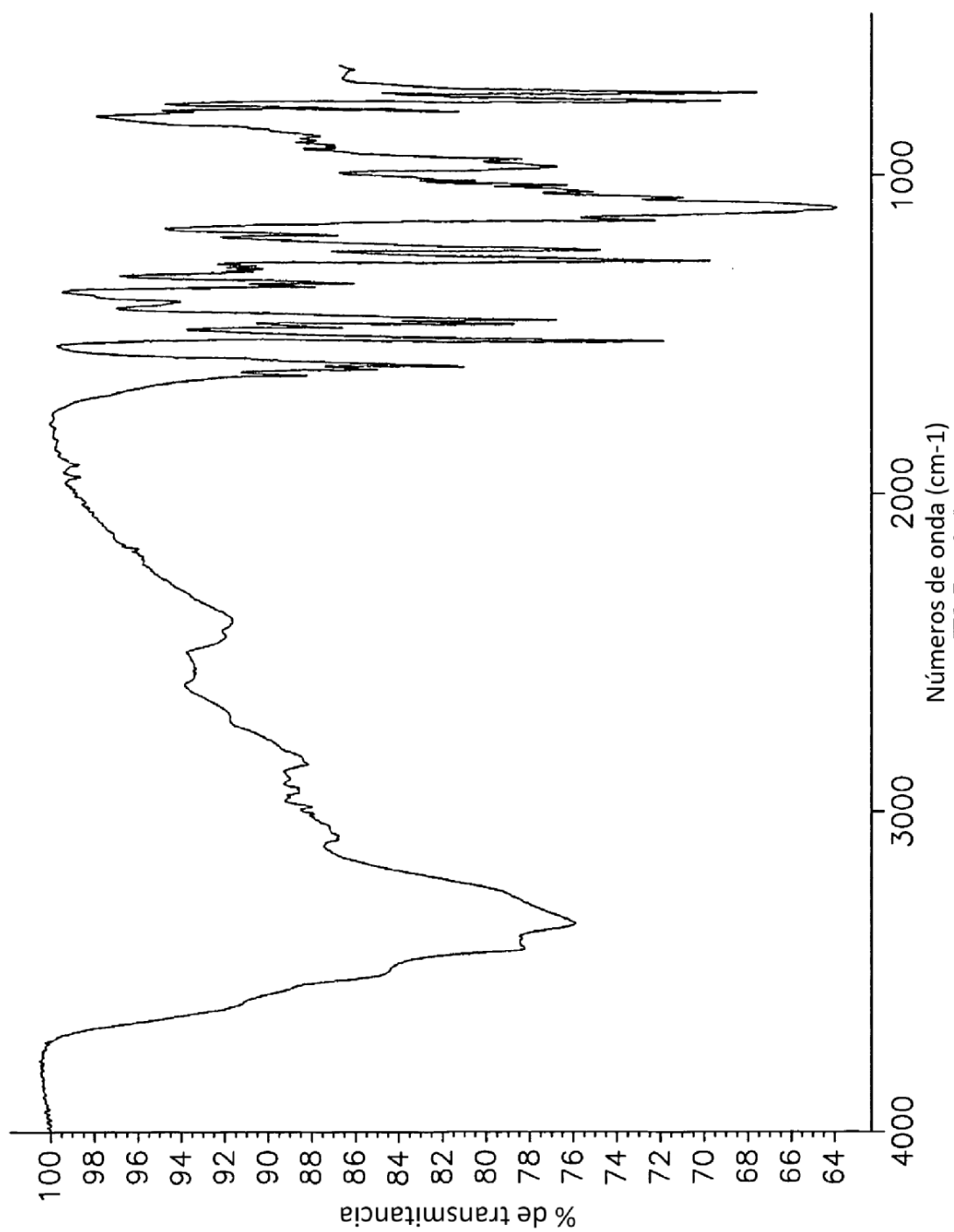


FIG. 21

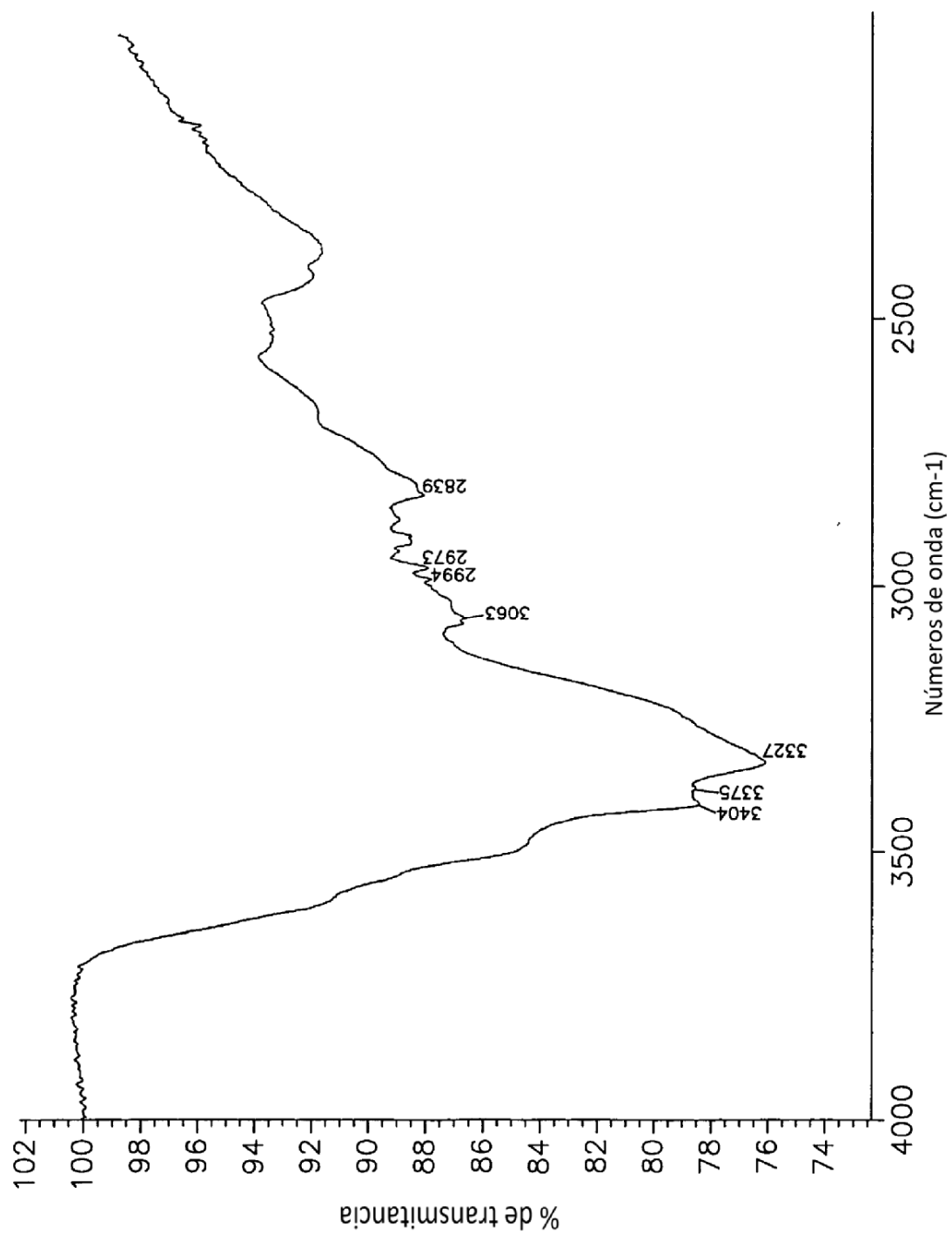


FIG. 22

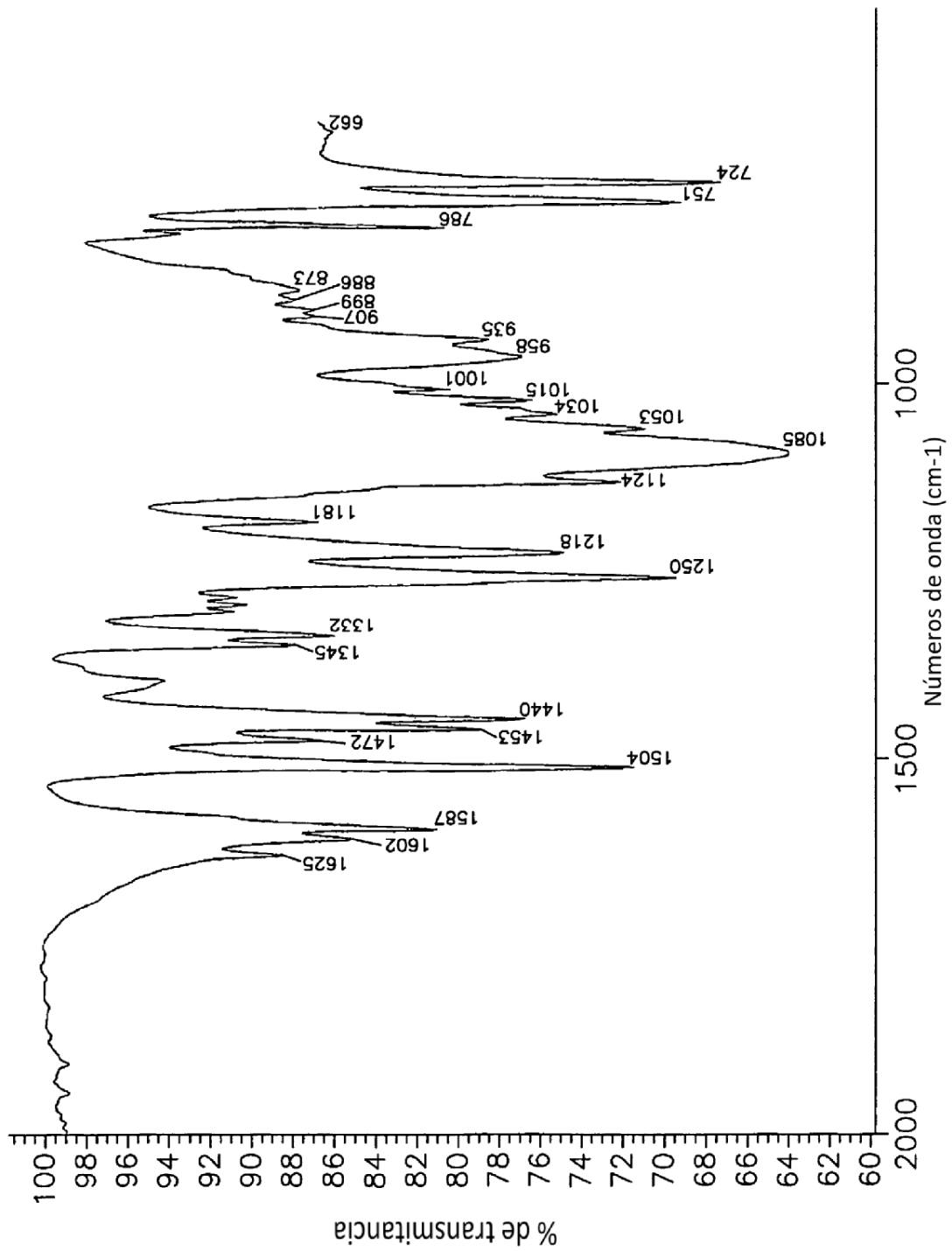
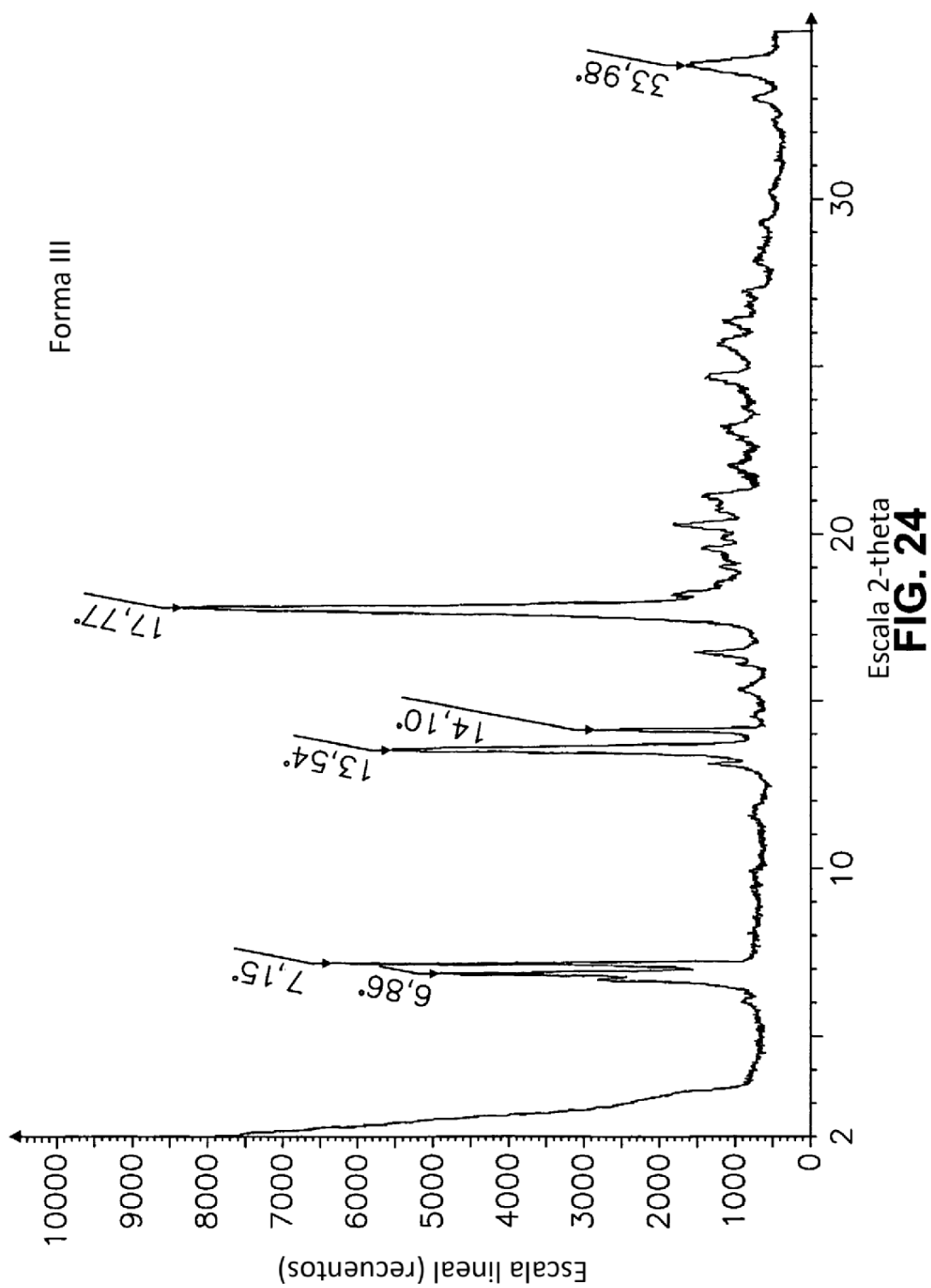
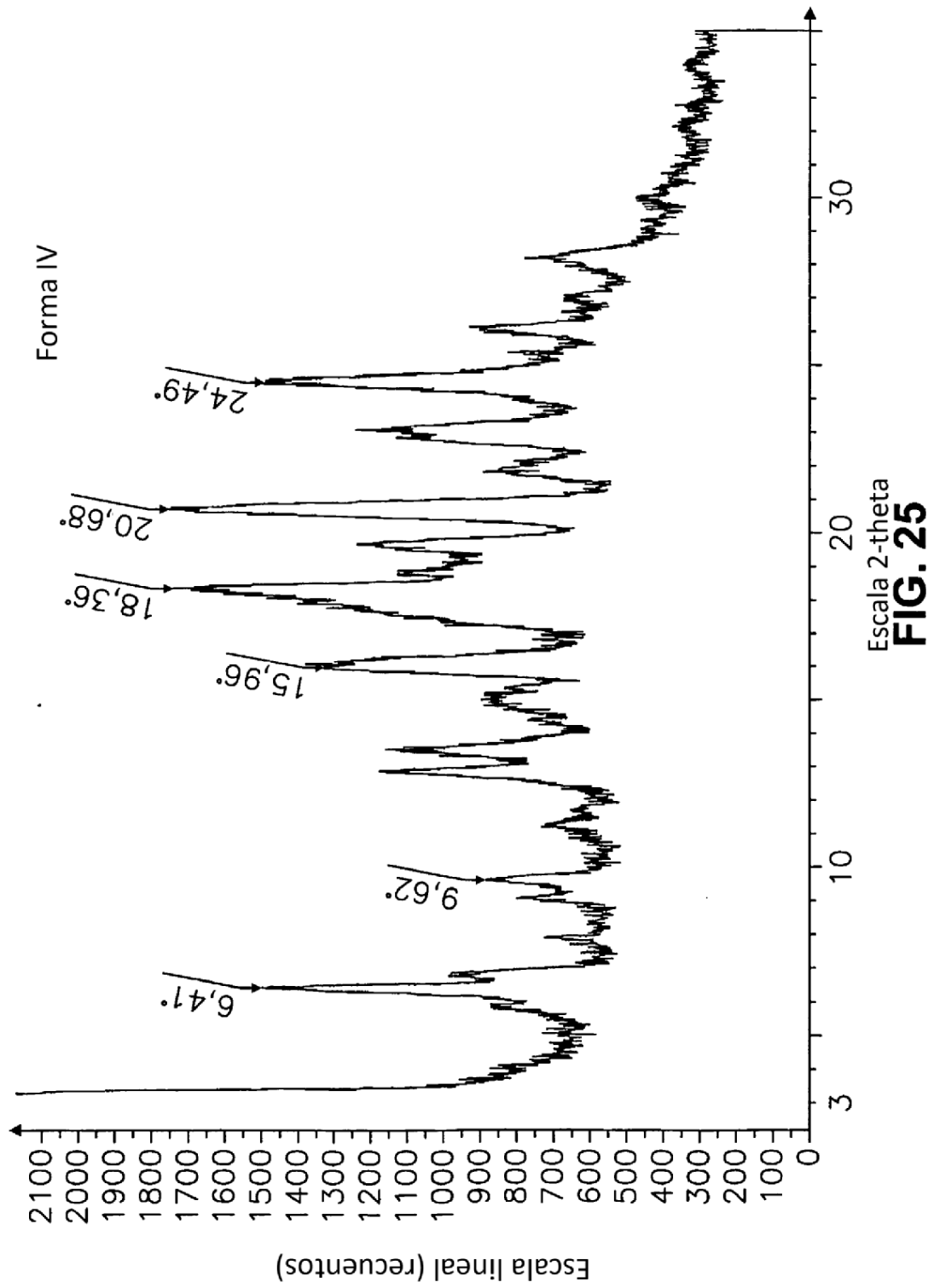
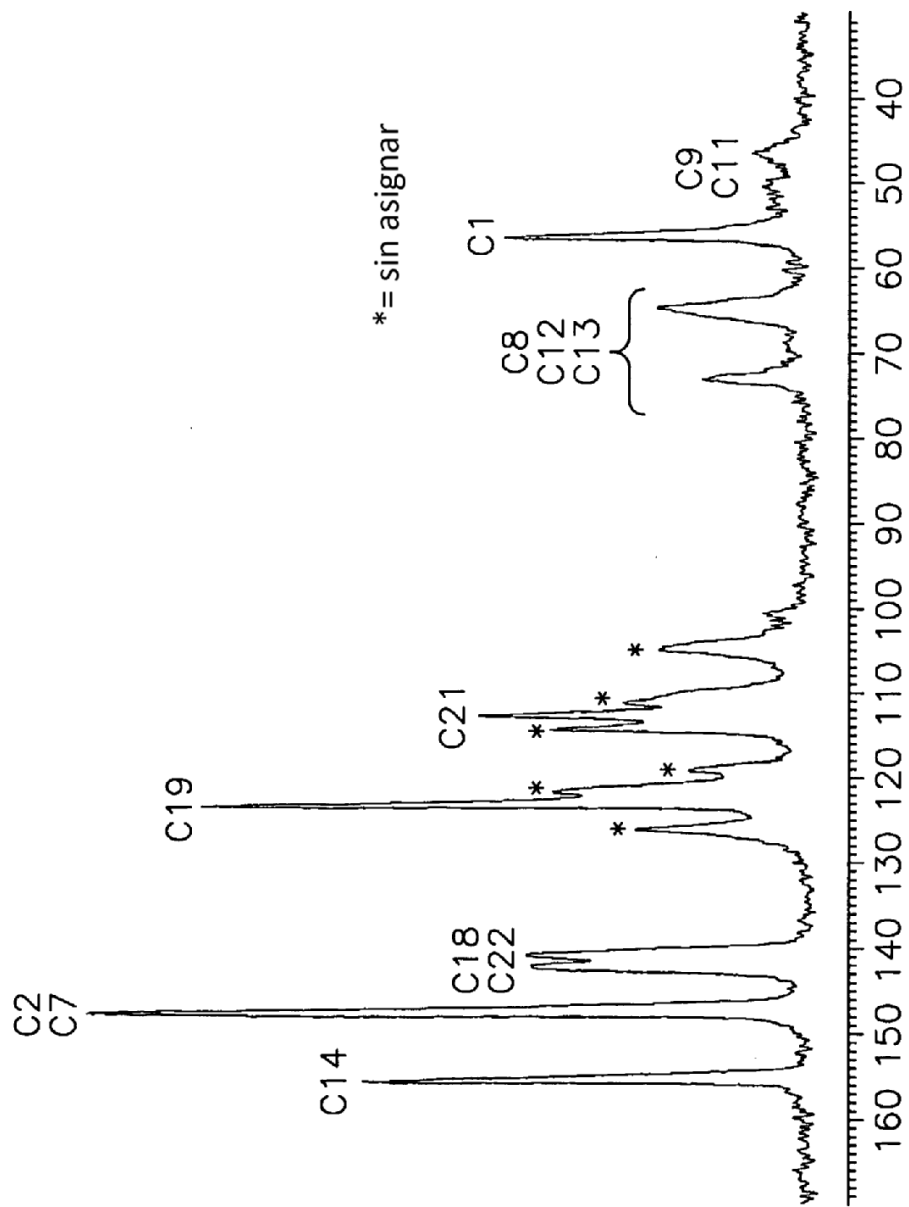


FIG. 23





Espectro de ^{13}C de CP-TOSS de fosfato de carvedilol



Desplazamiento químico de ^{13}C (ppm de TMS)

FIG. 26

Espectro de P de MAS (con desacoplamiento
de ^1H) de fosfato de carvedilol

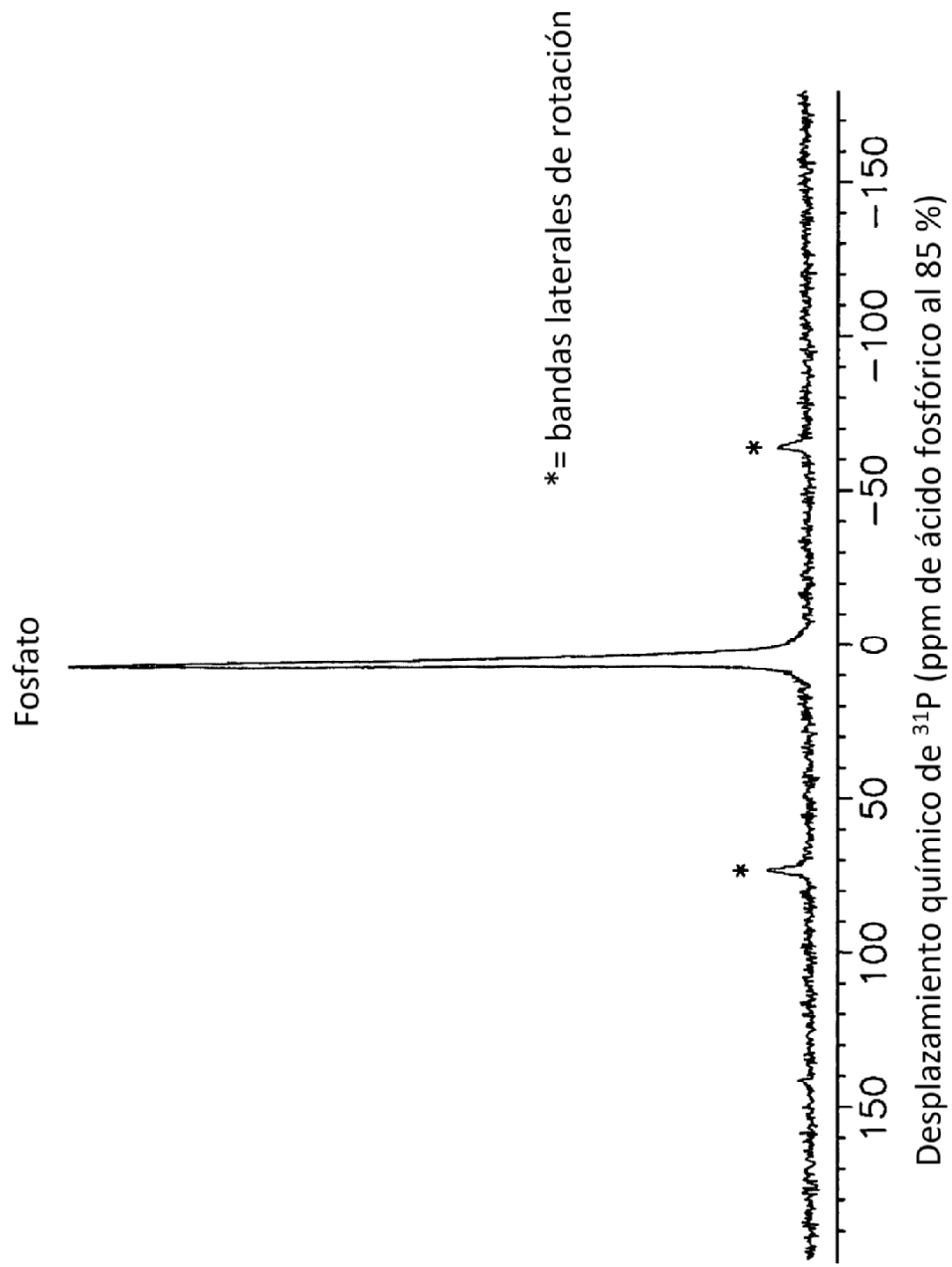
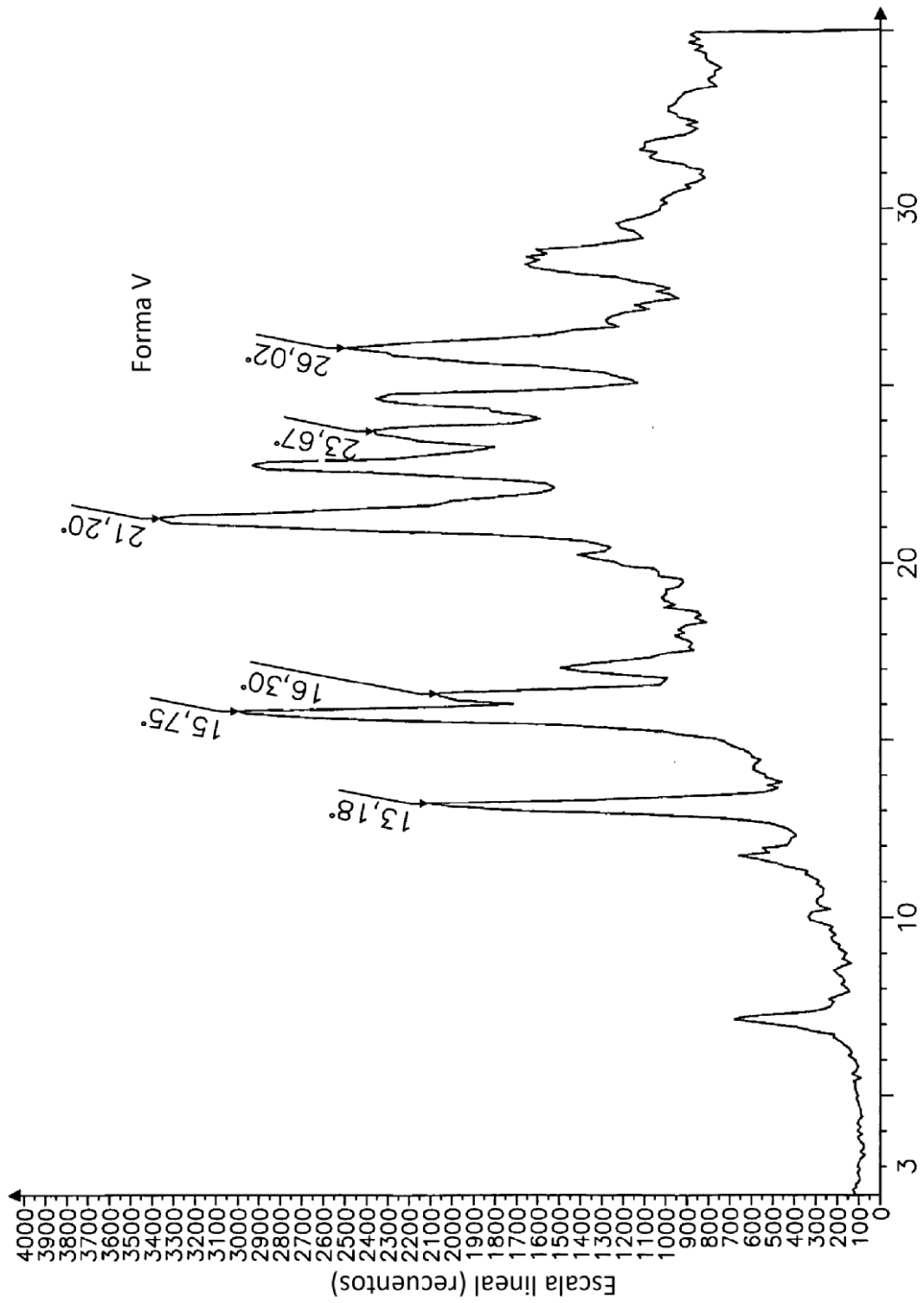


FIG. 27



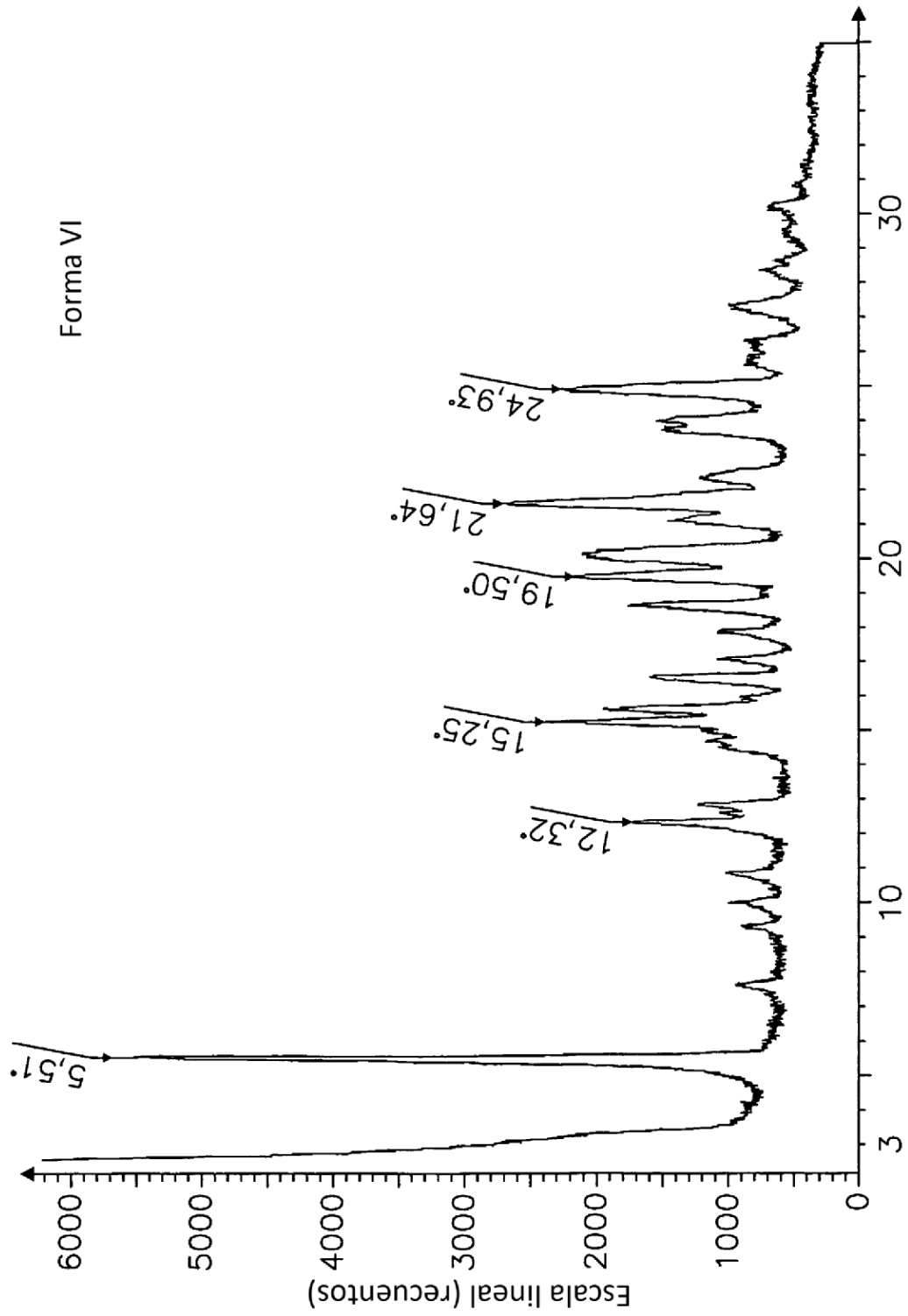
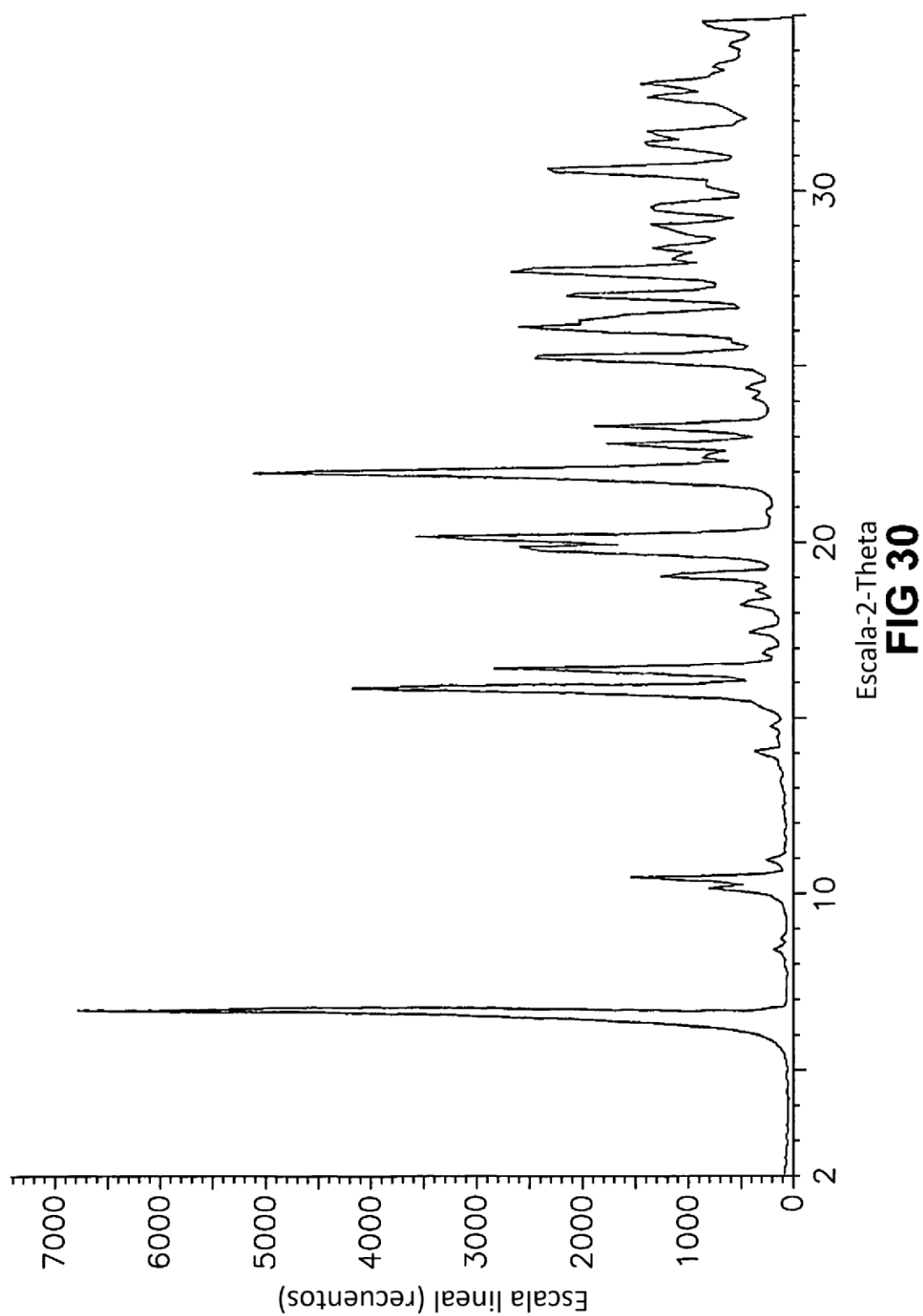
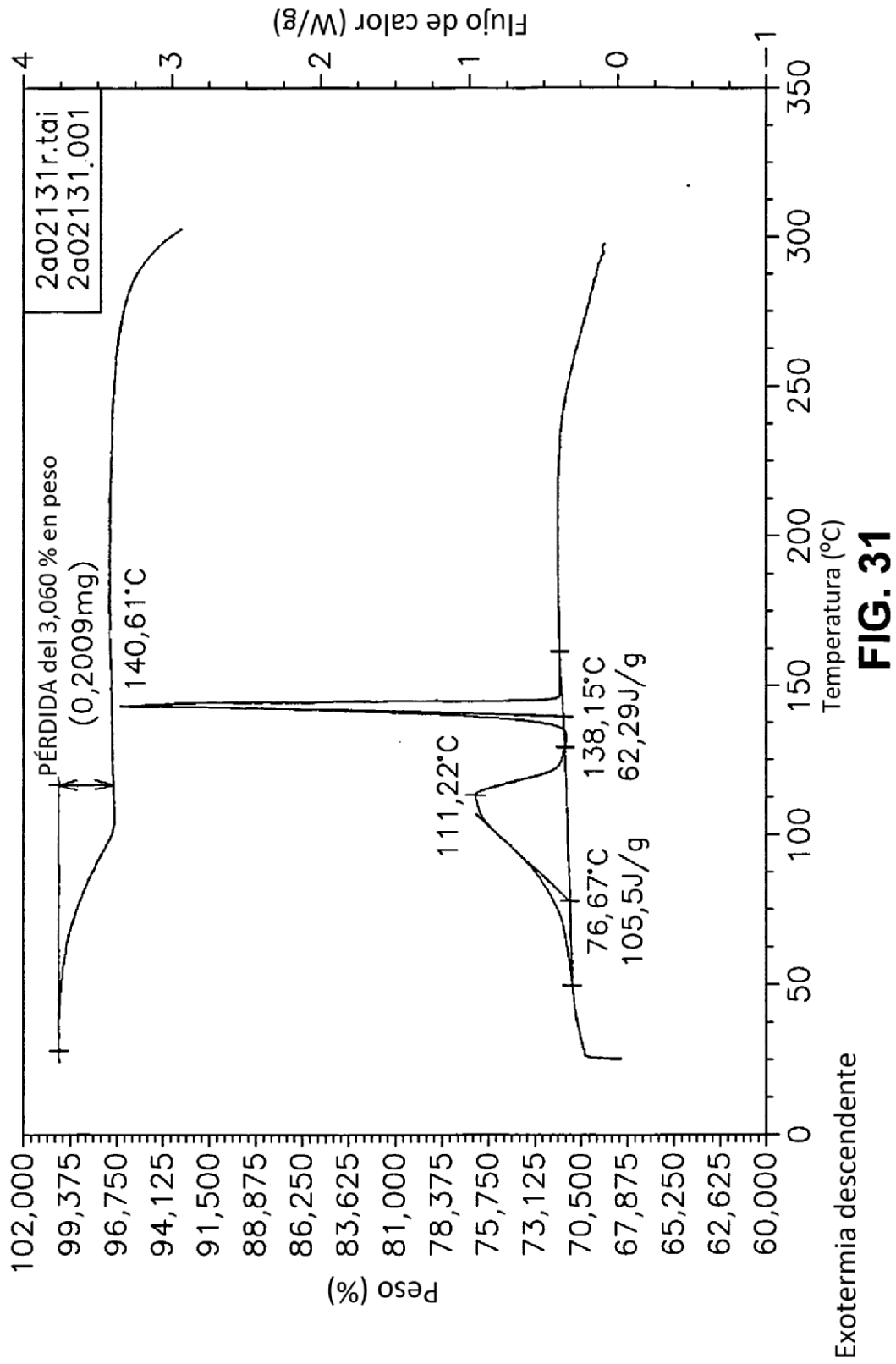


FIG. 29





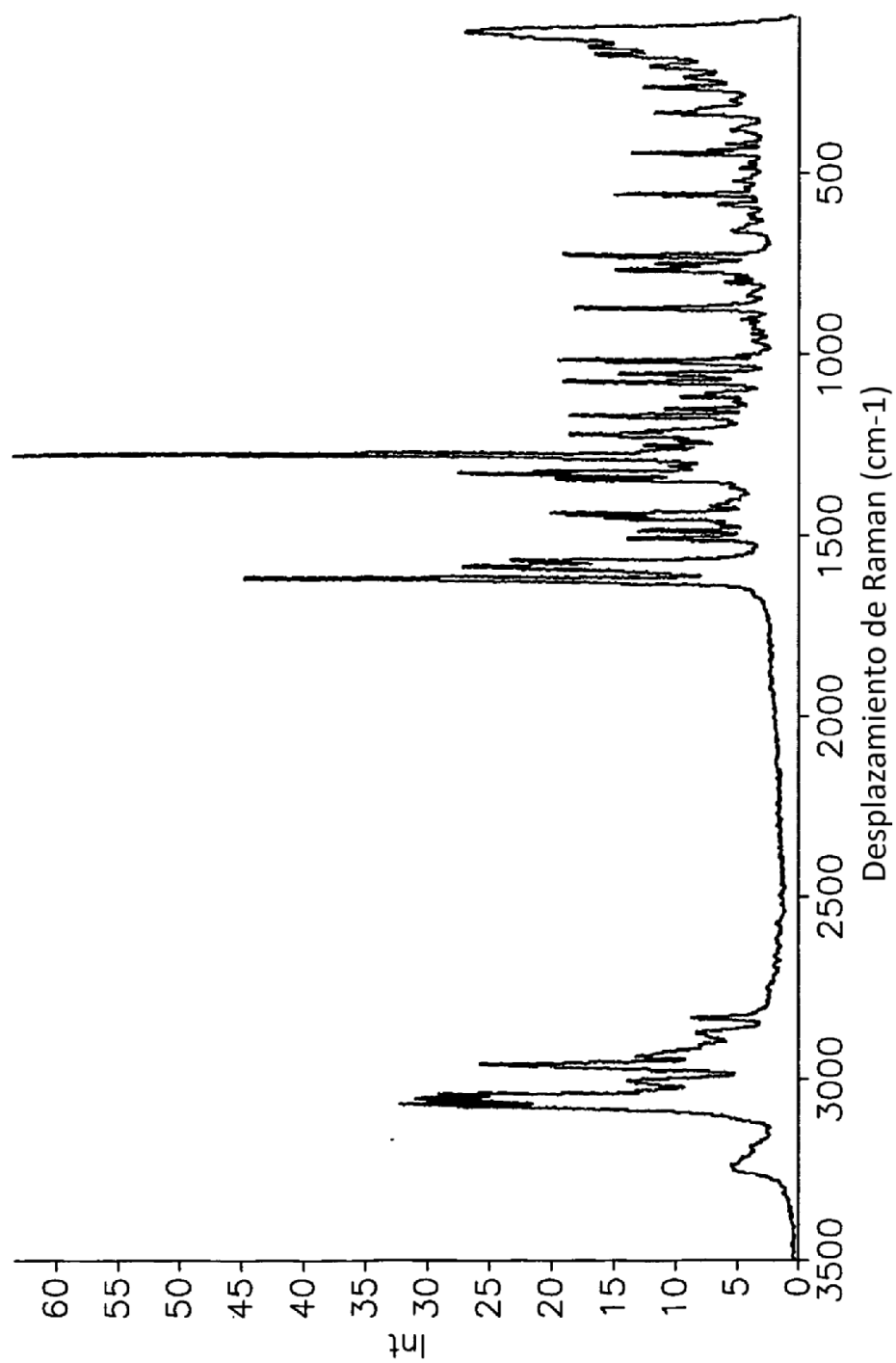


FIG. 32

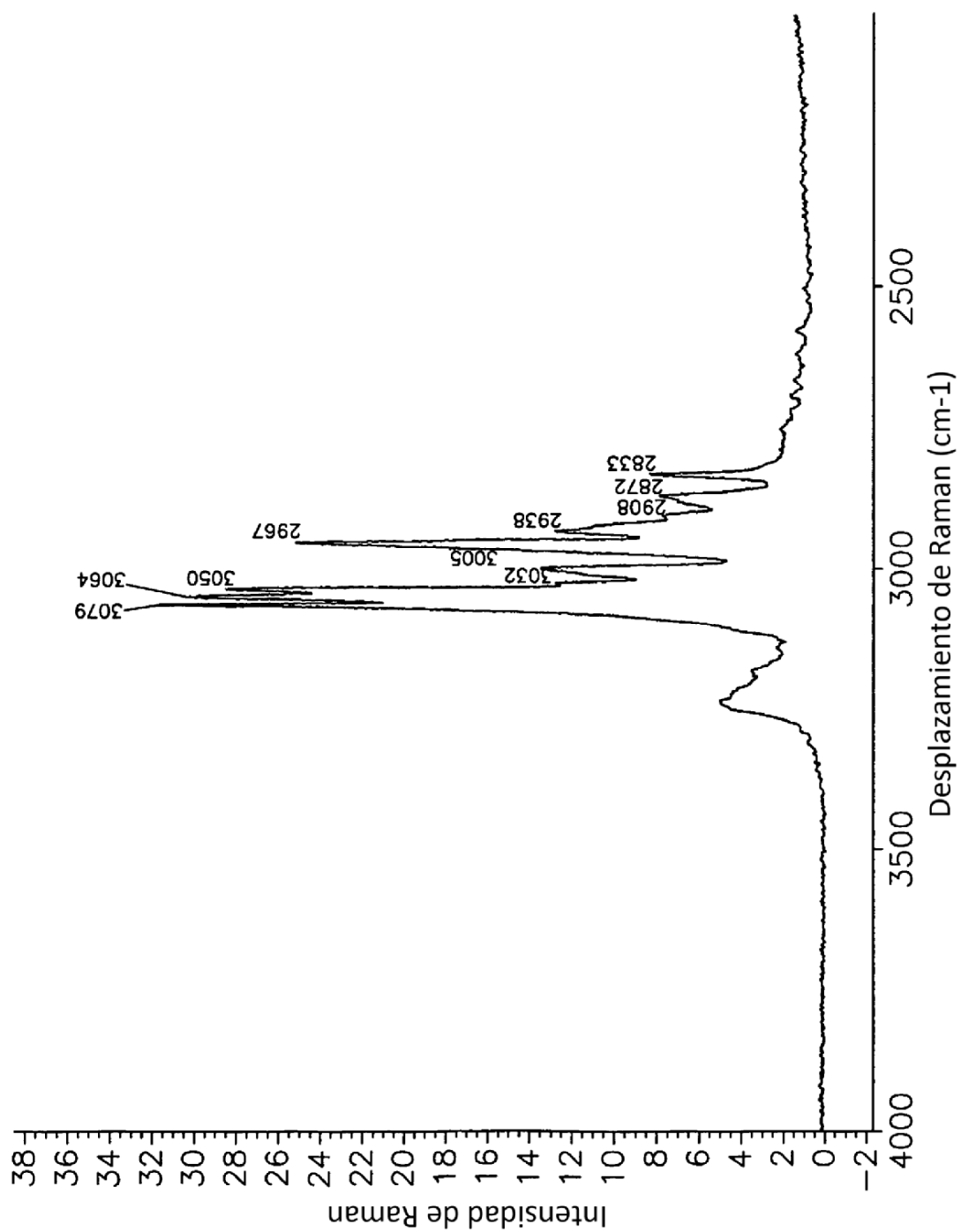
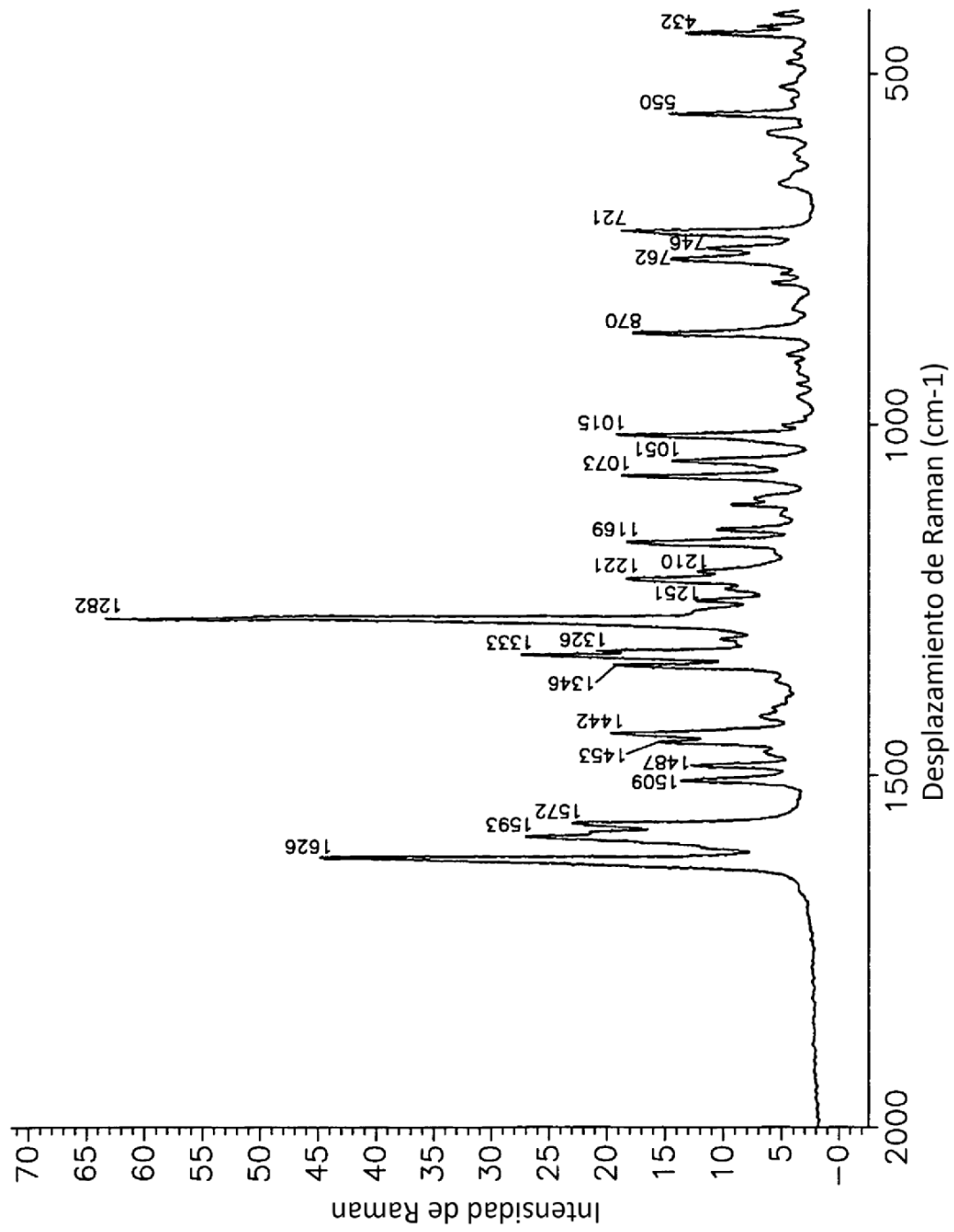


FIG. 33



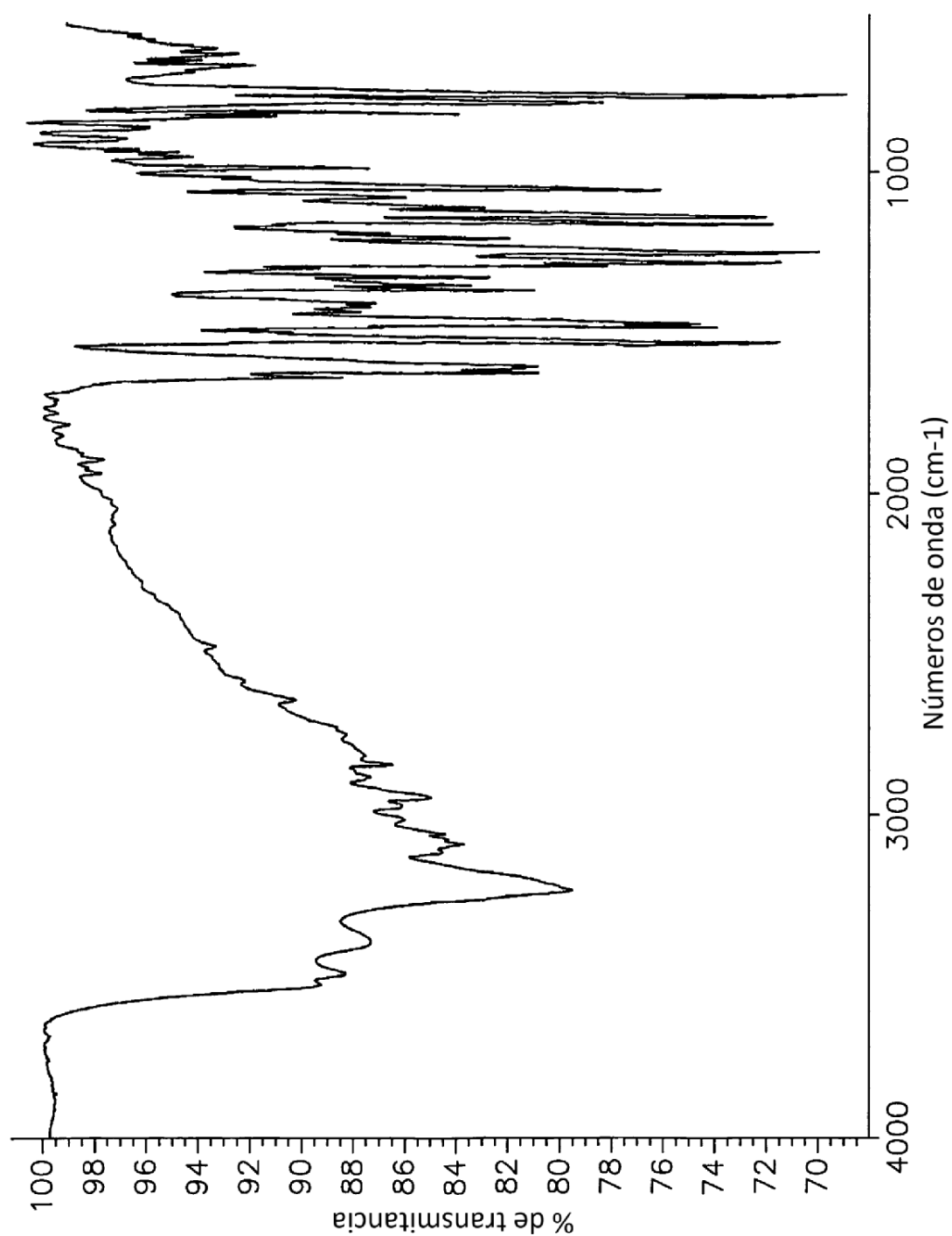
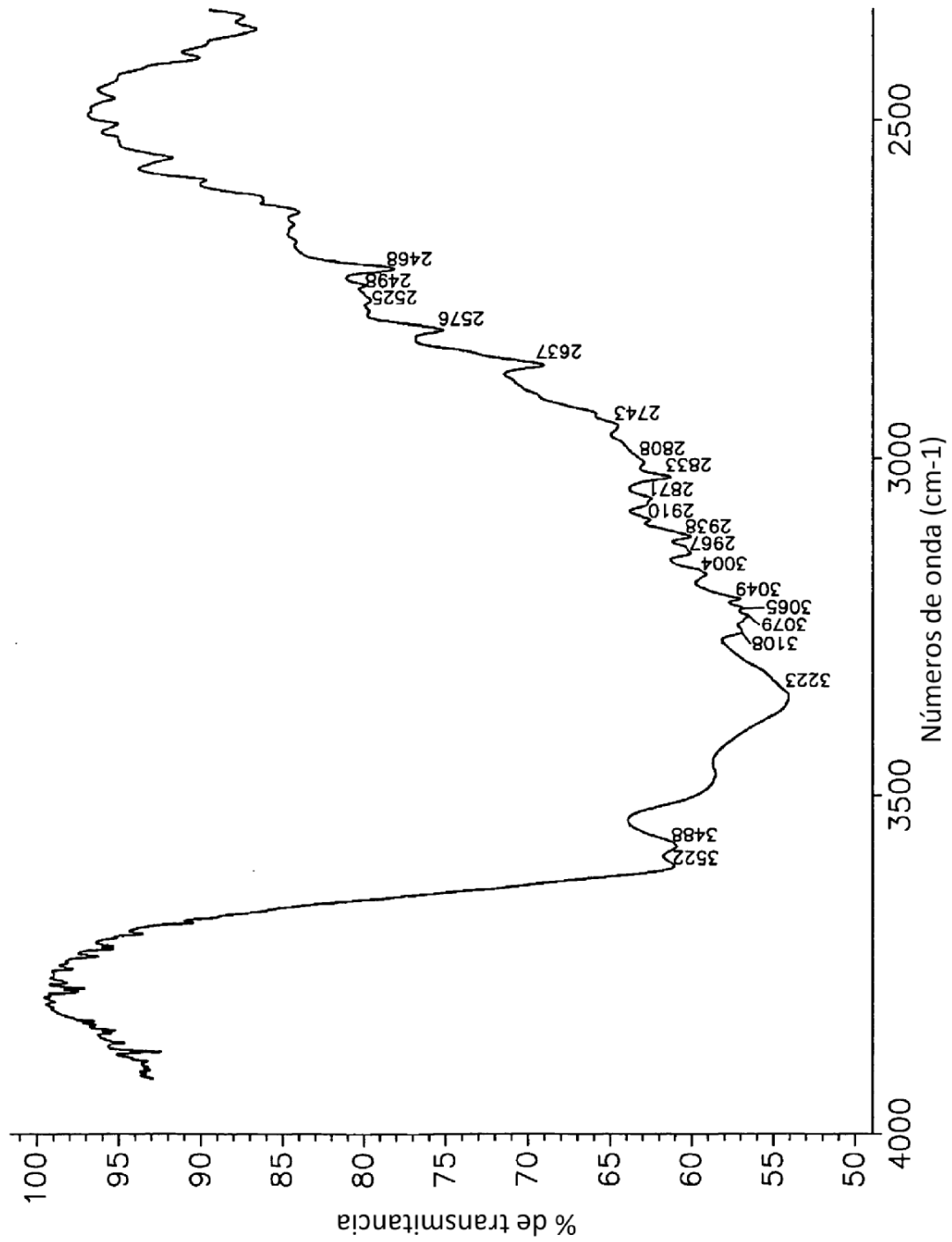
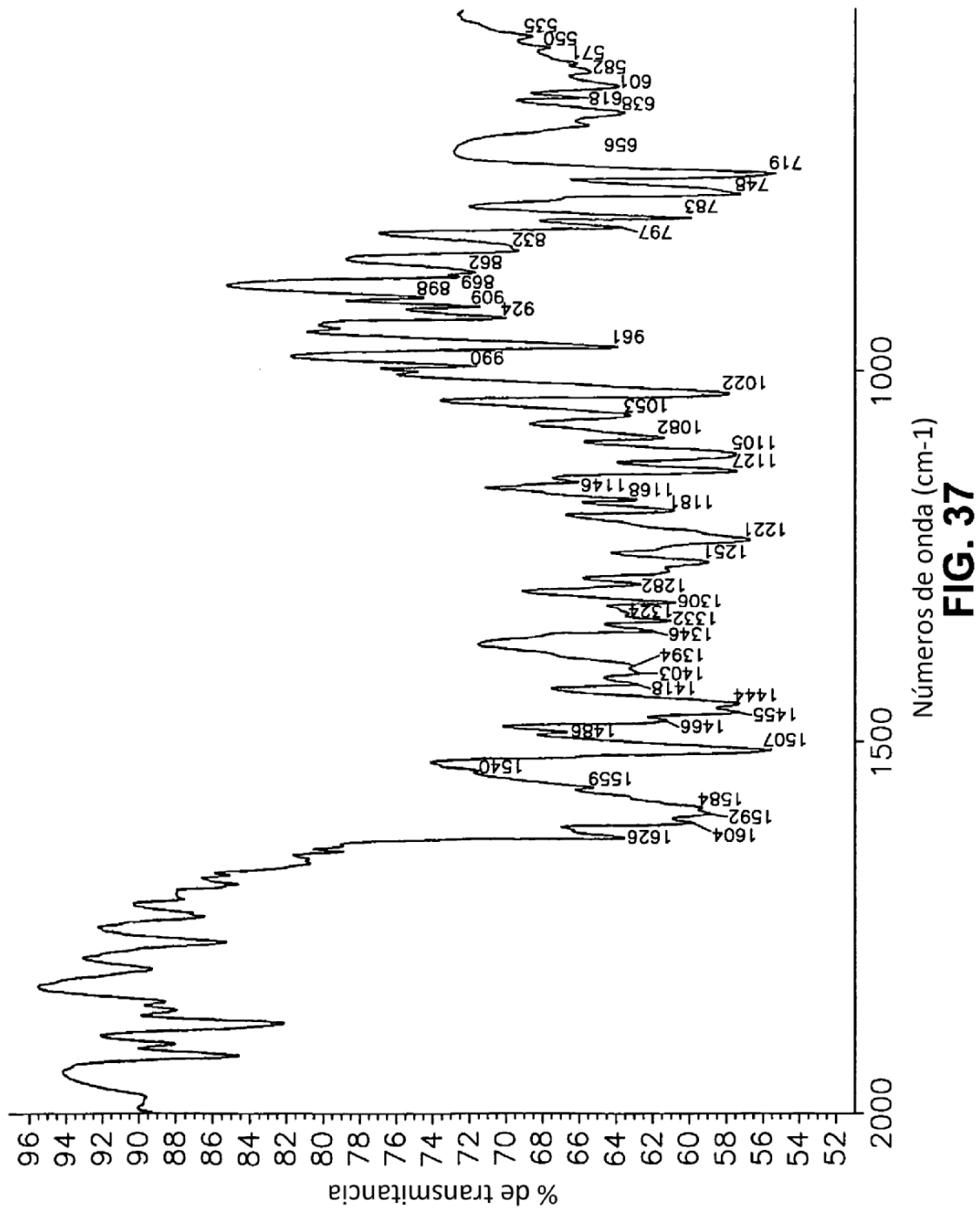


FIG. 35





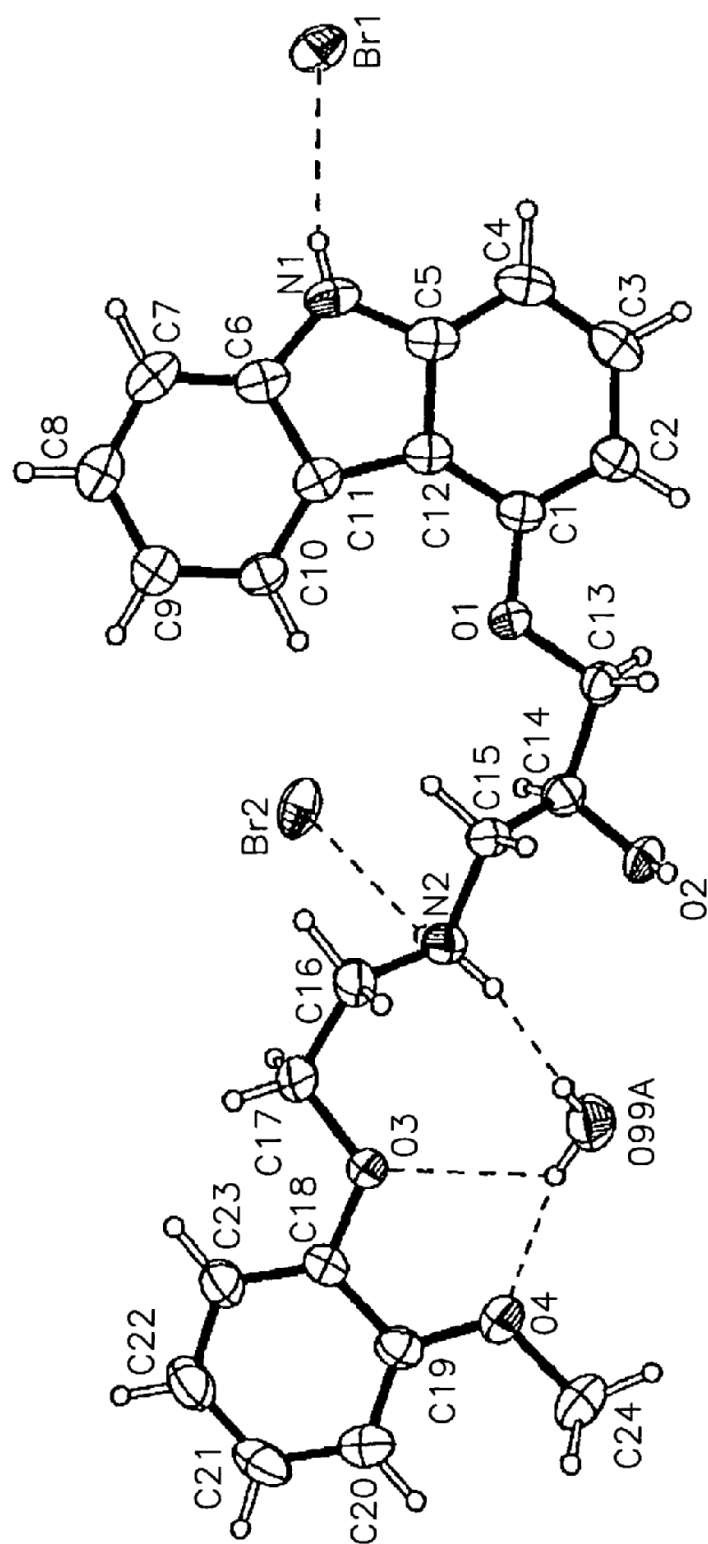


FIG. 38

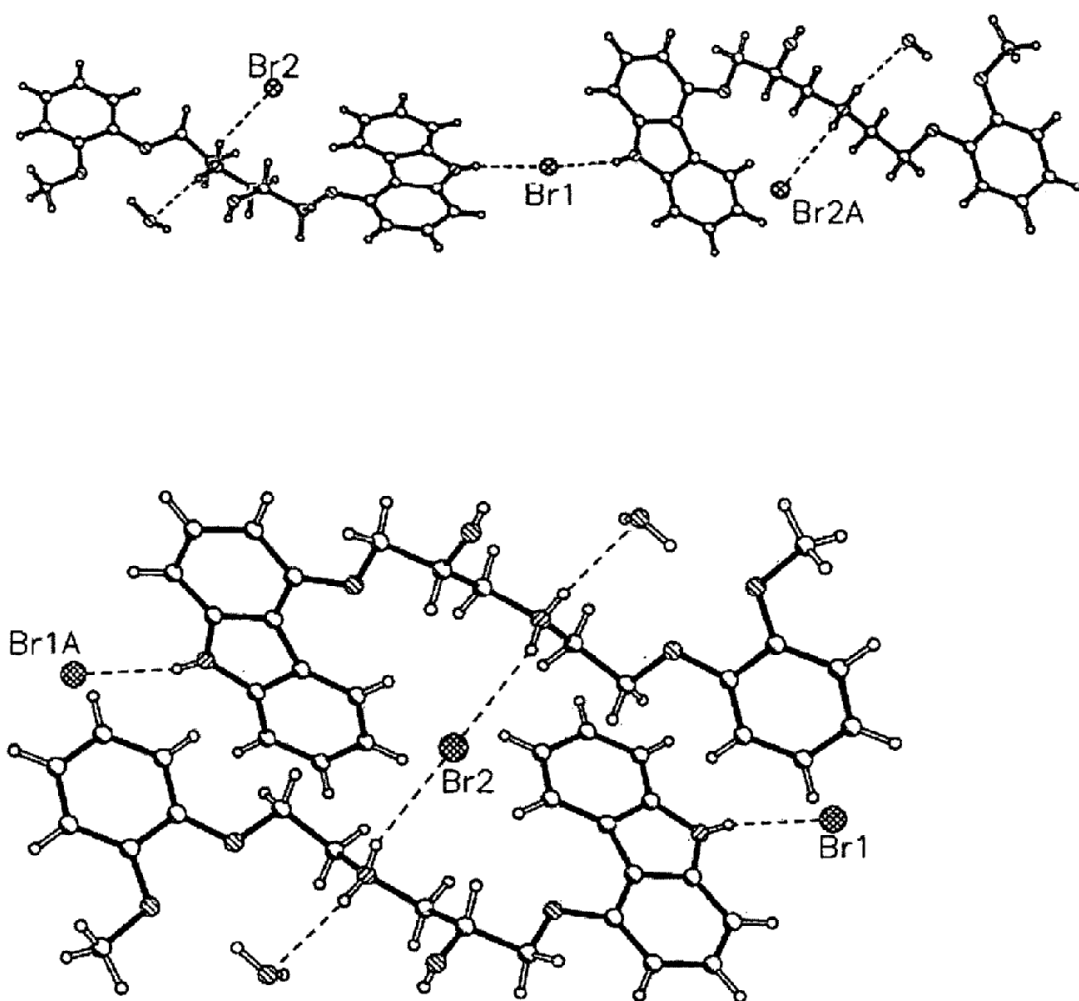


Figura 39

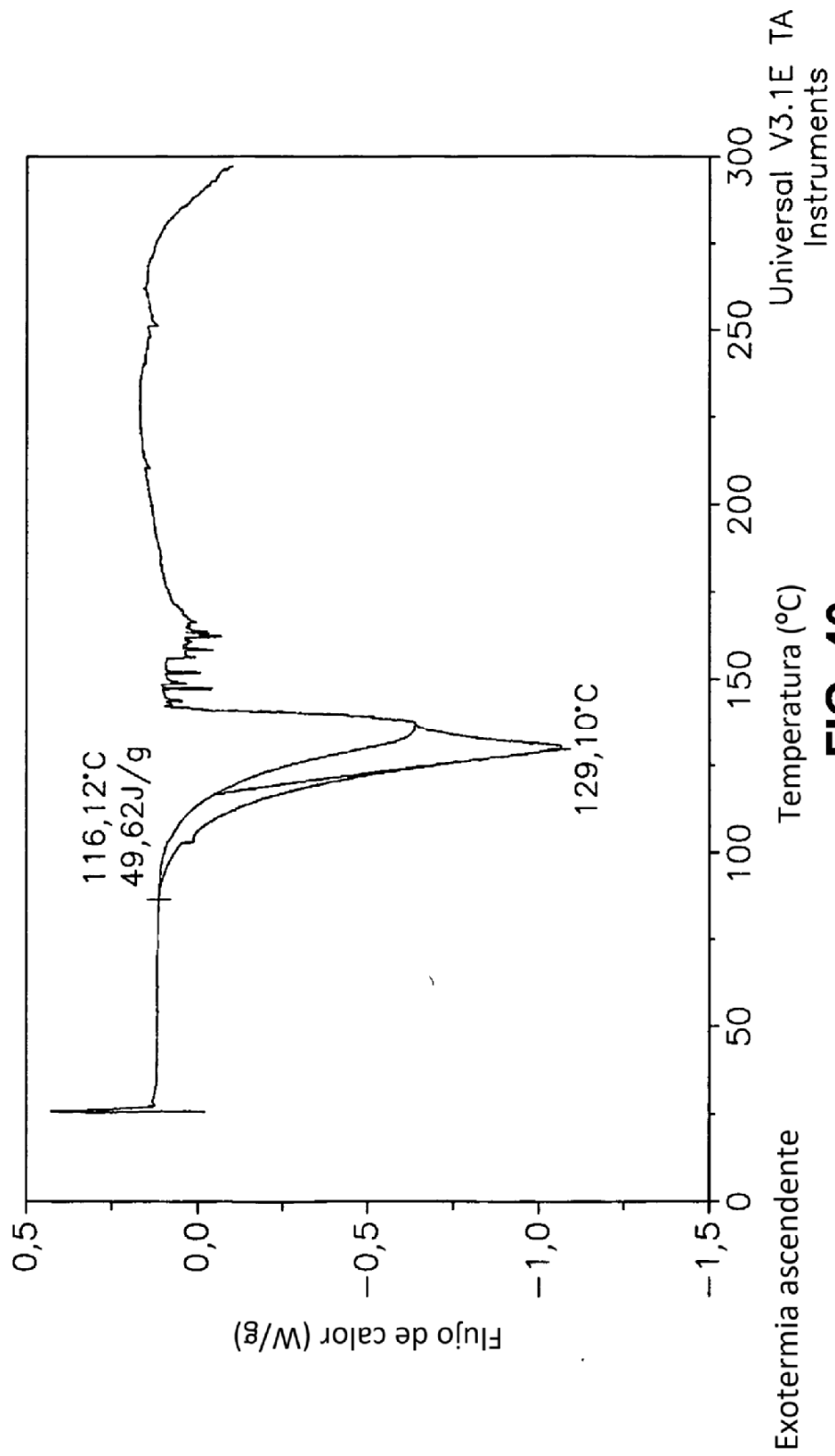


FIG. 40

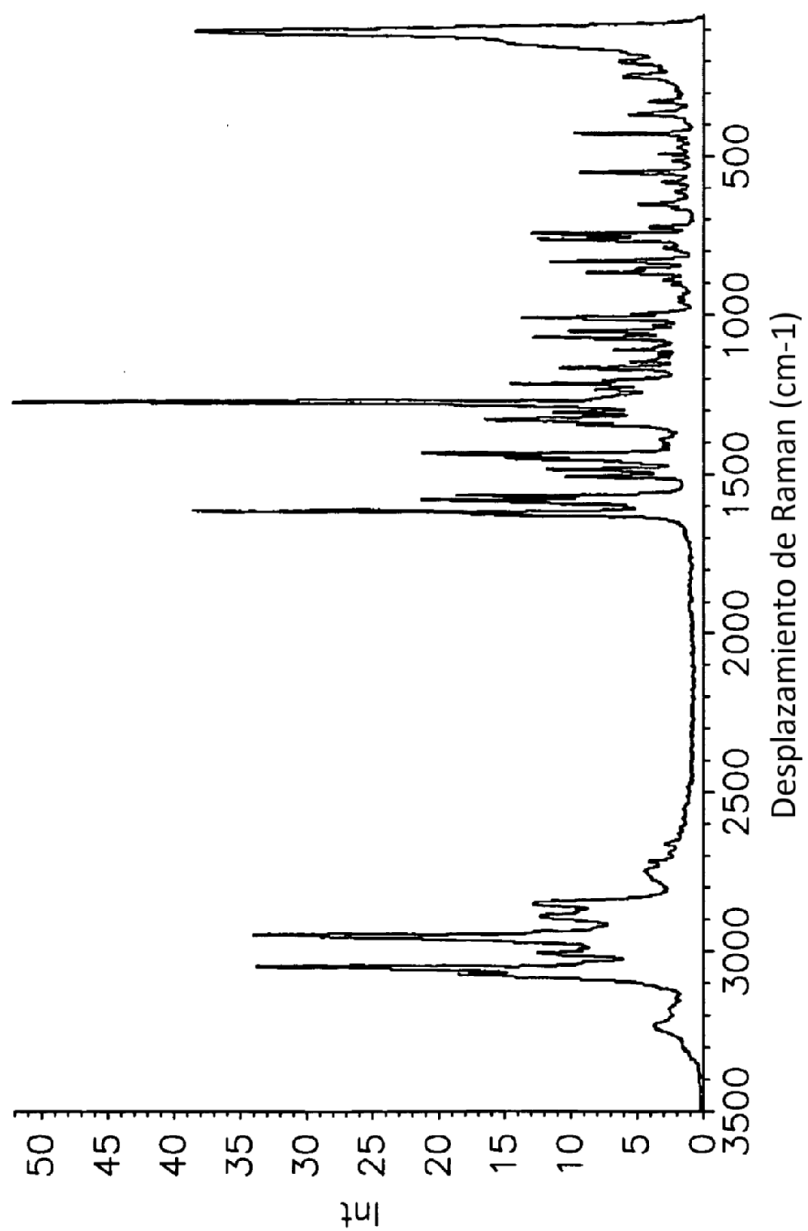
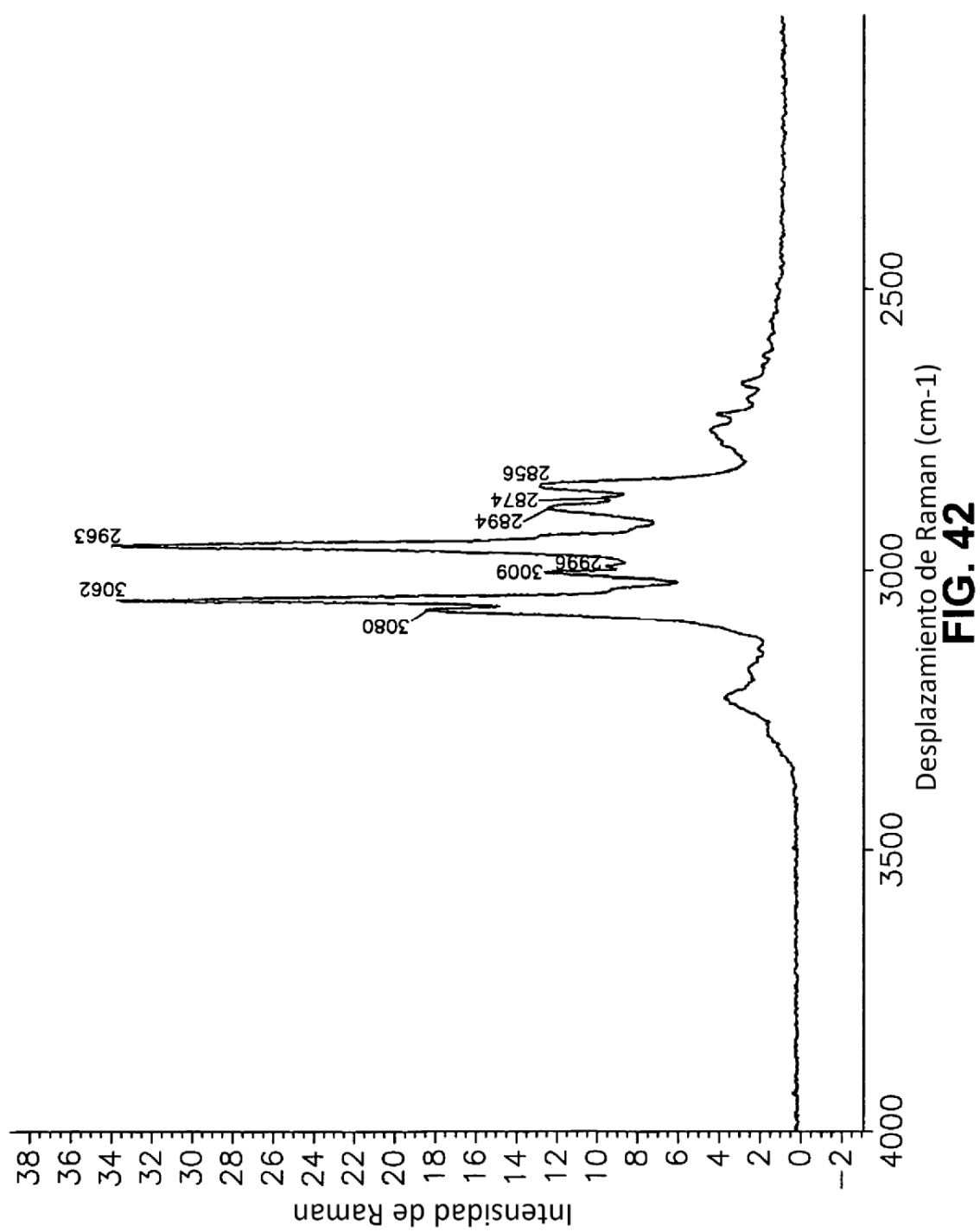


FIG. 41



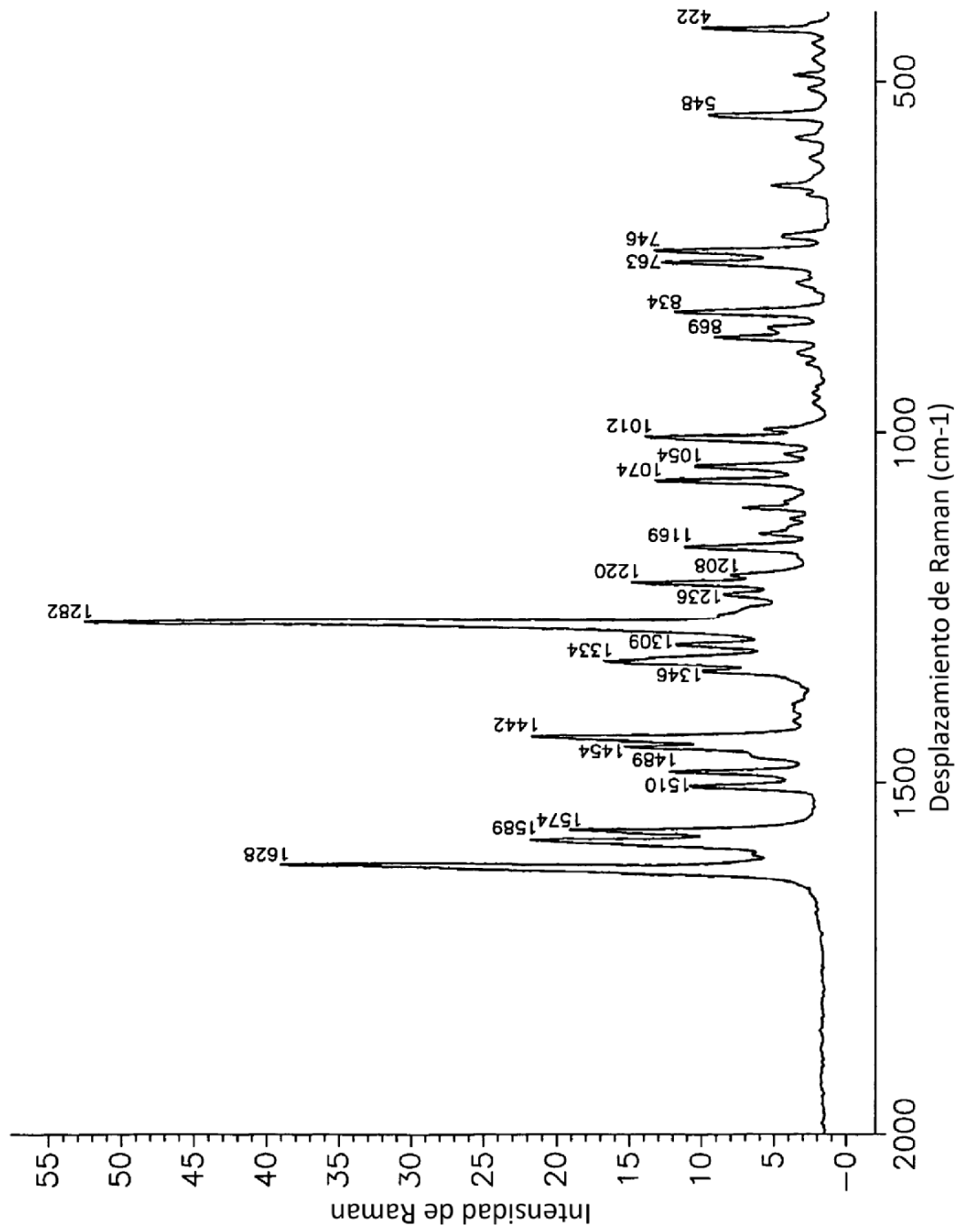


FIG. 43

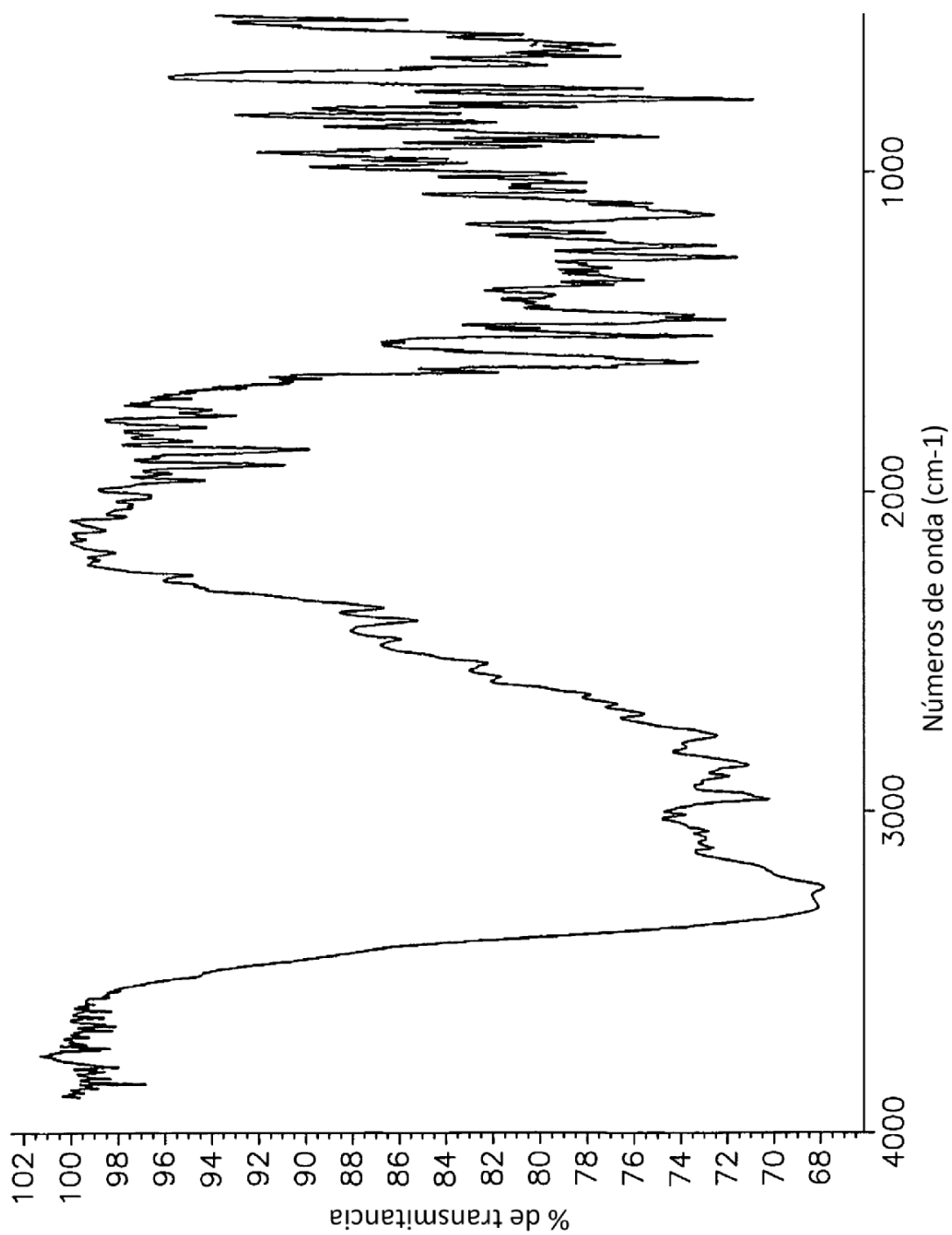


FIG. 44

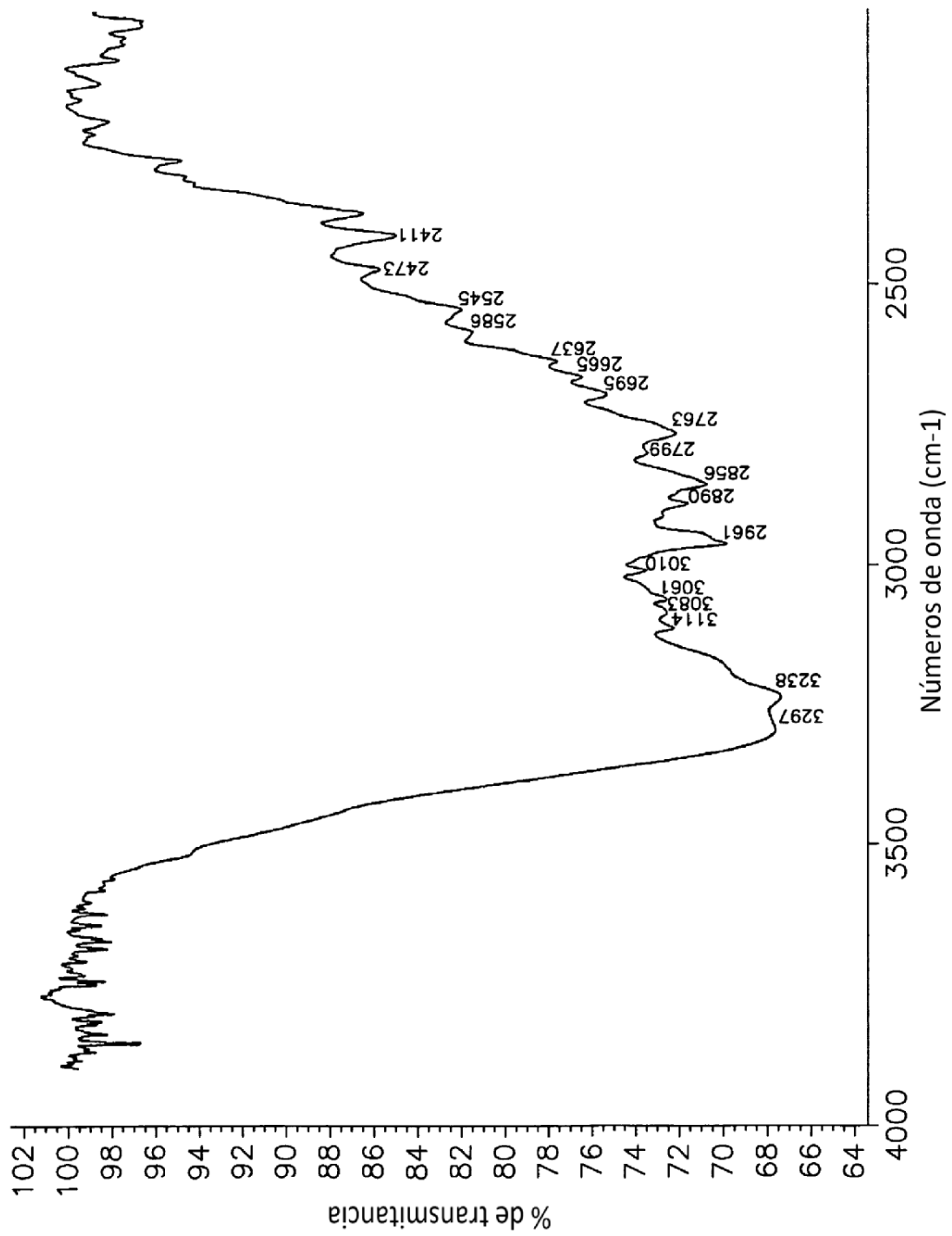


FIG. 45

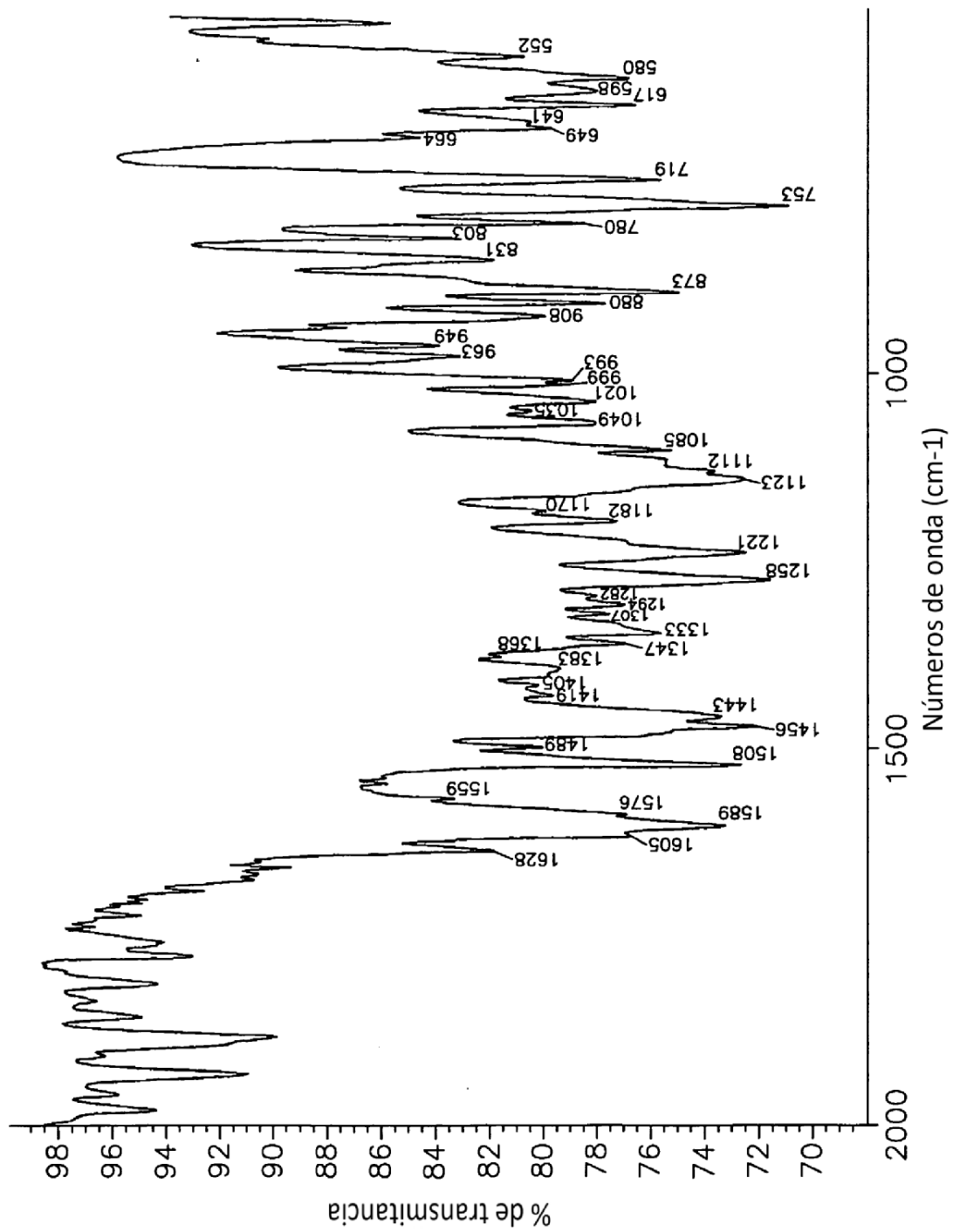


FIG. 46

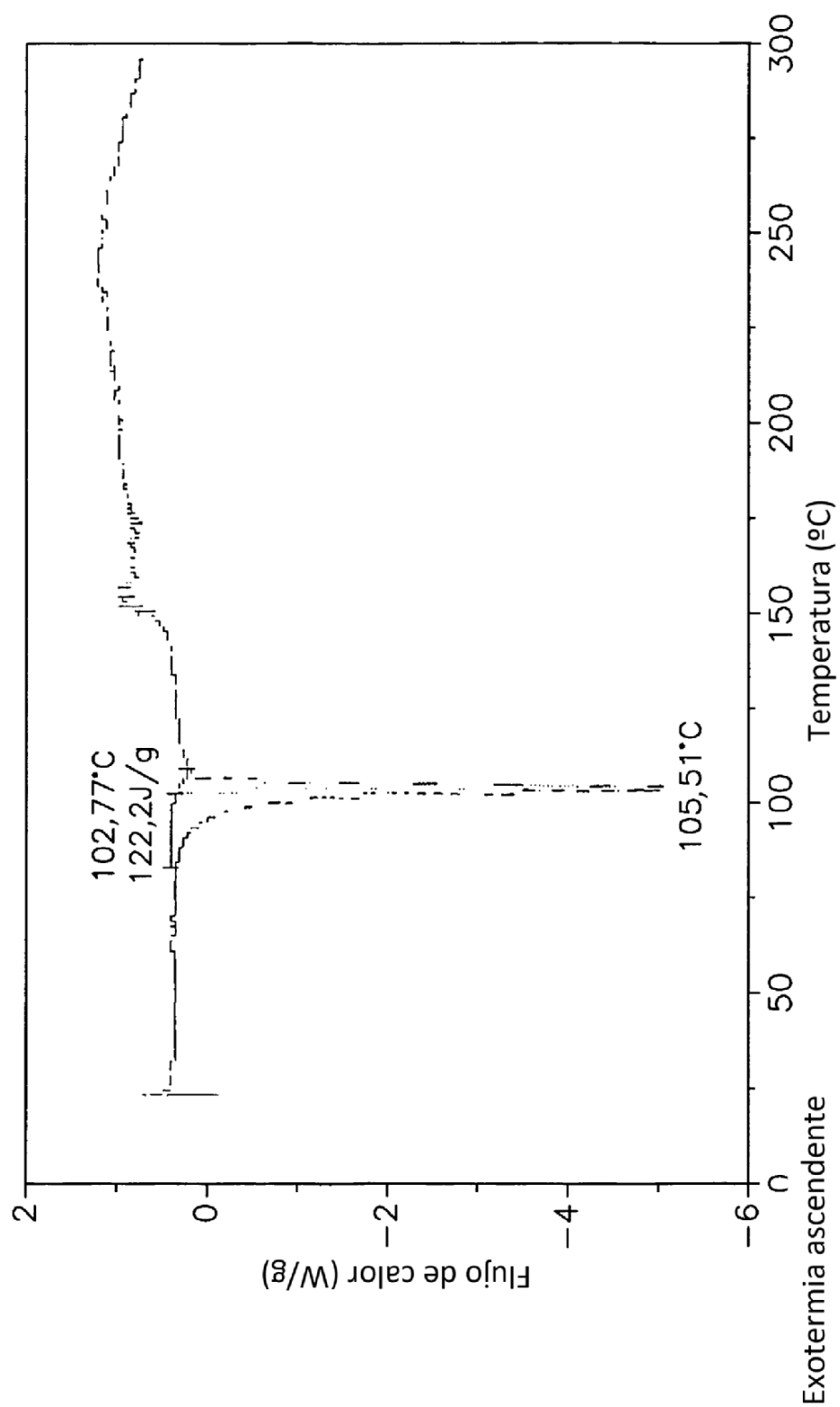


FIG. 47

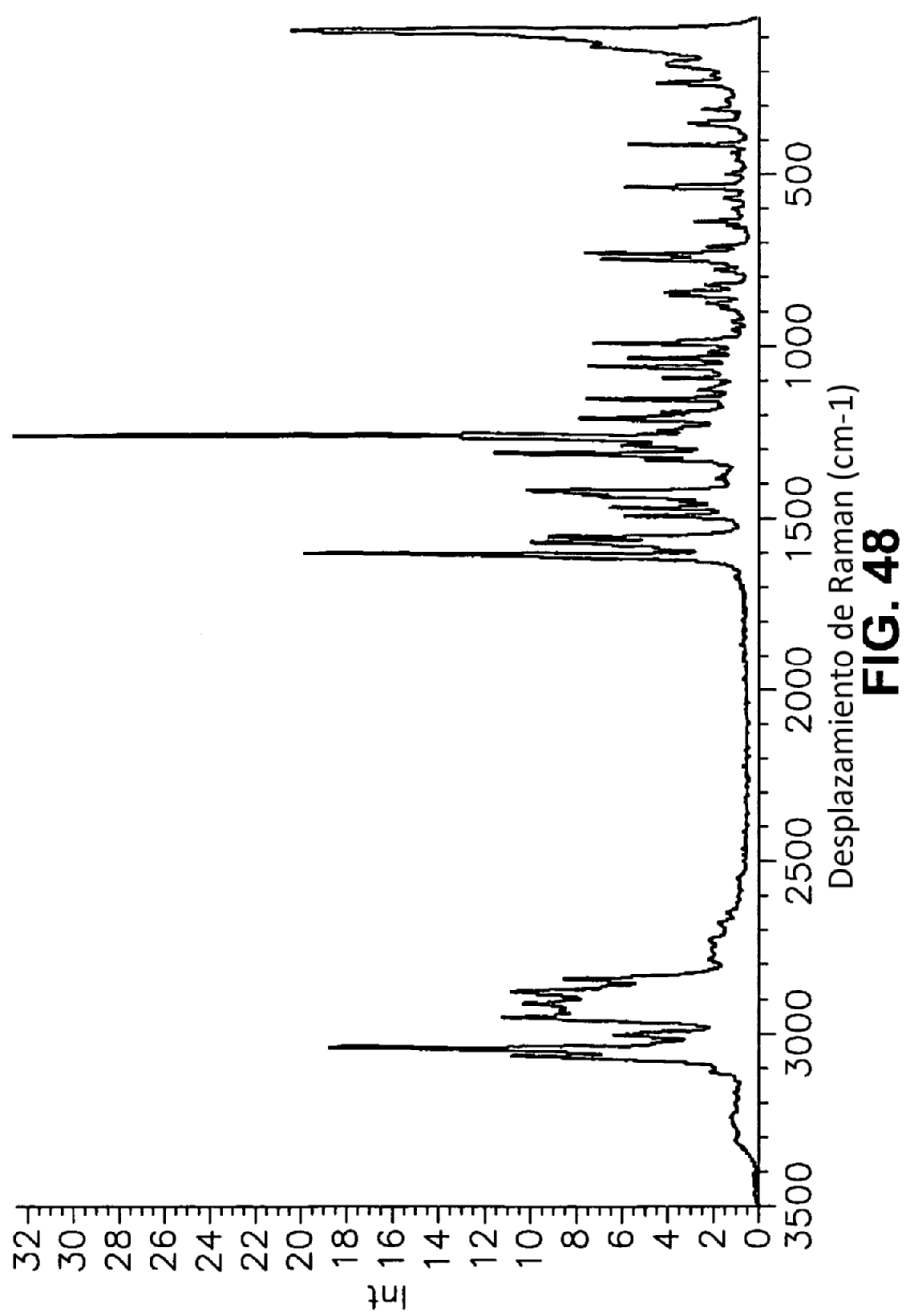


FIG. 48

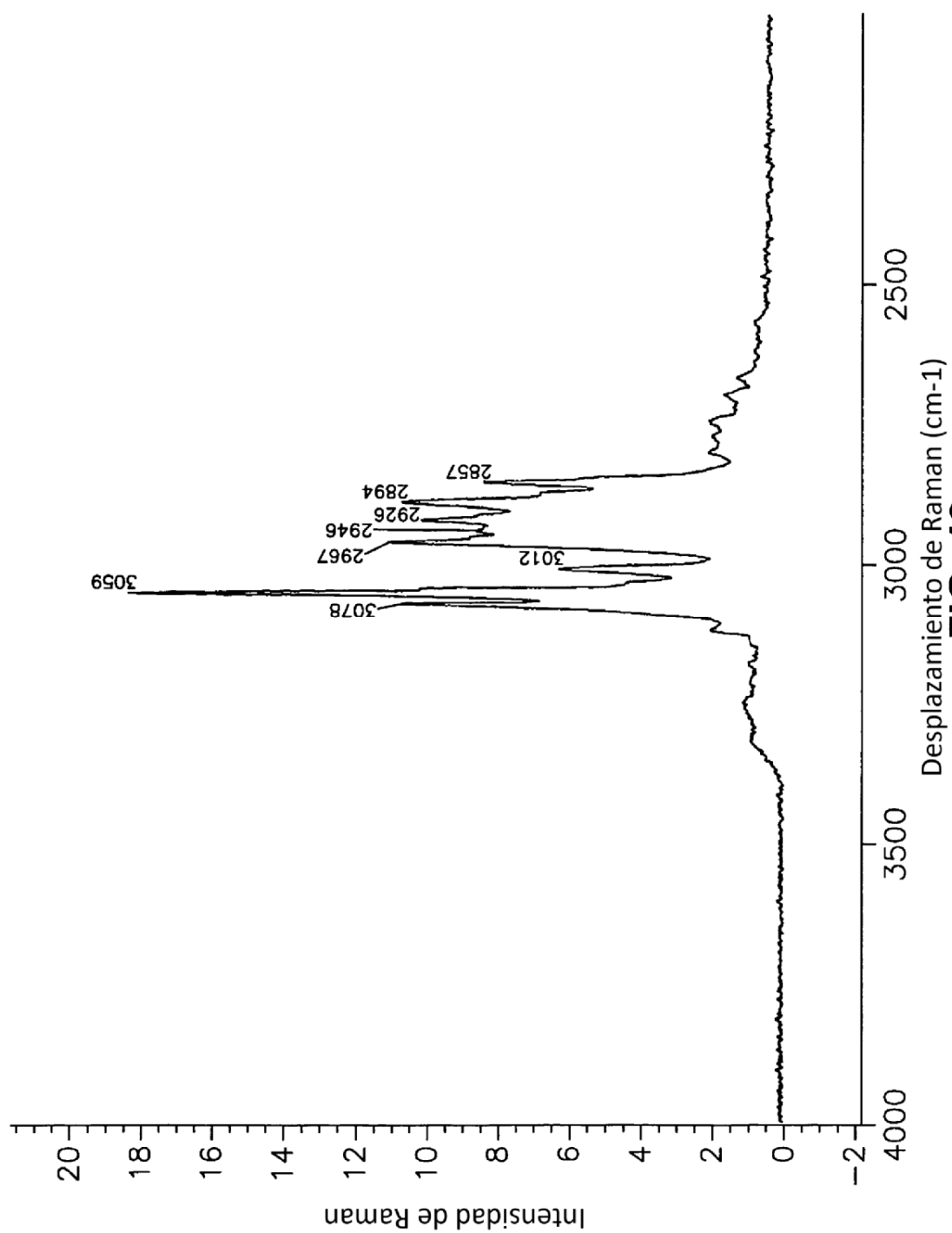
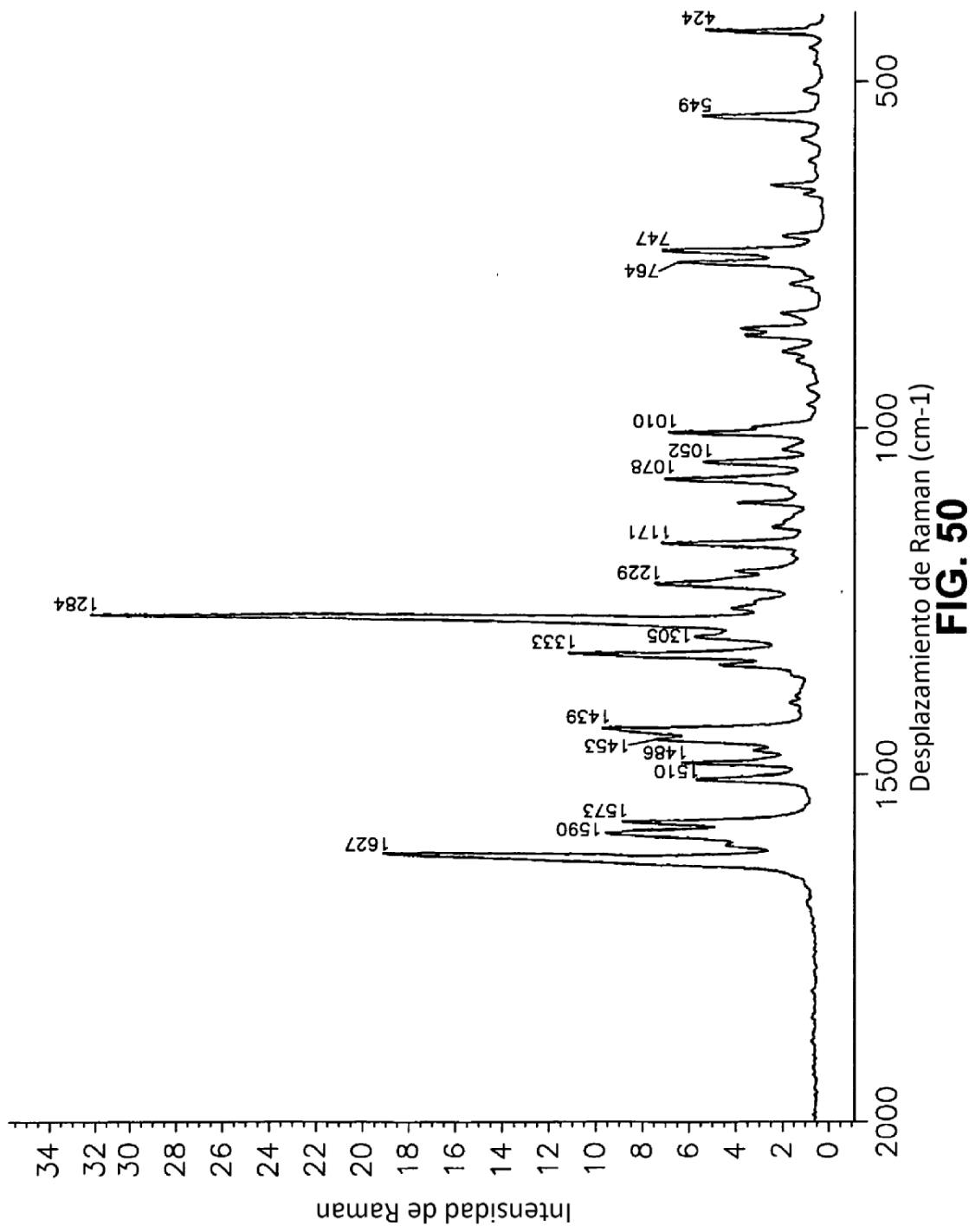


FIG. 49



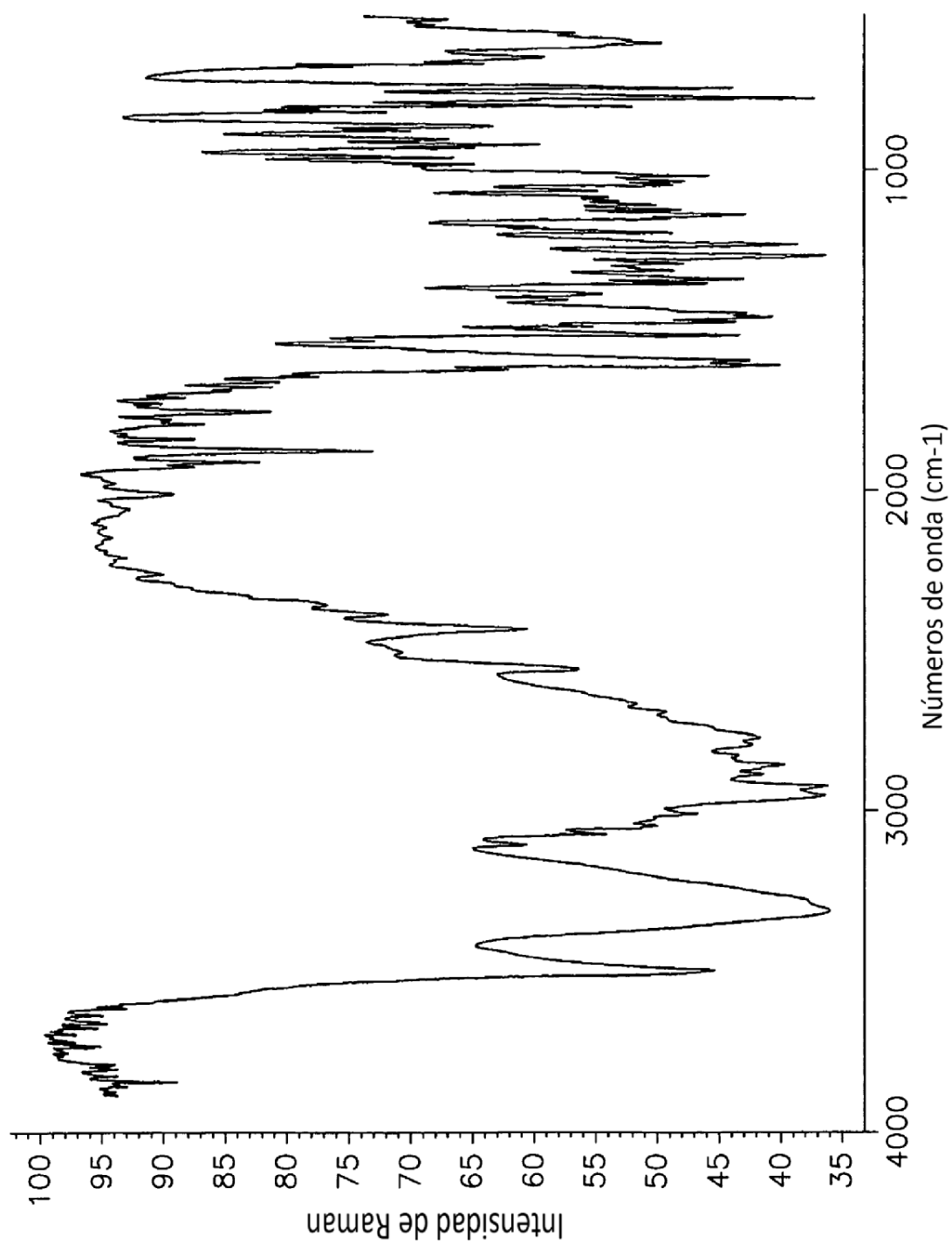


FIG. 51

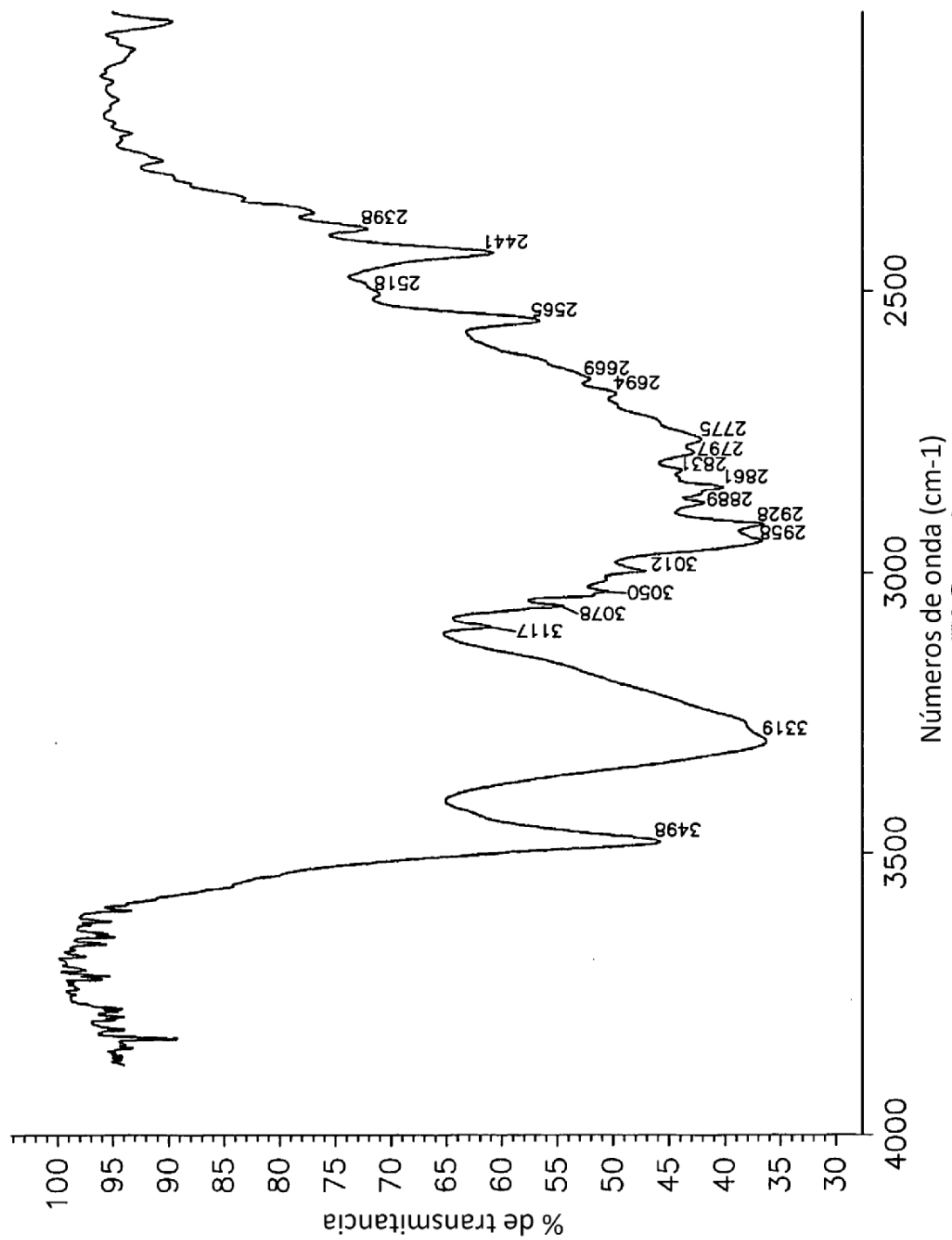
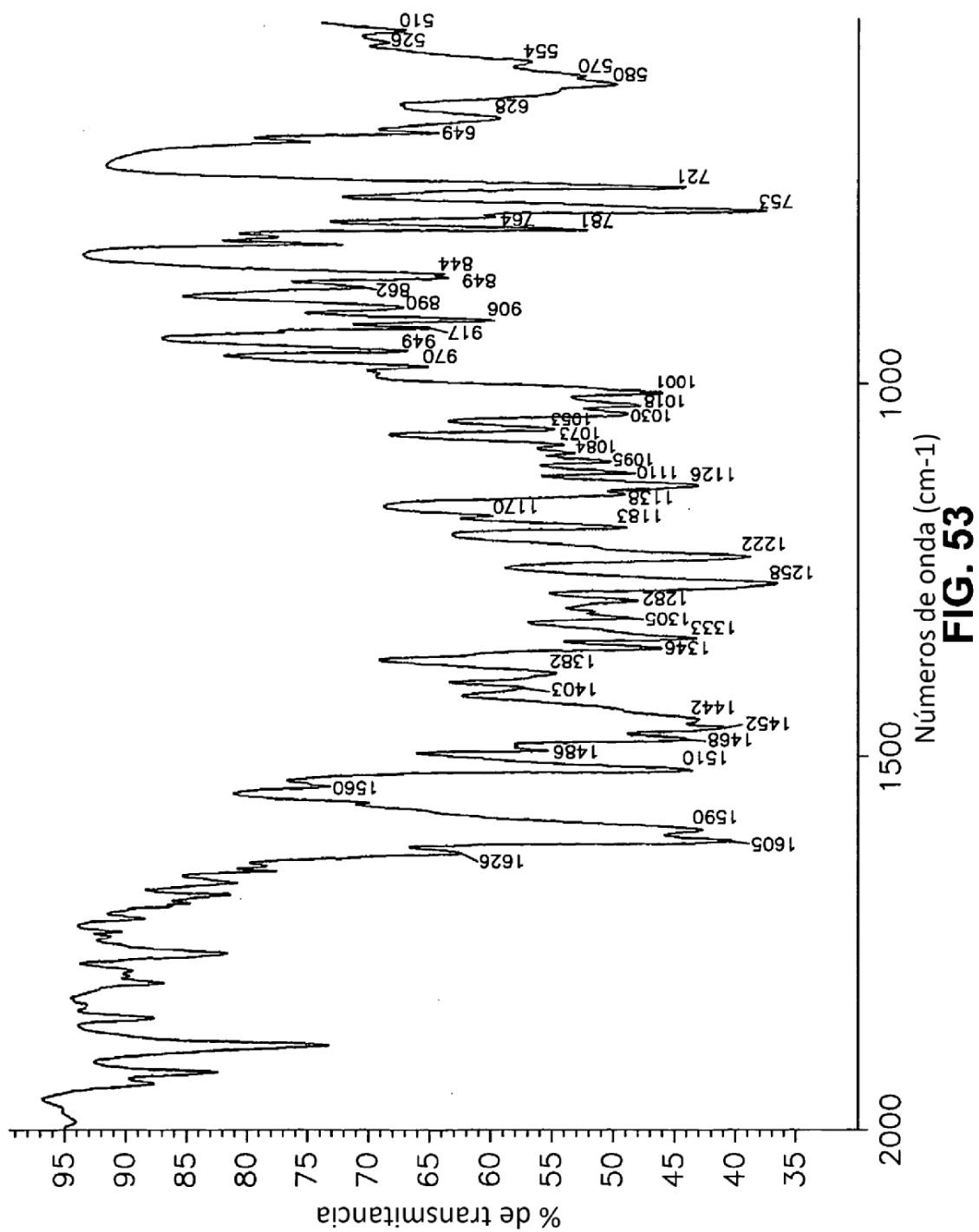
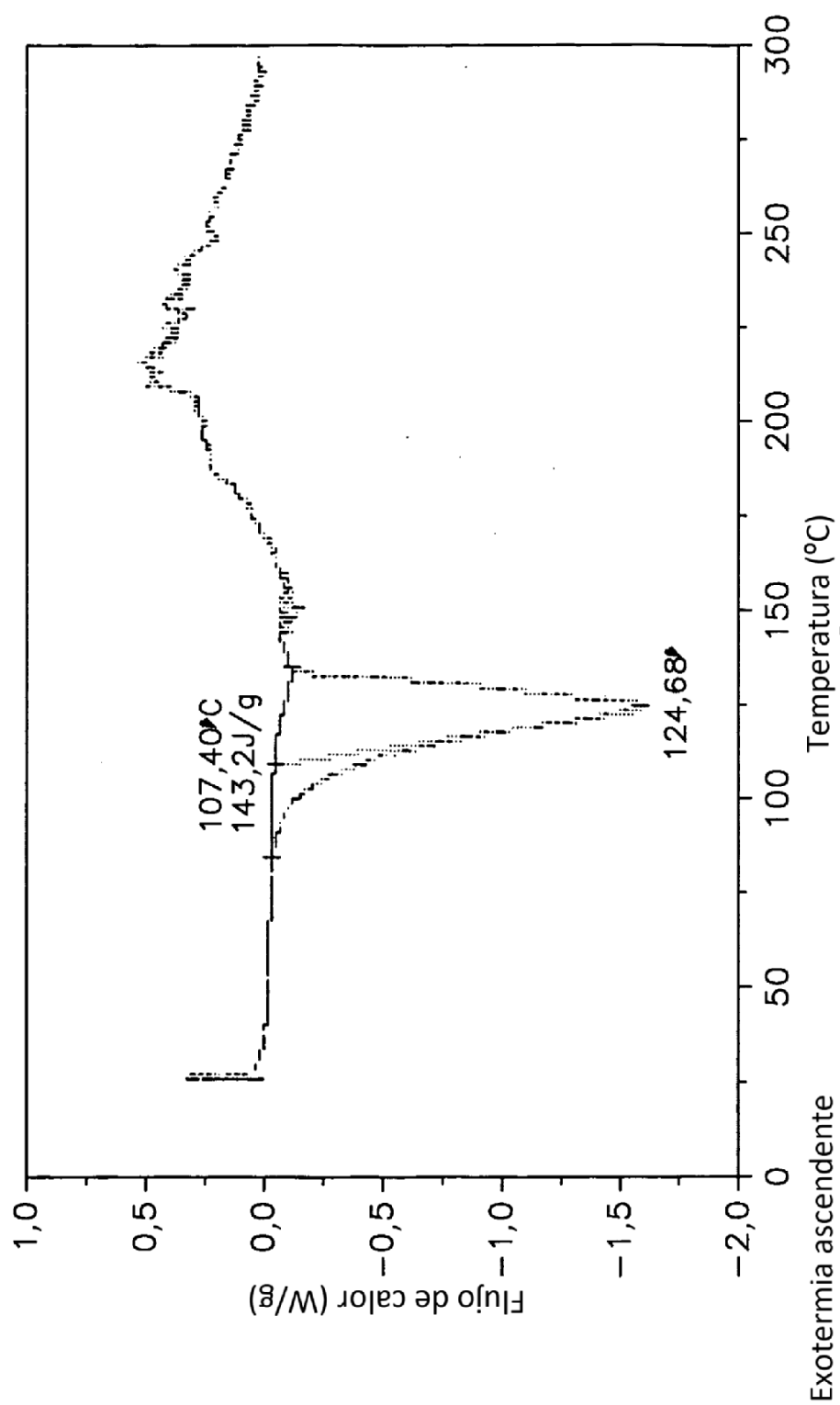
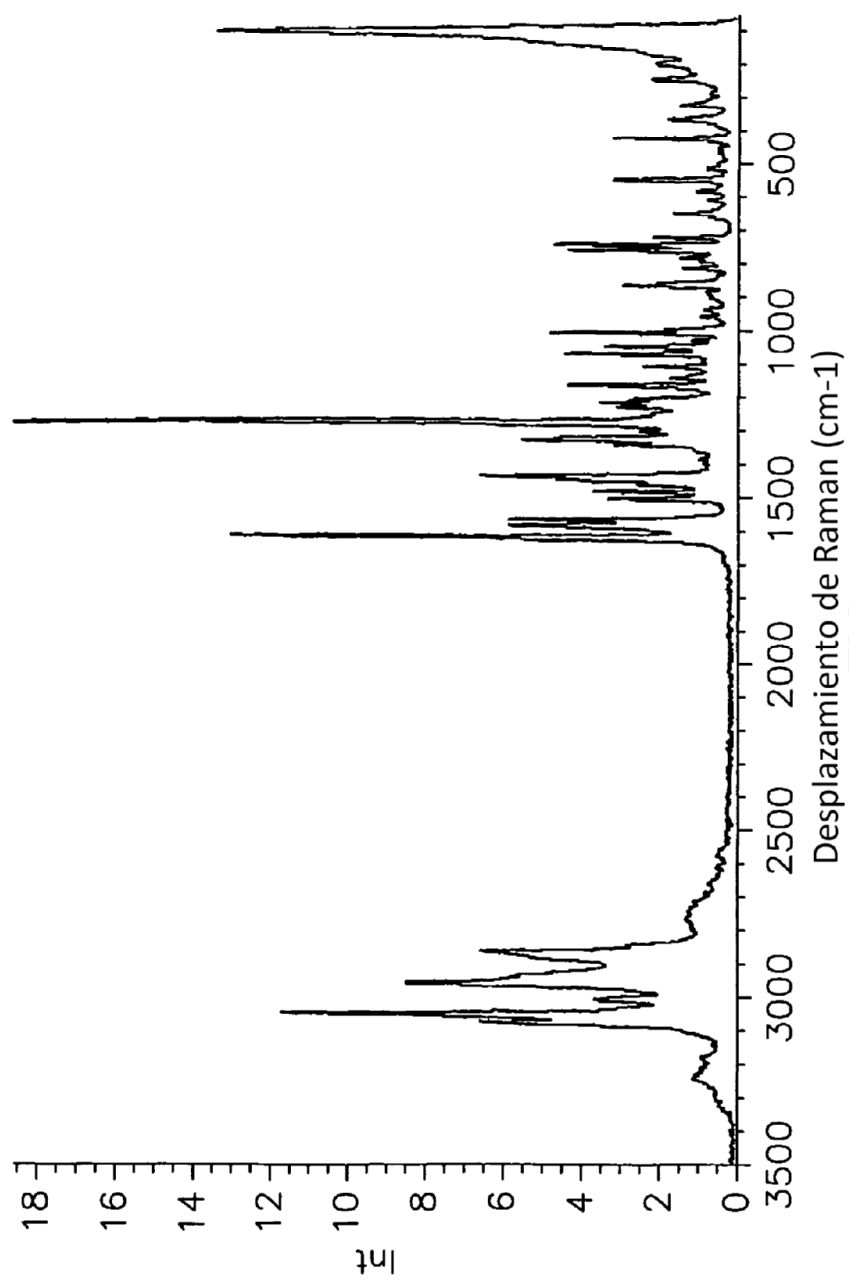


FIG. 52



**FIG. 54**

**FIG. 55**

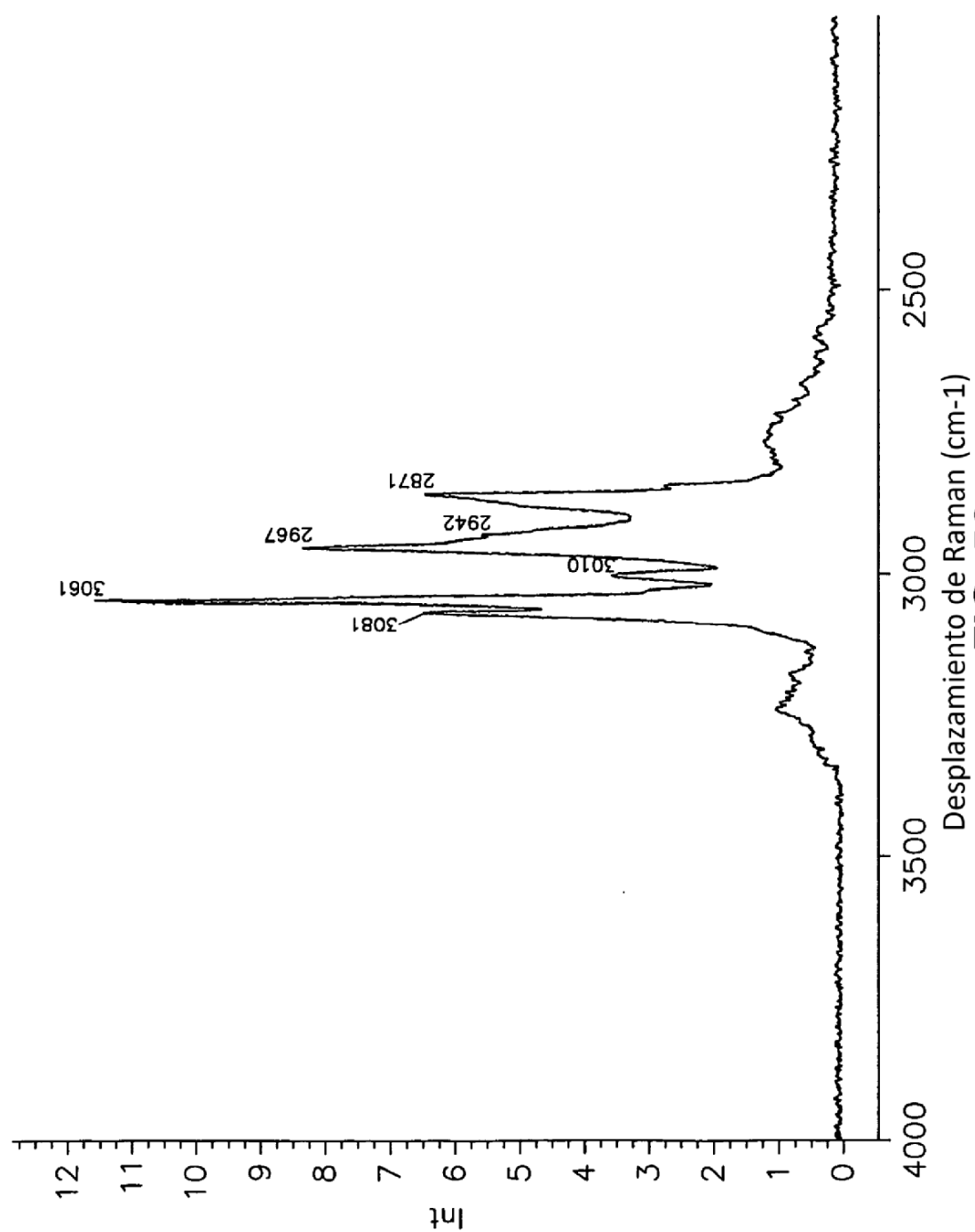
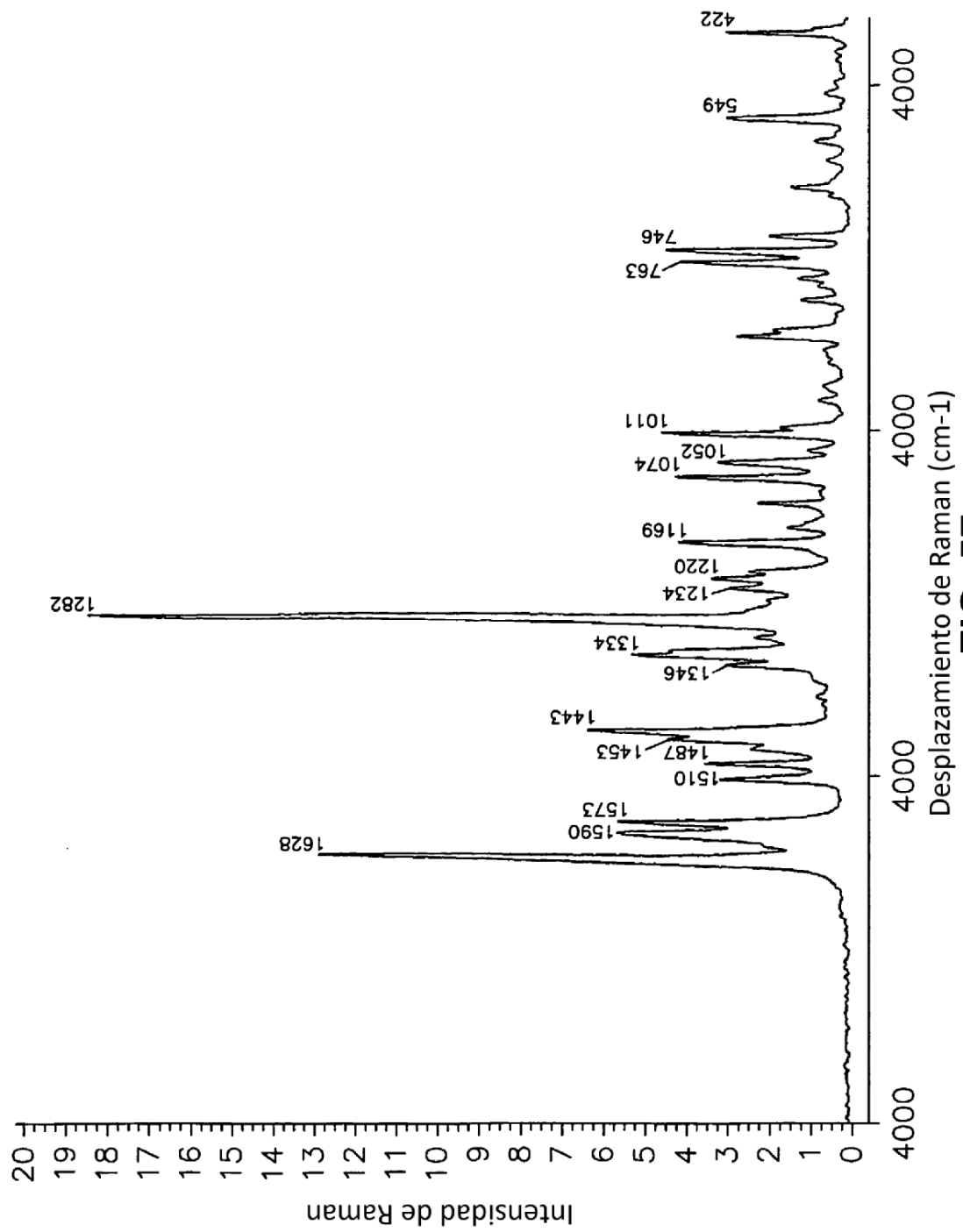


FIG. 56



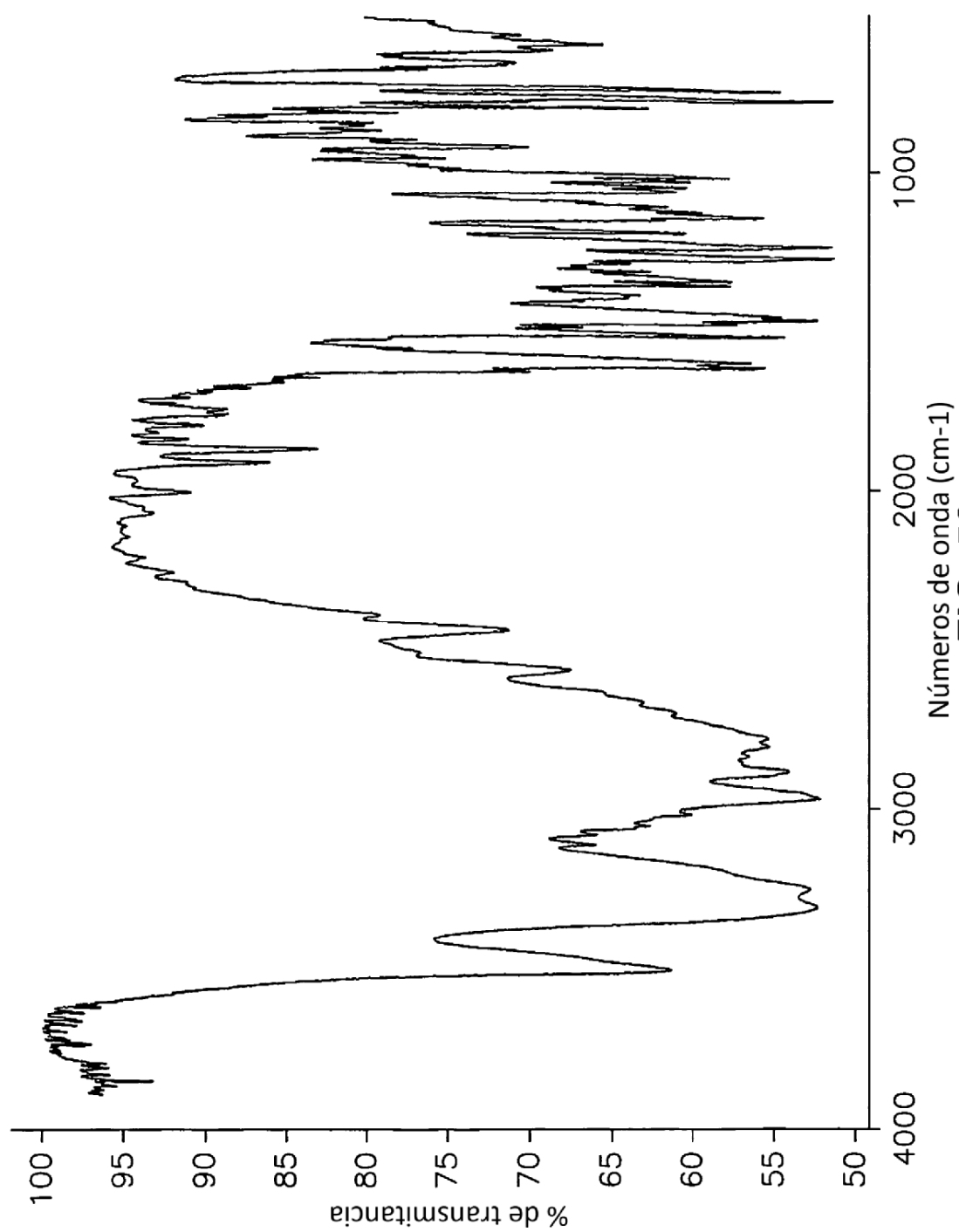


FIG. 58

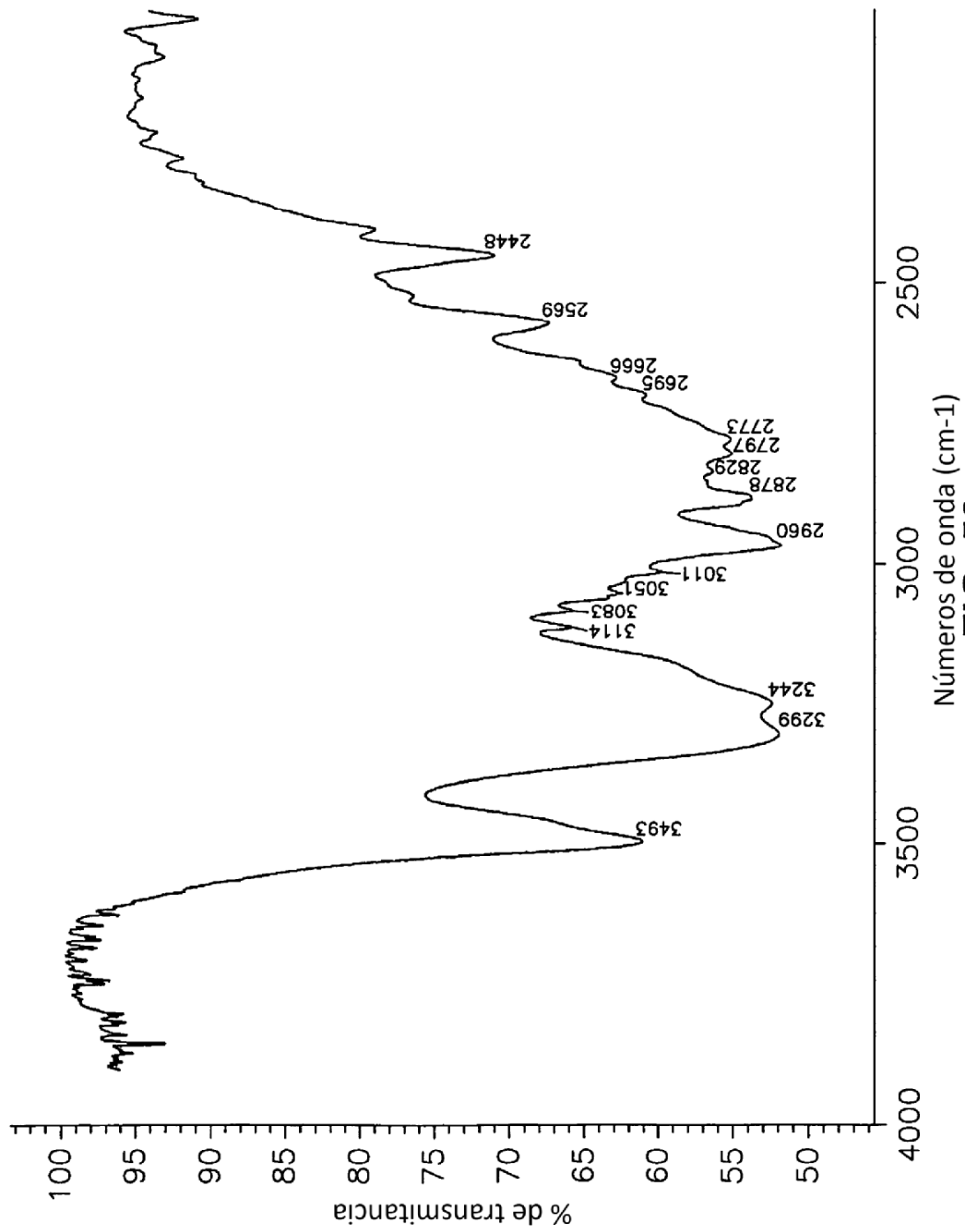
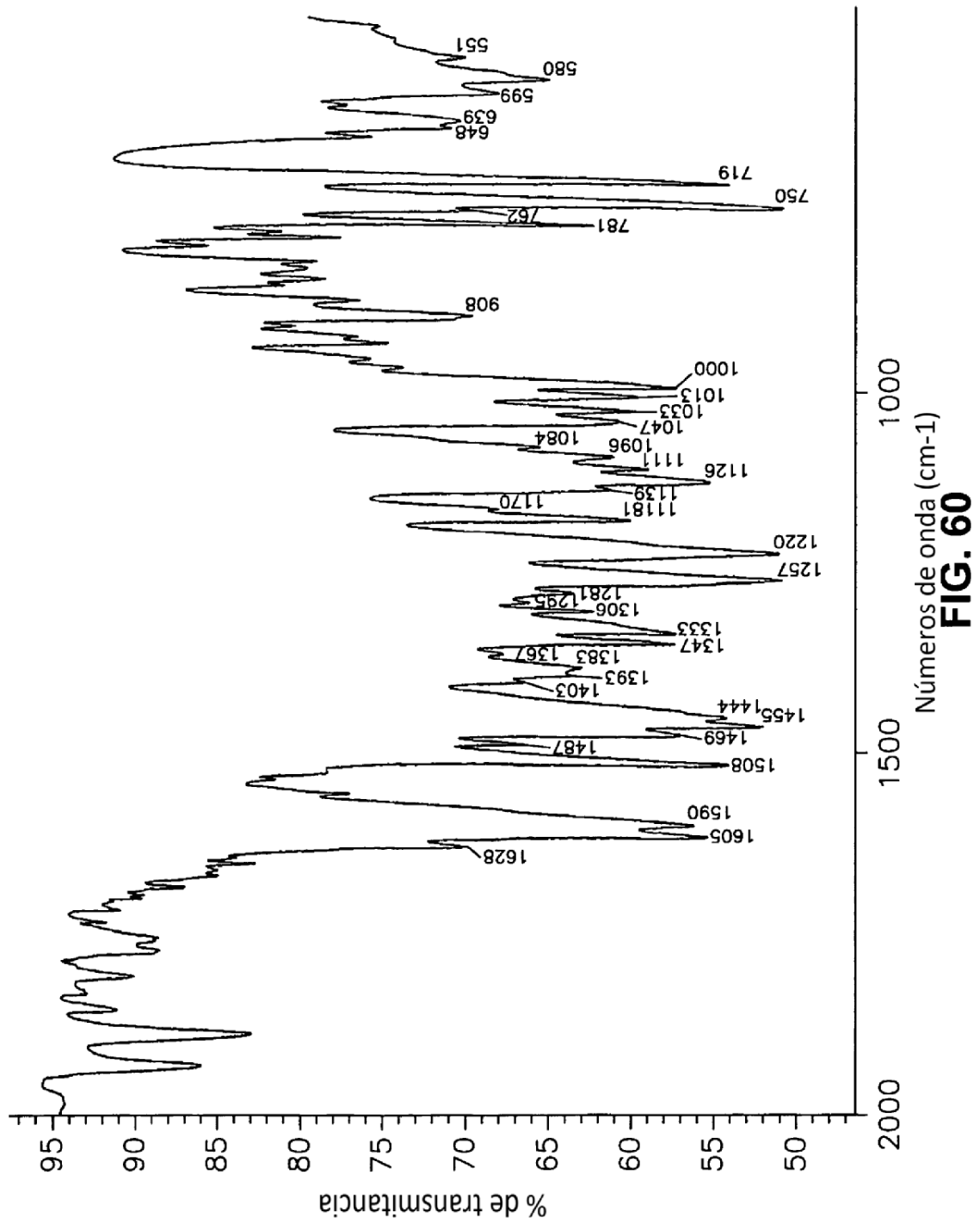
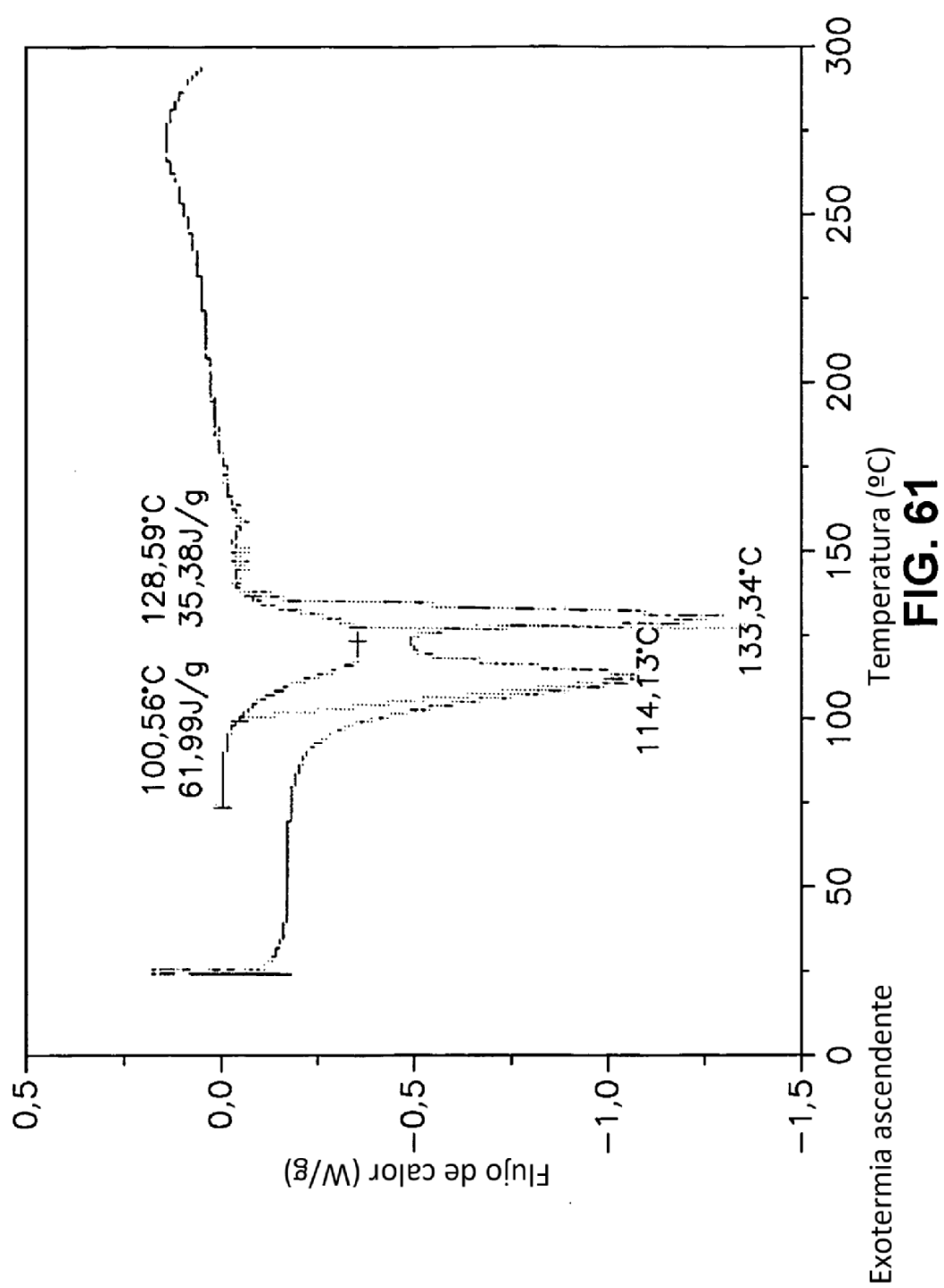
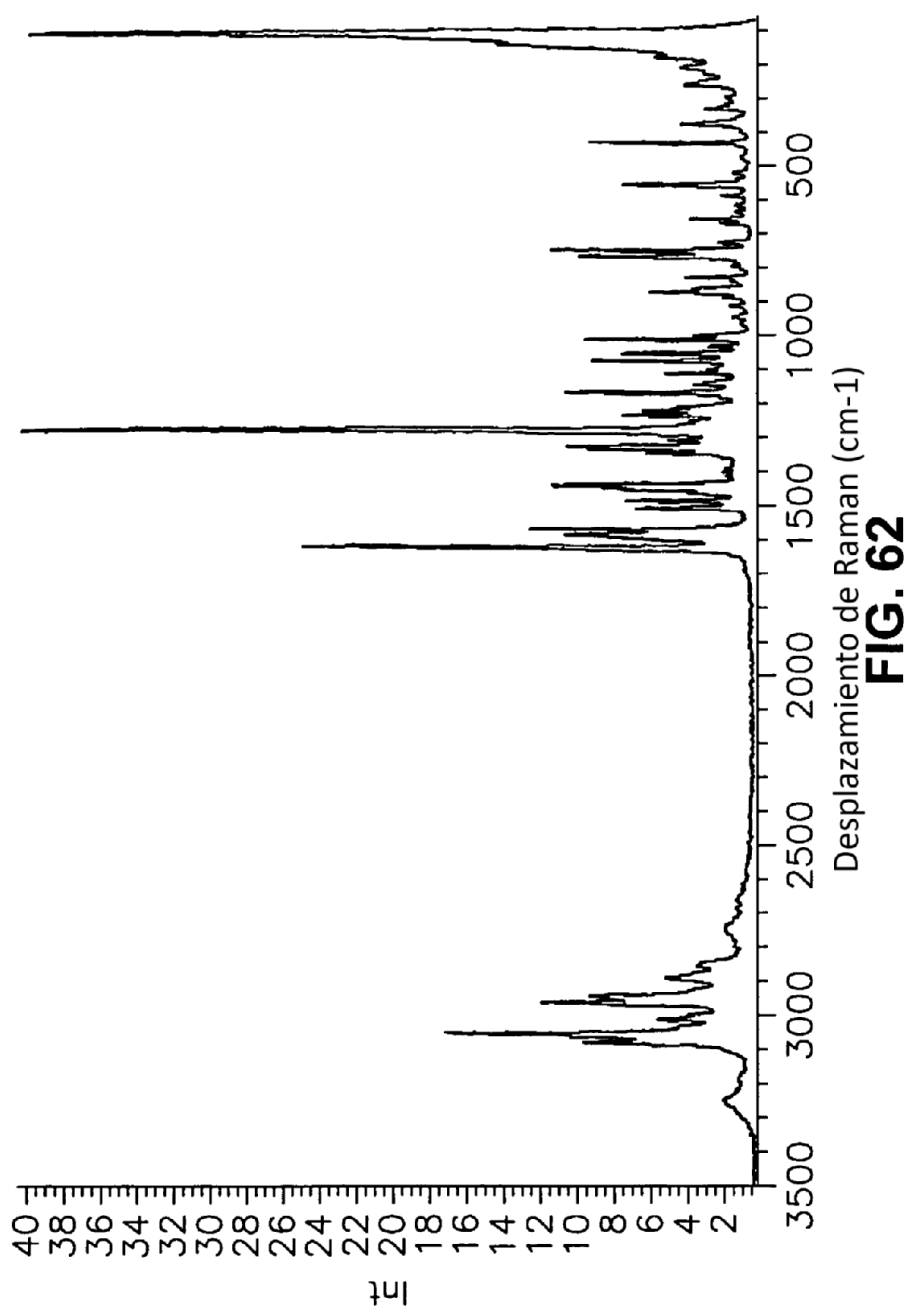


FIG. 59







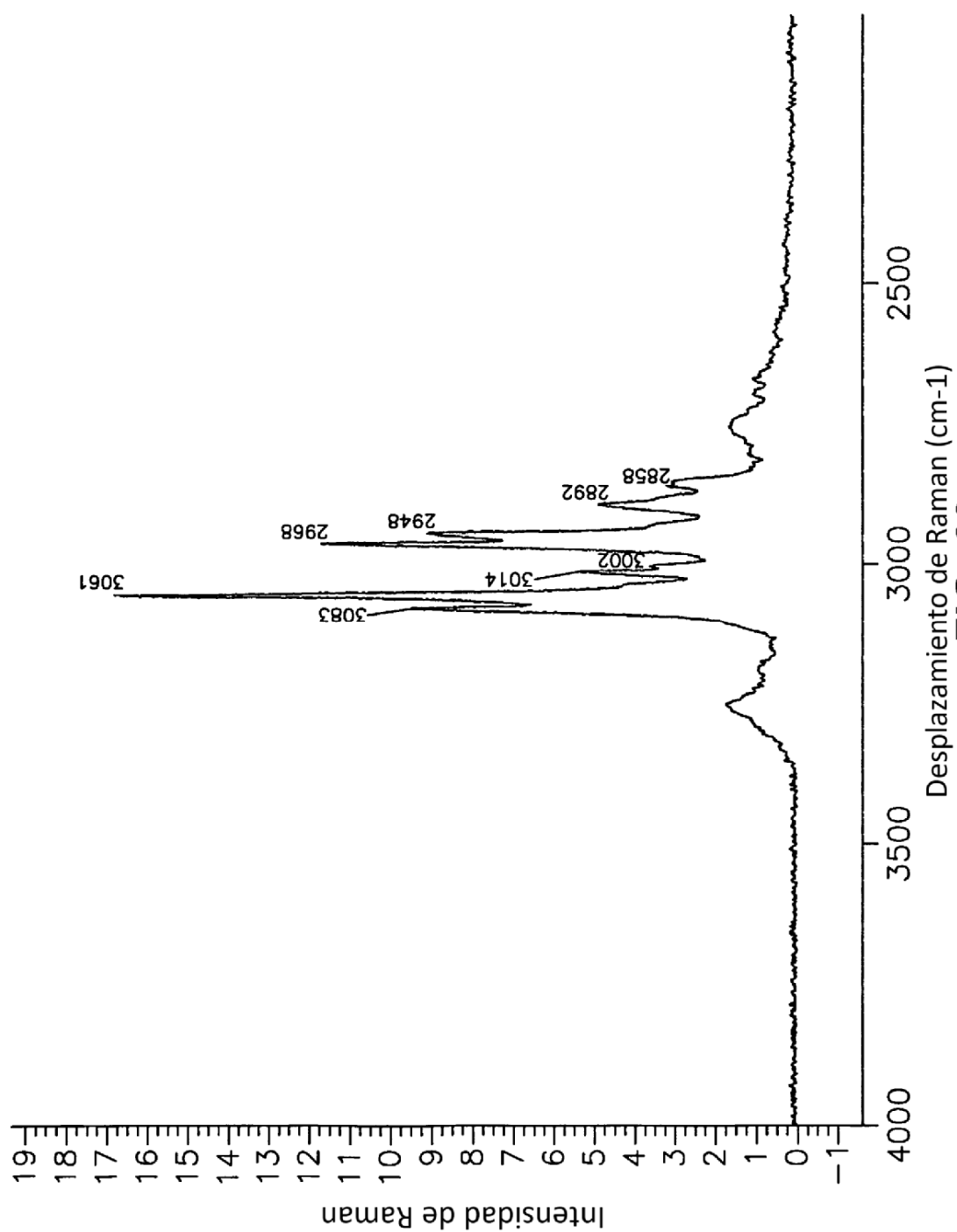
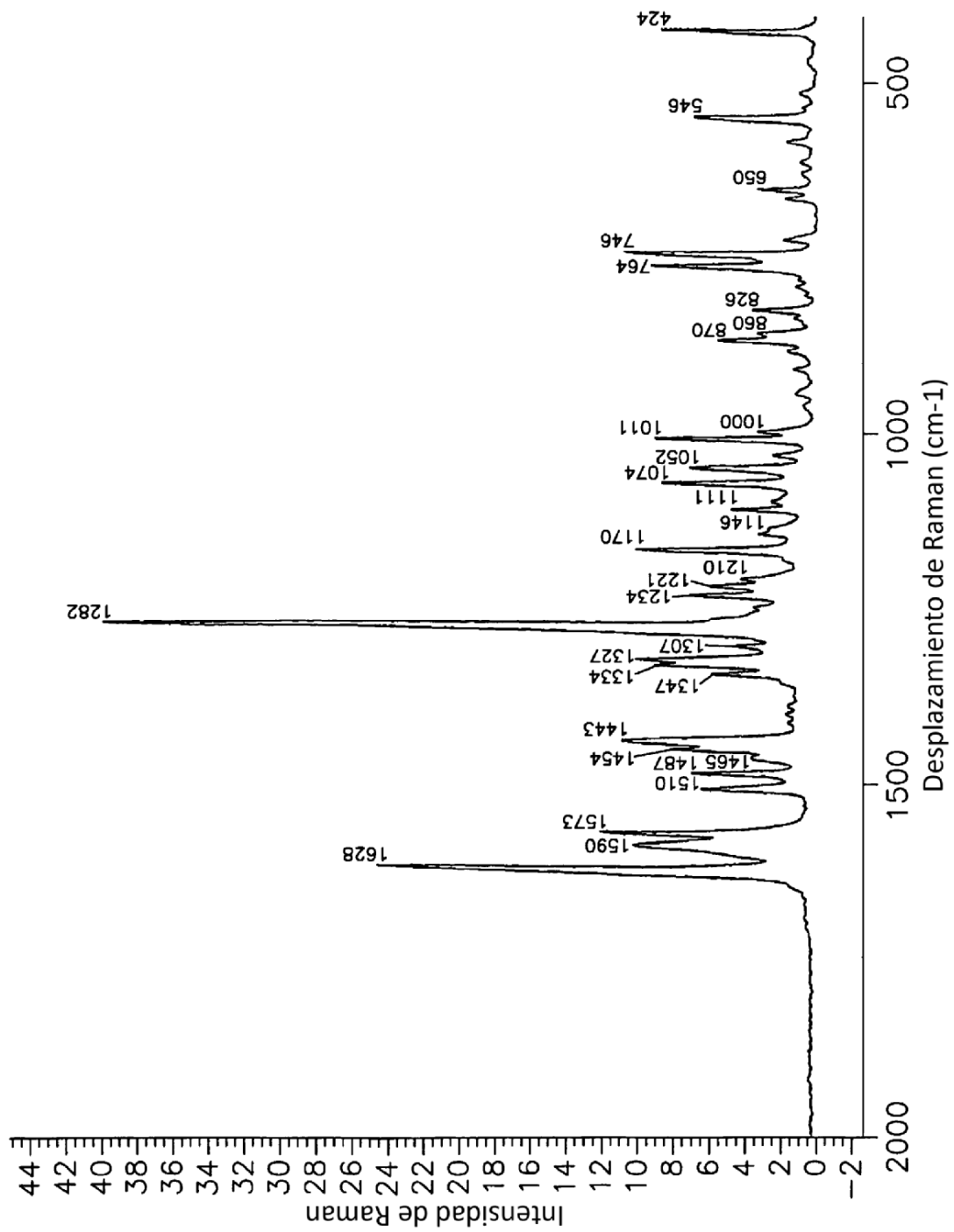


FIG. 63



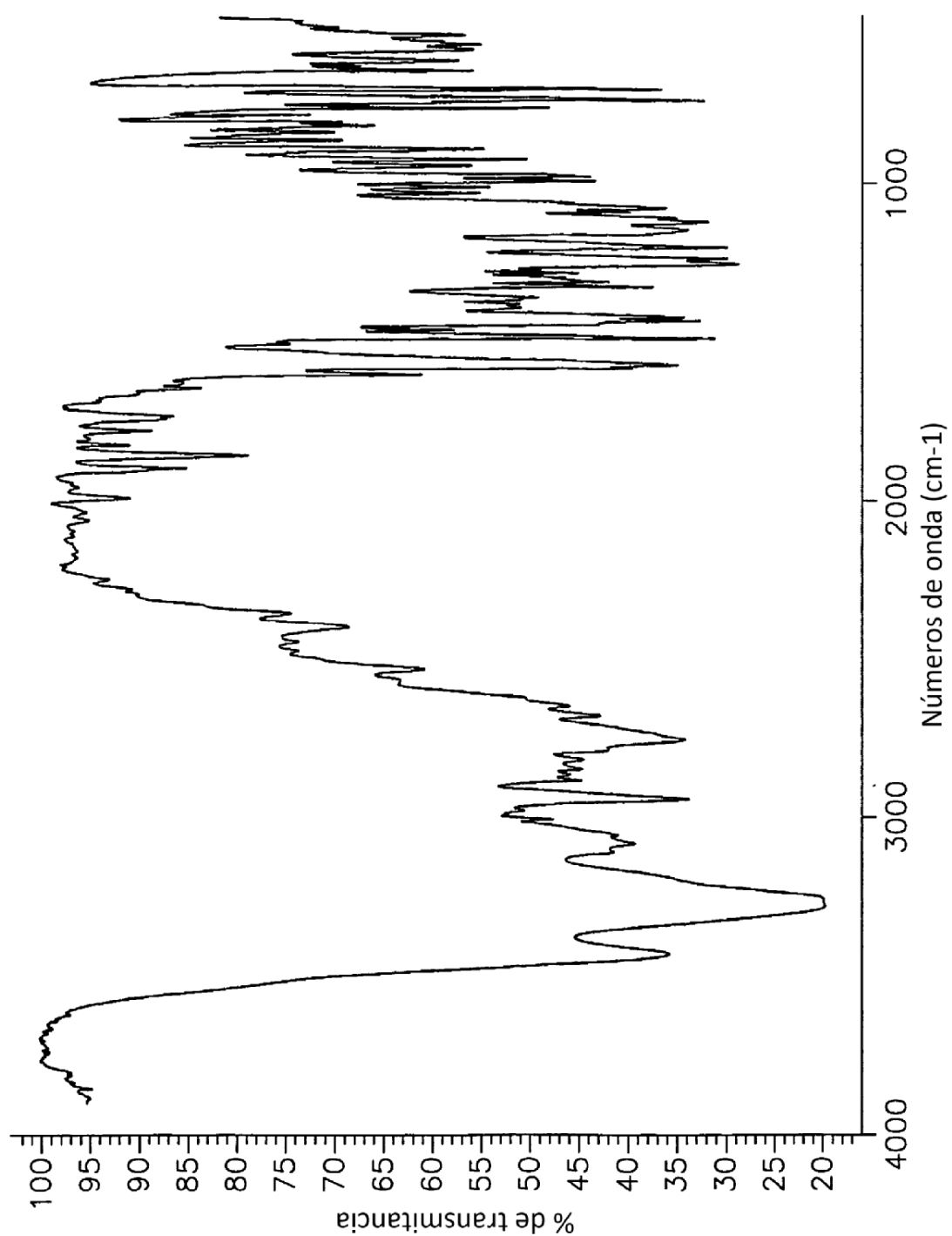


FIG. 65

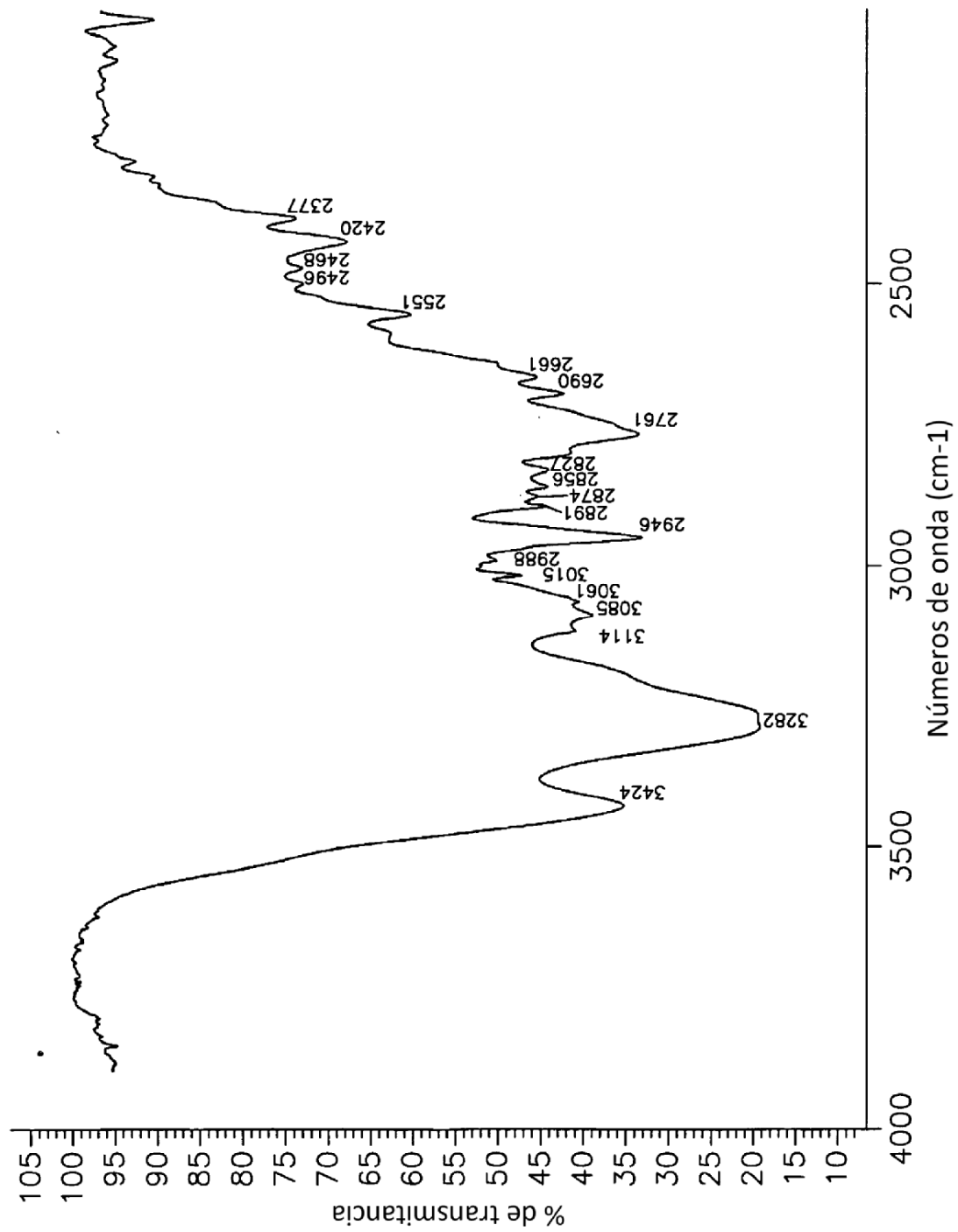
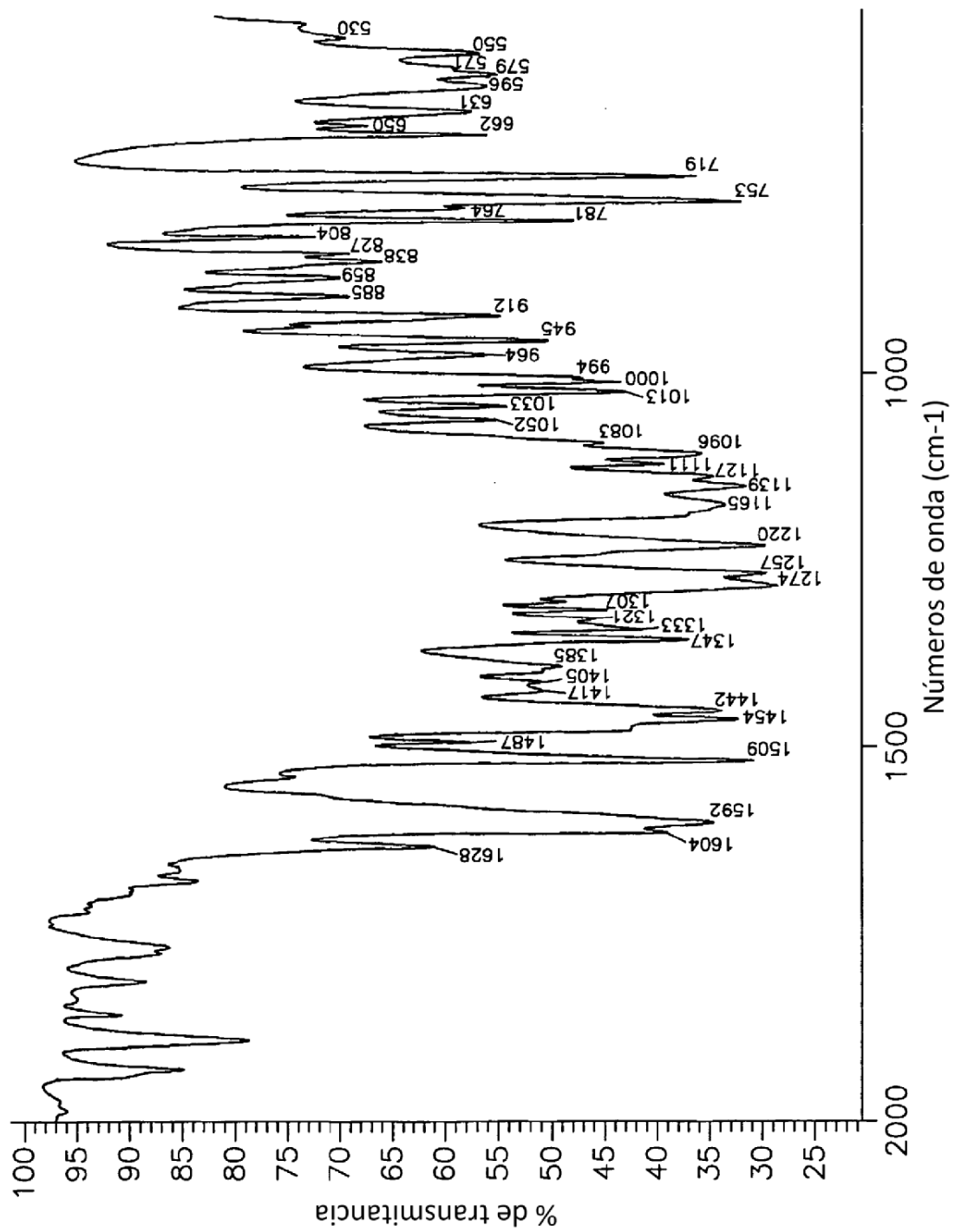
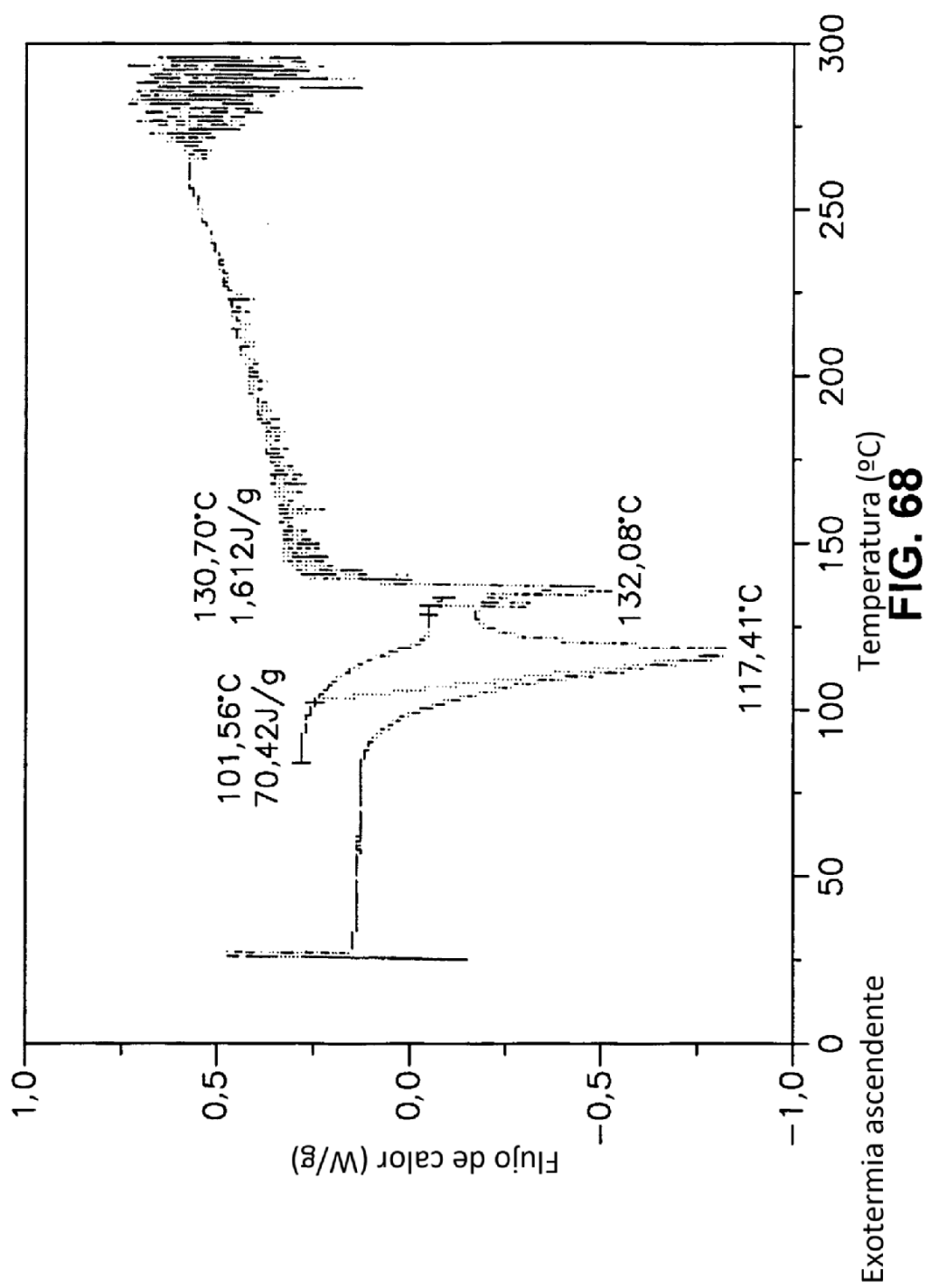


FIG. 66





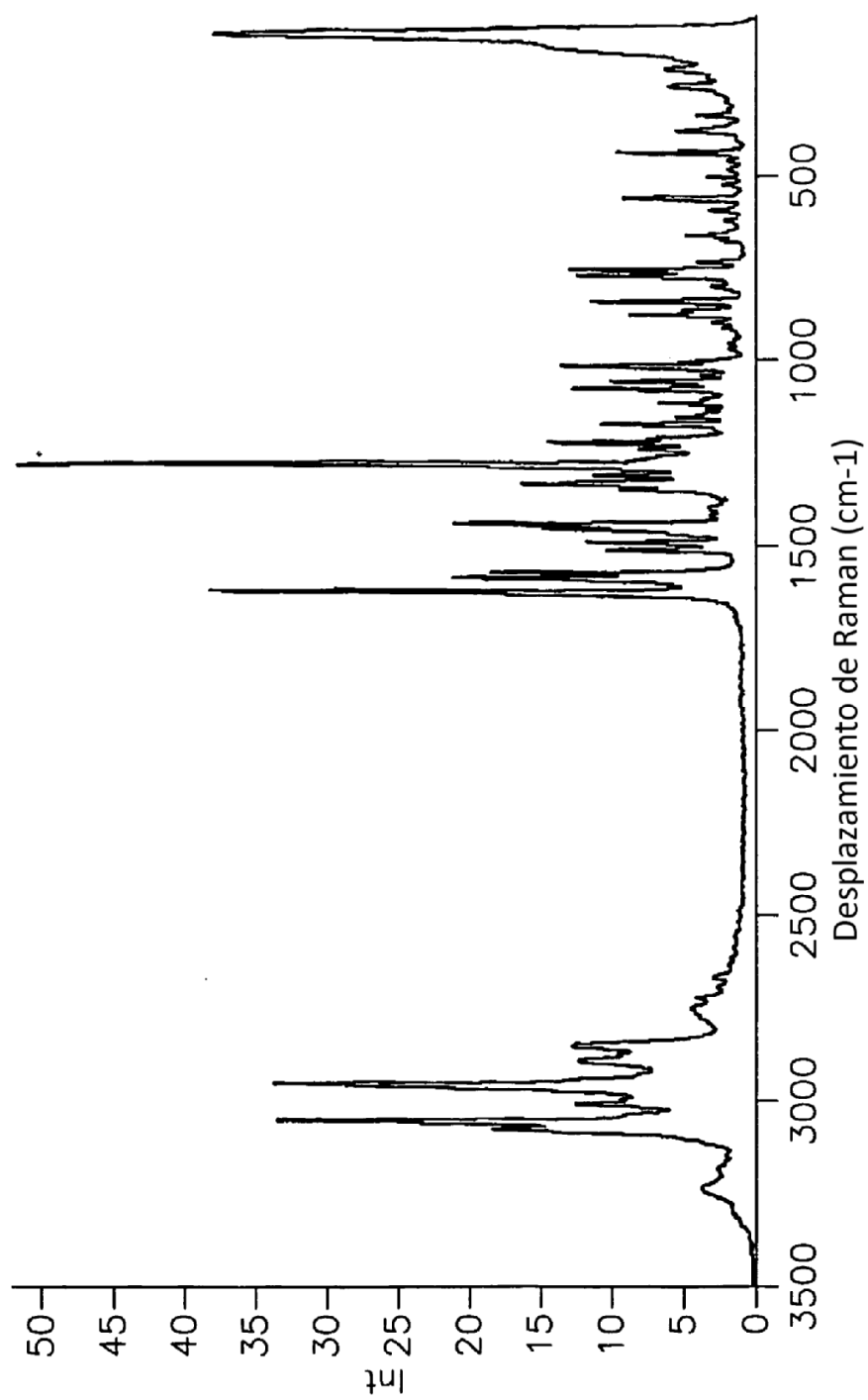
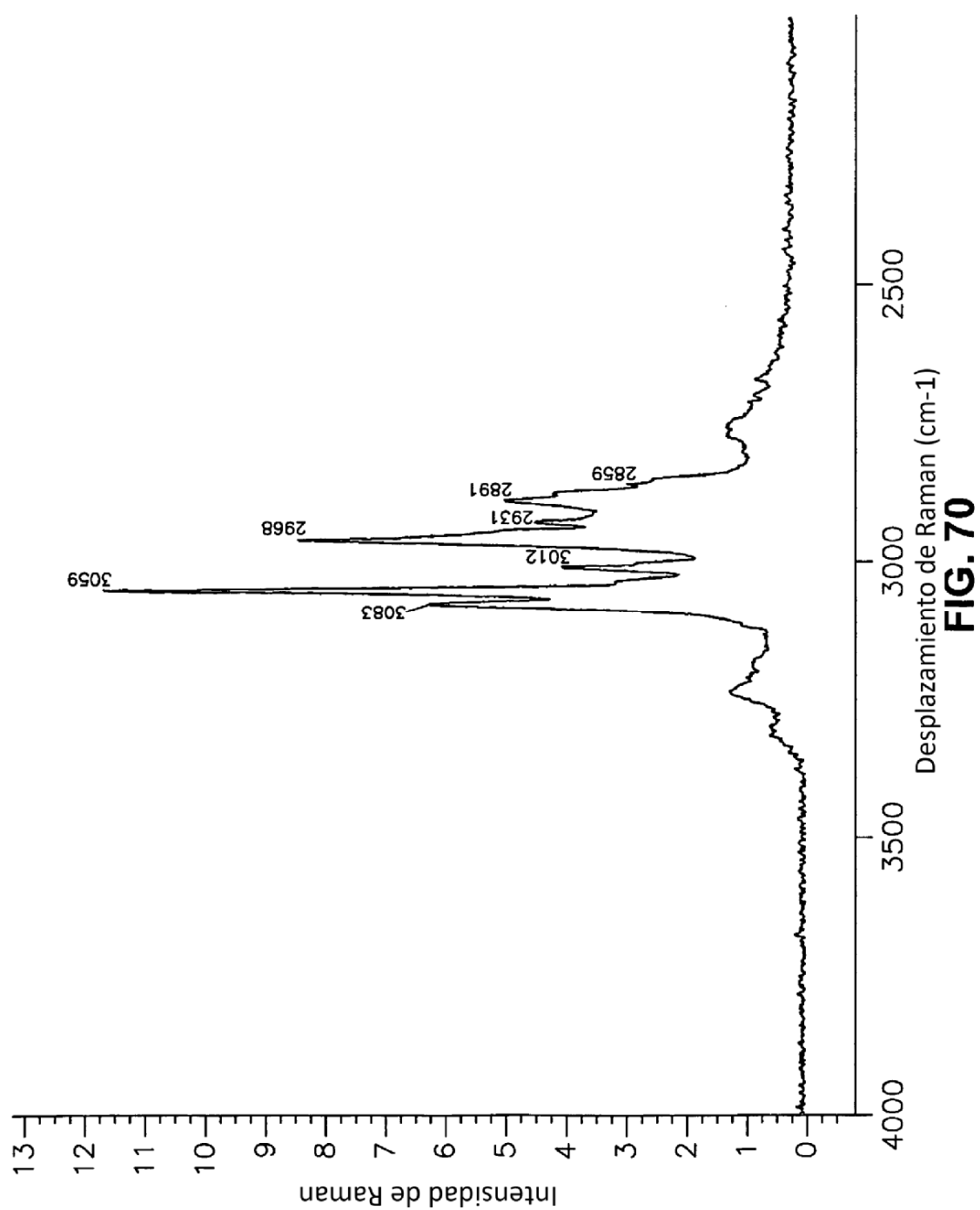
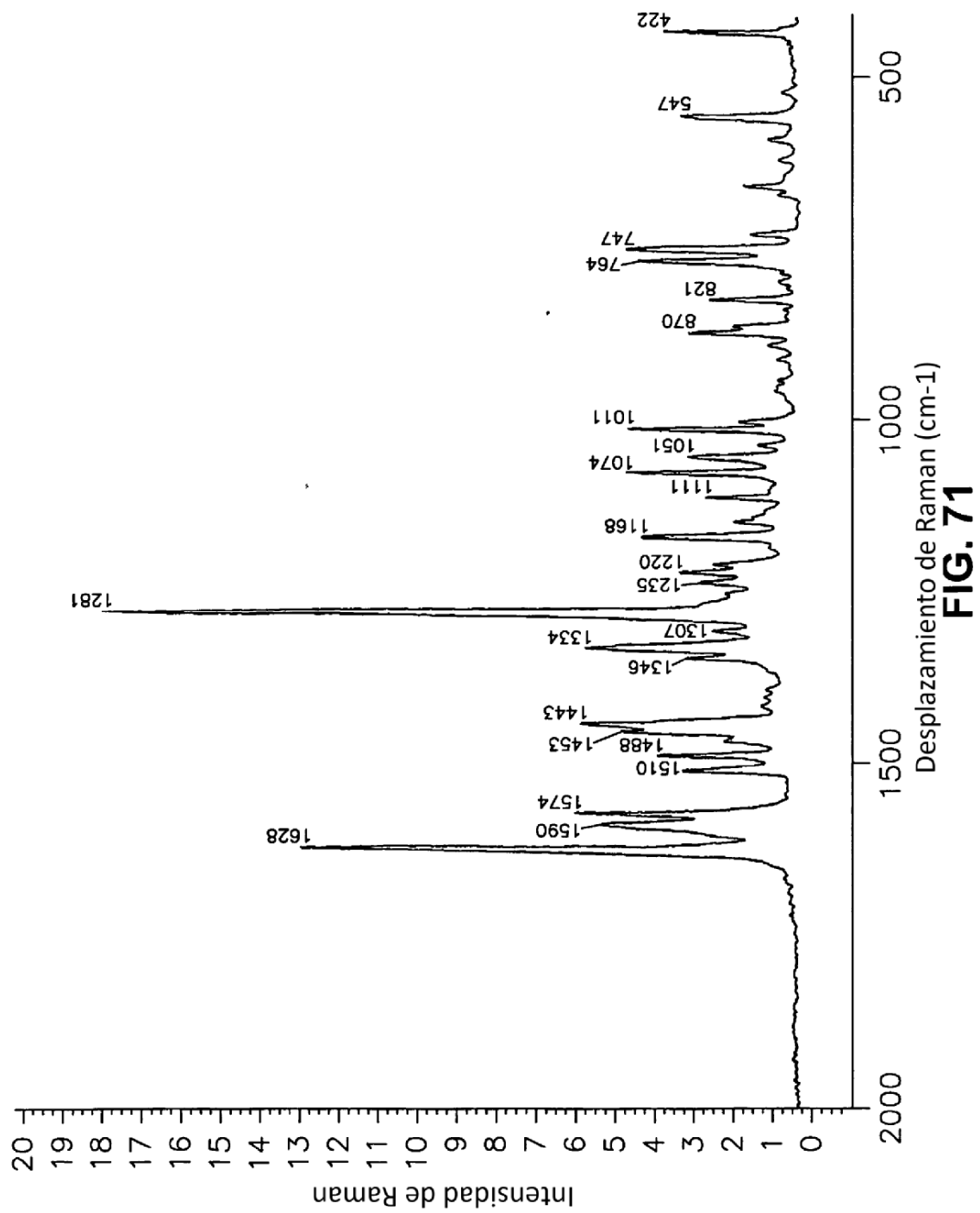


FIG. 69





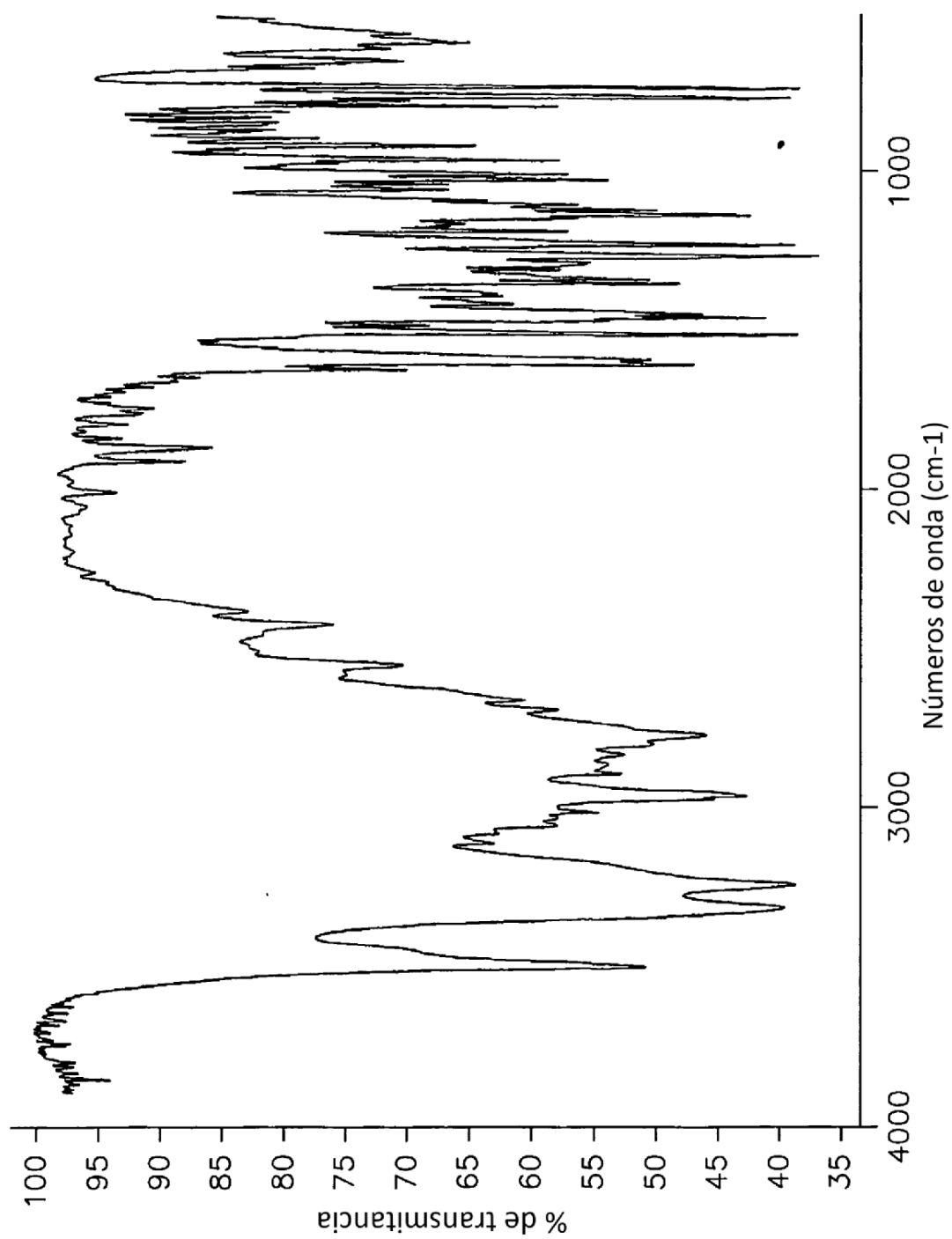


FIG. 72

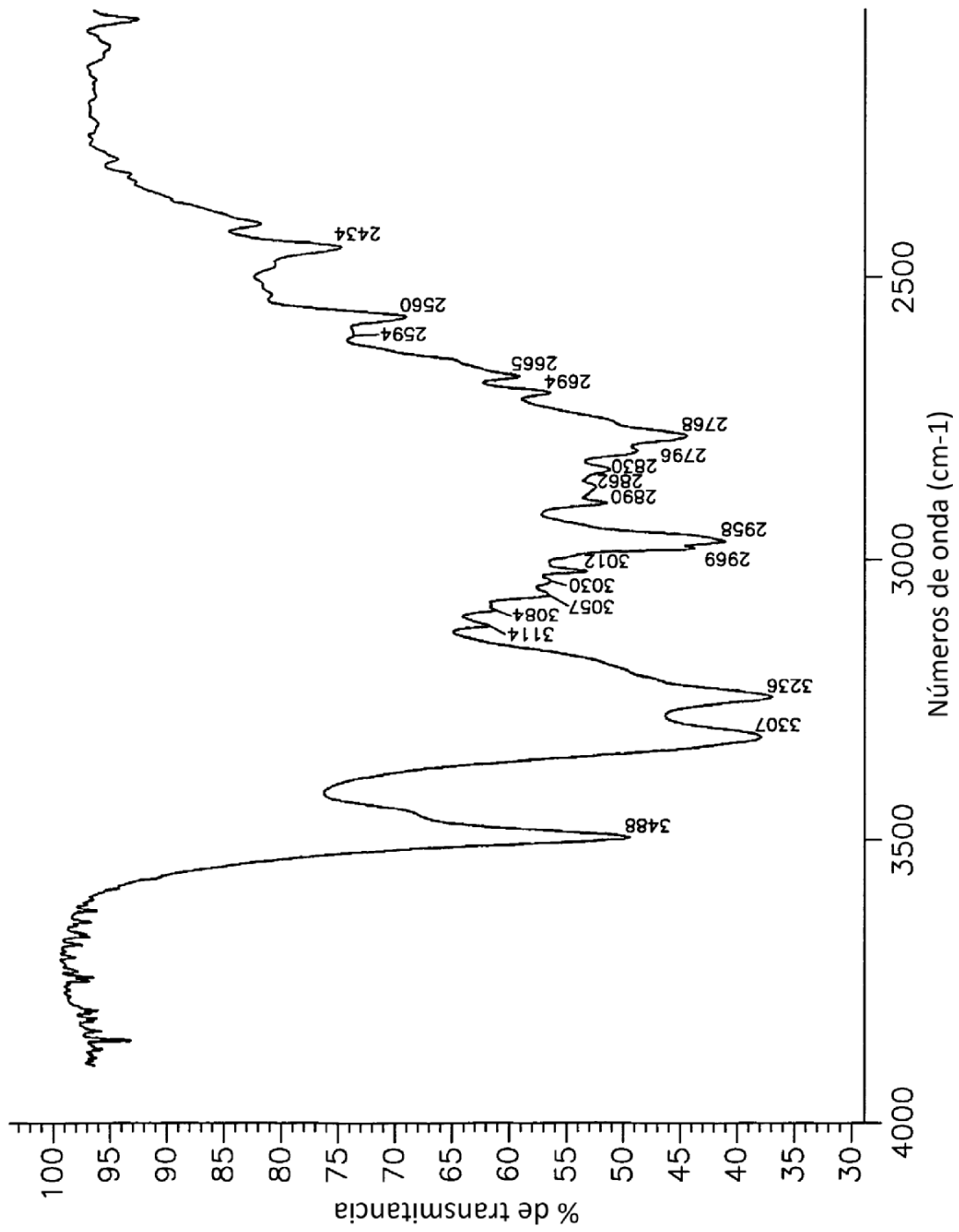


FIG. 73

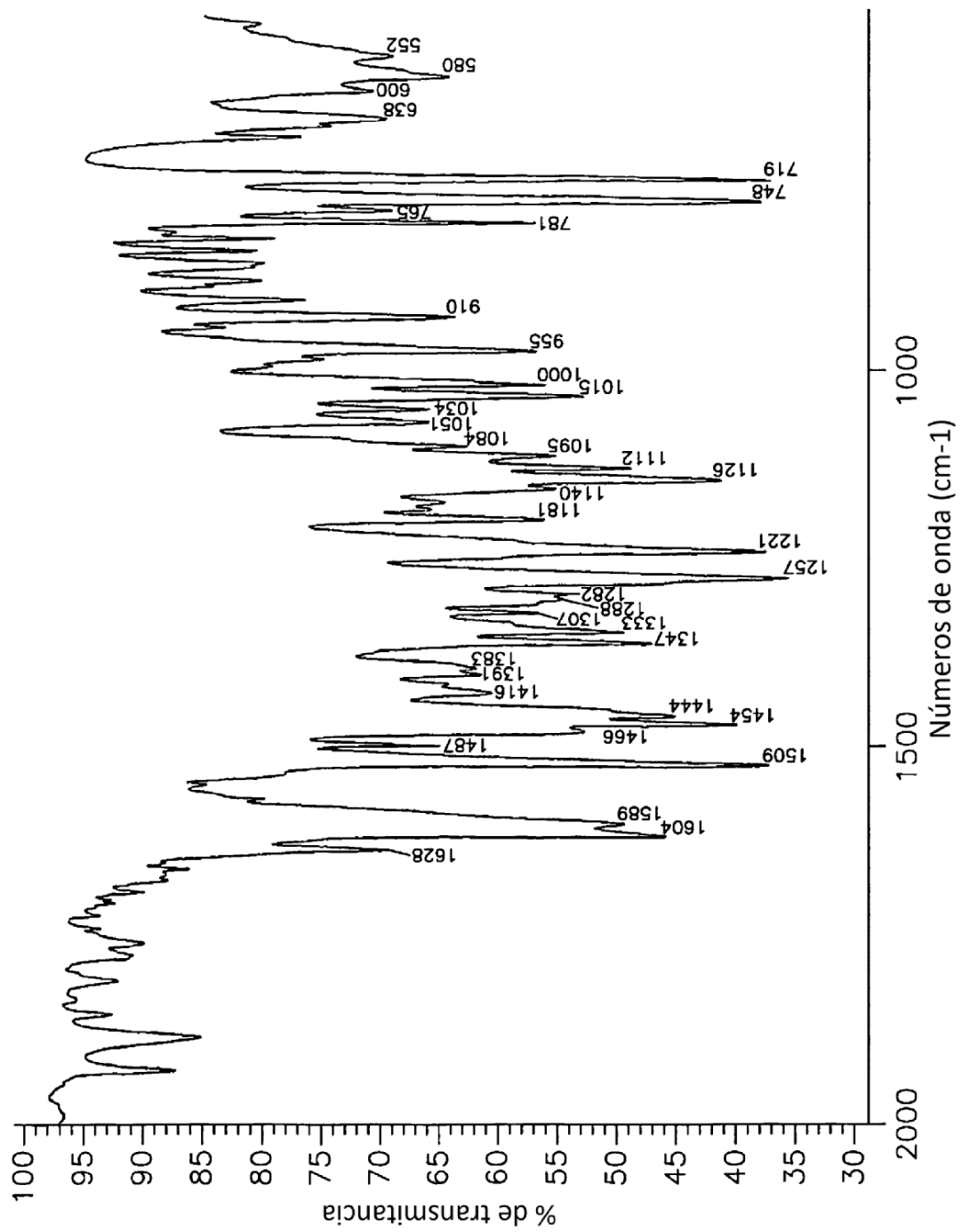
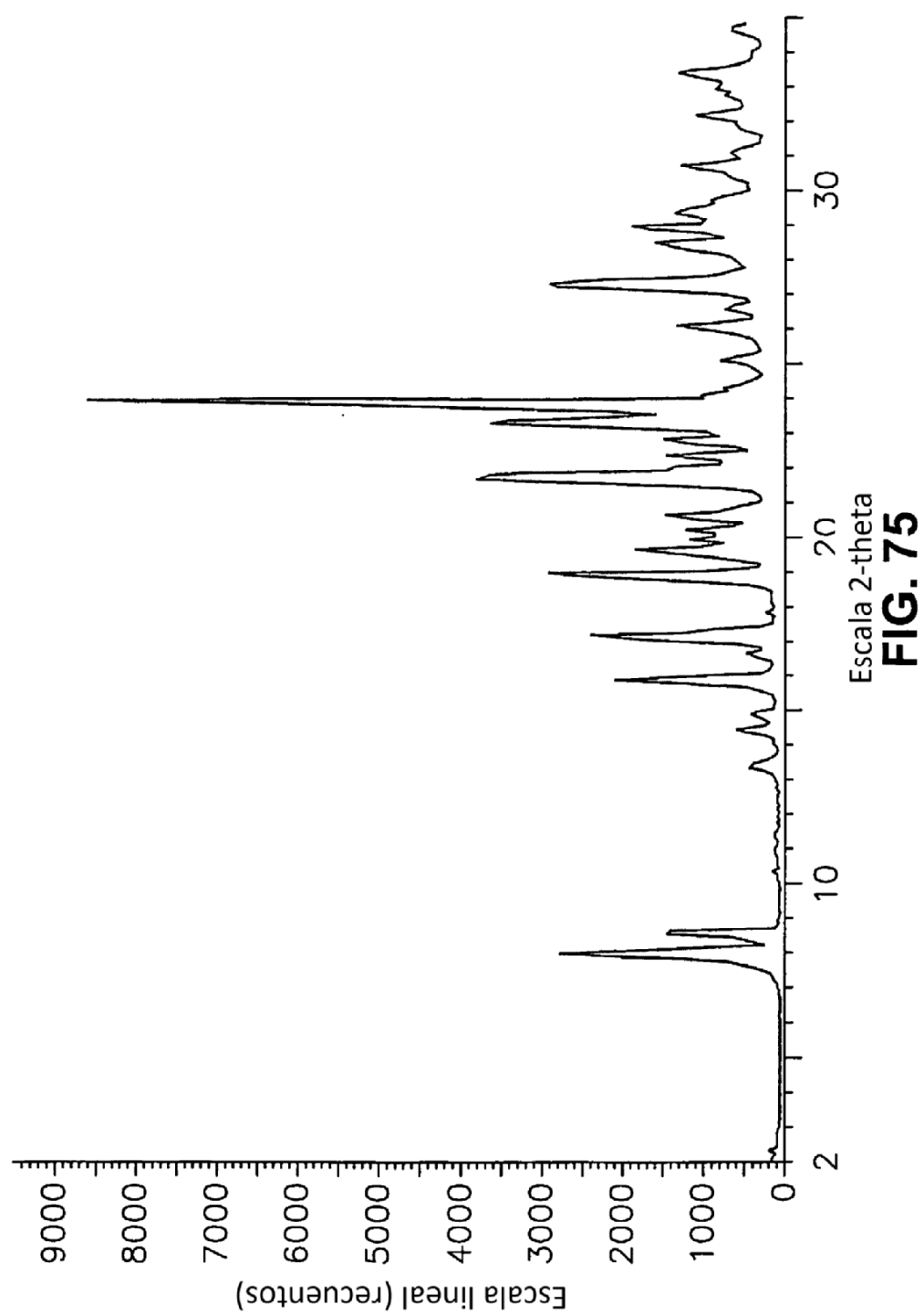


FIG. 74



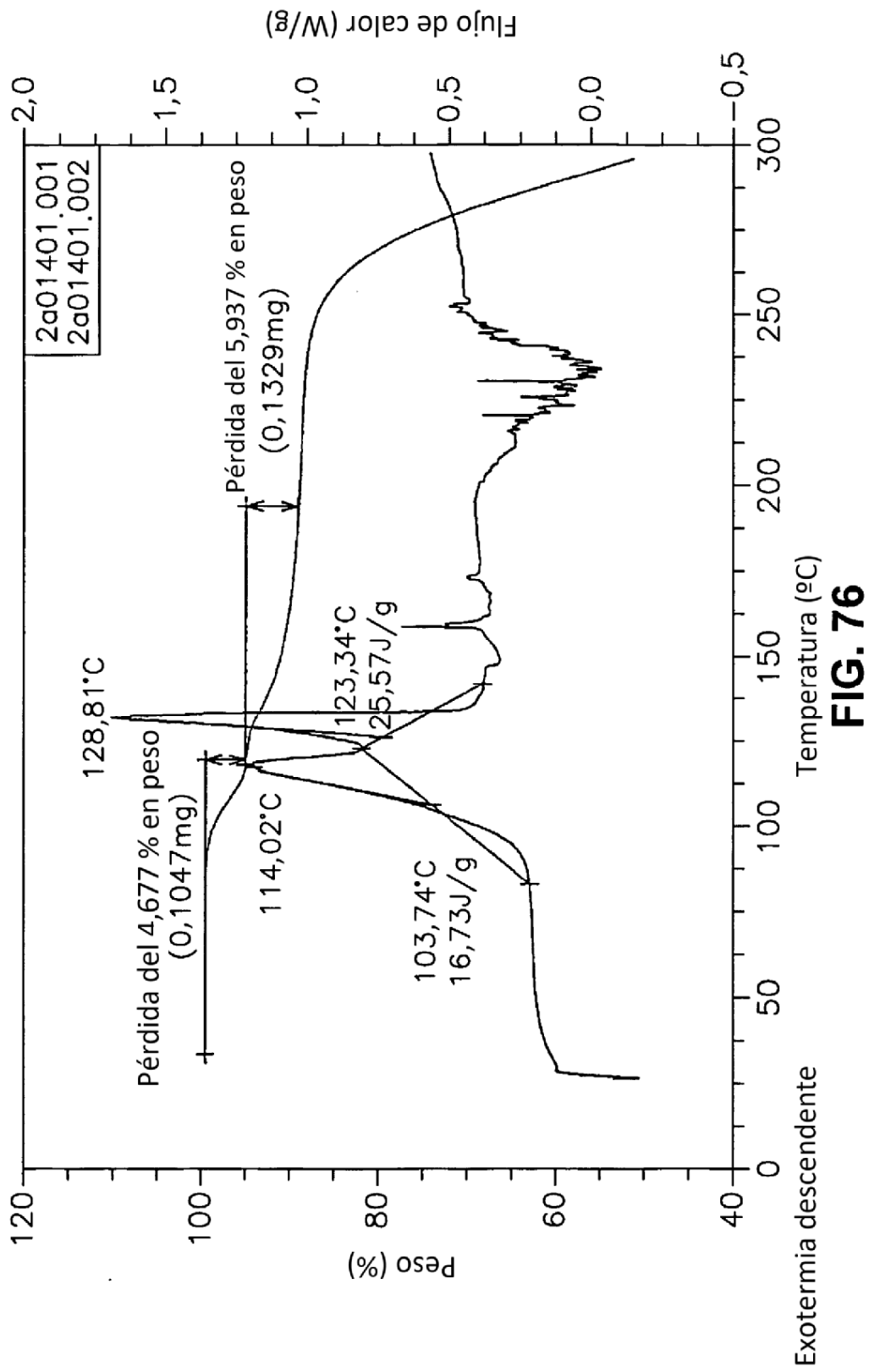


FIG. 76

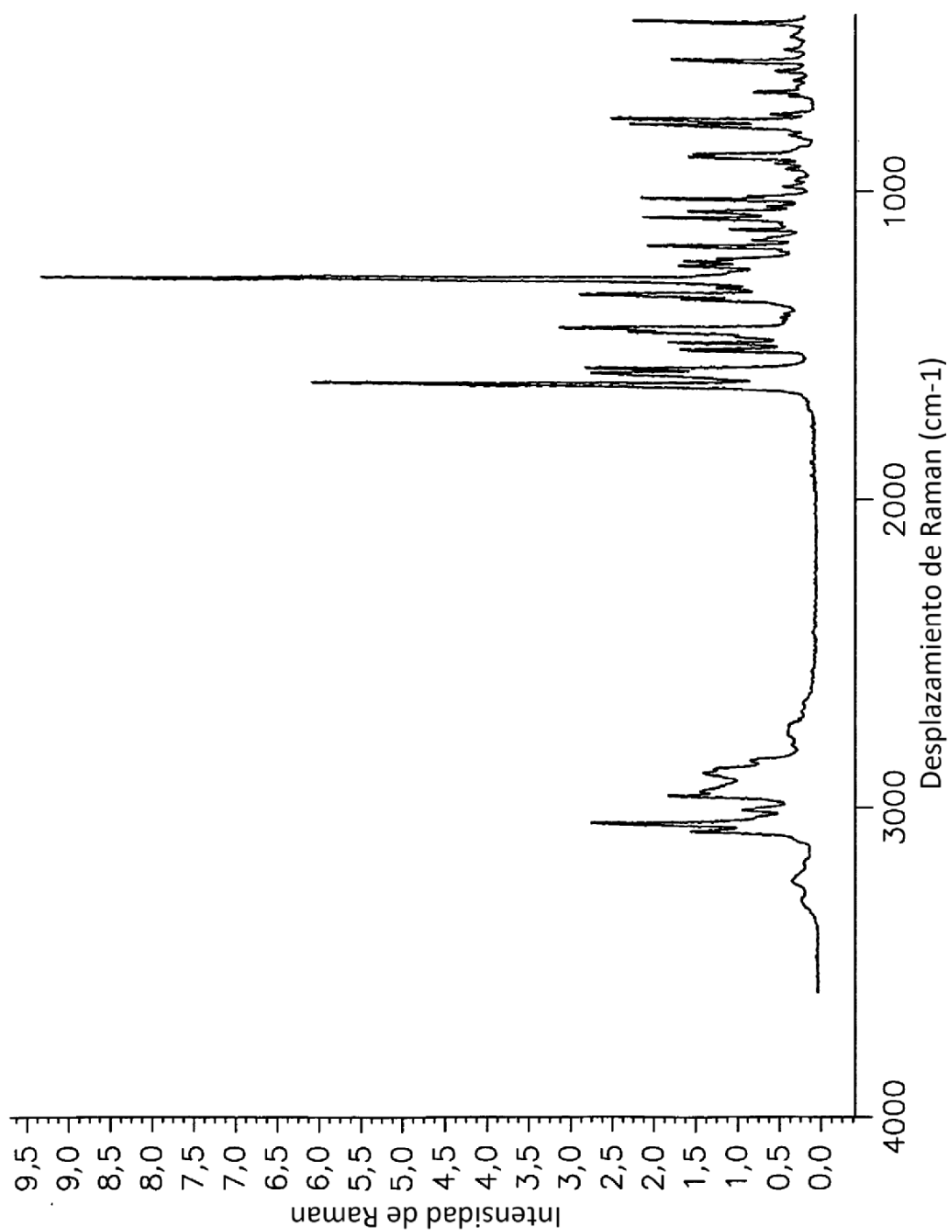
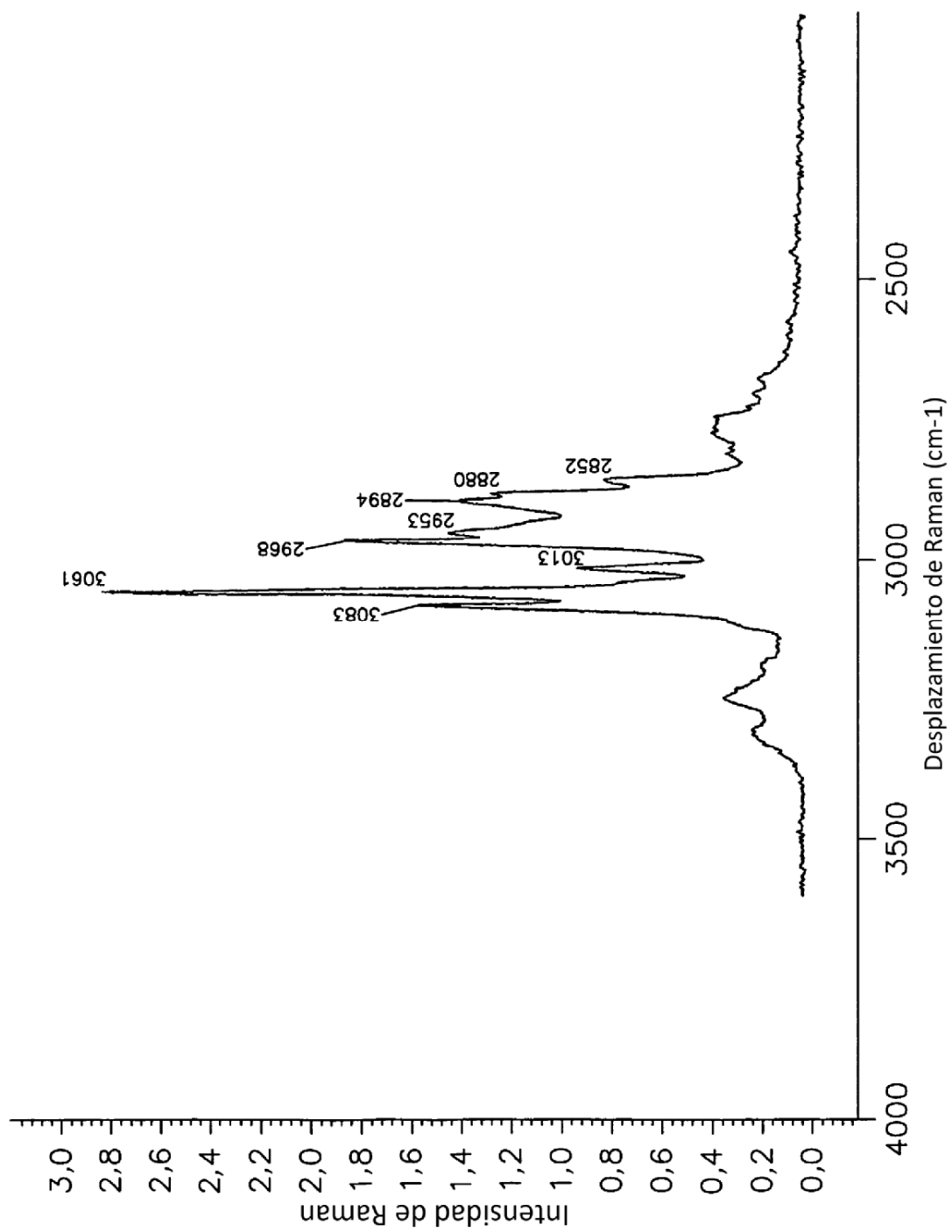
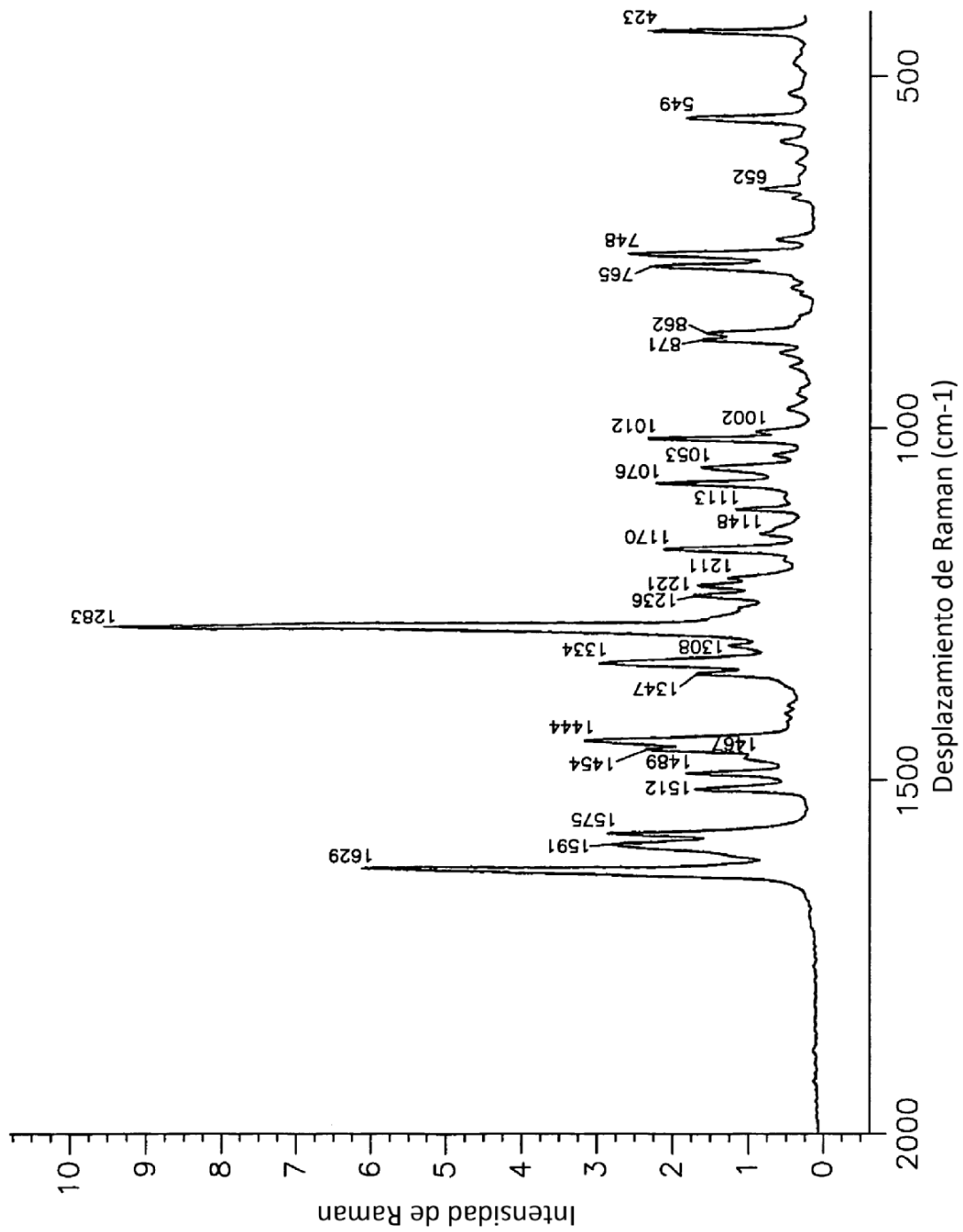


FIG. 77

**FIG. 78**



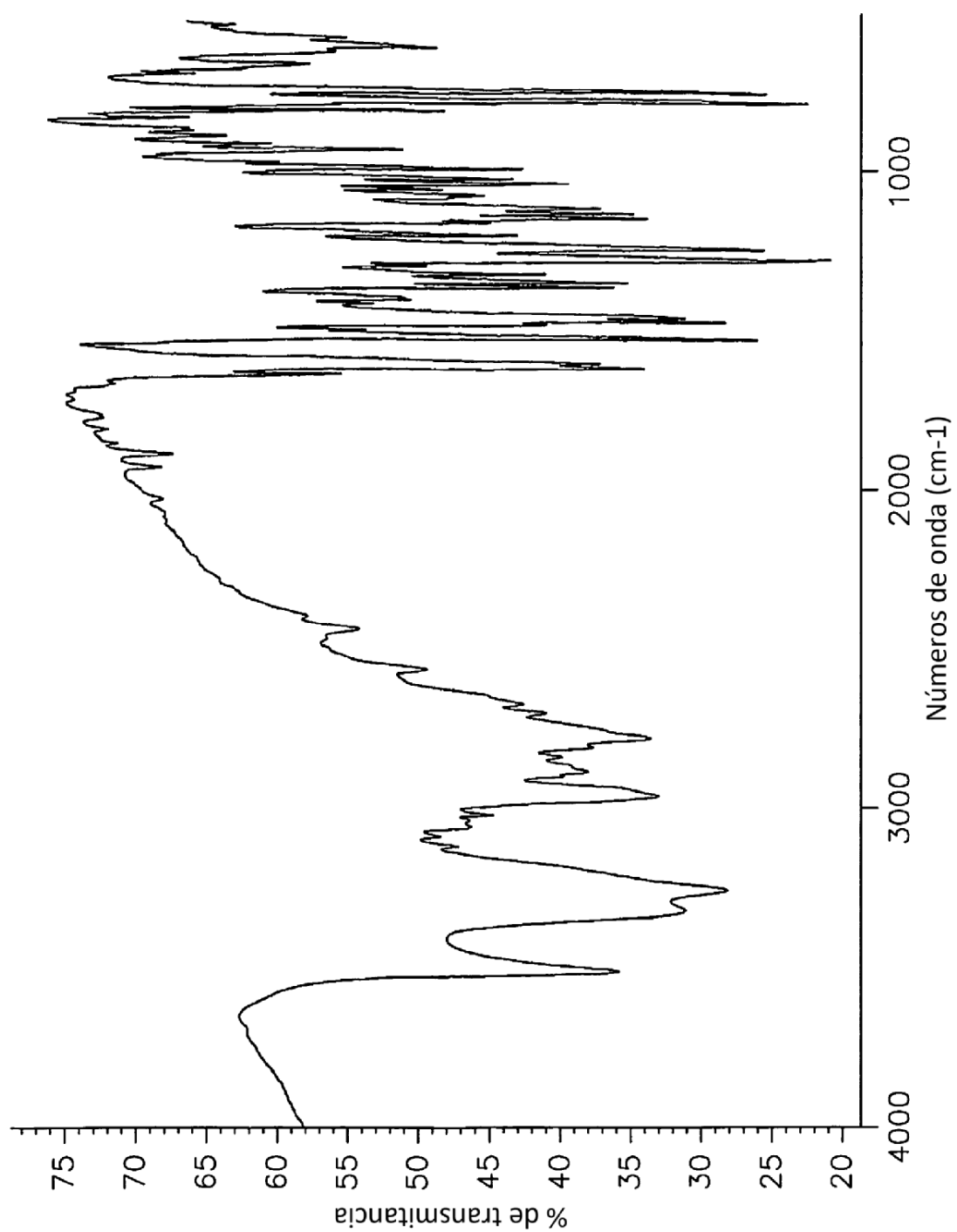


FIG. 80

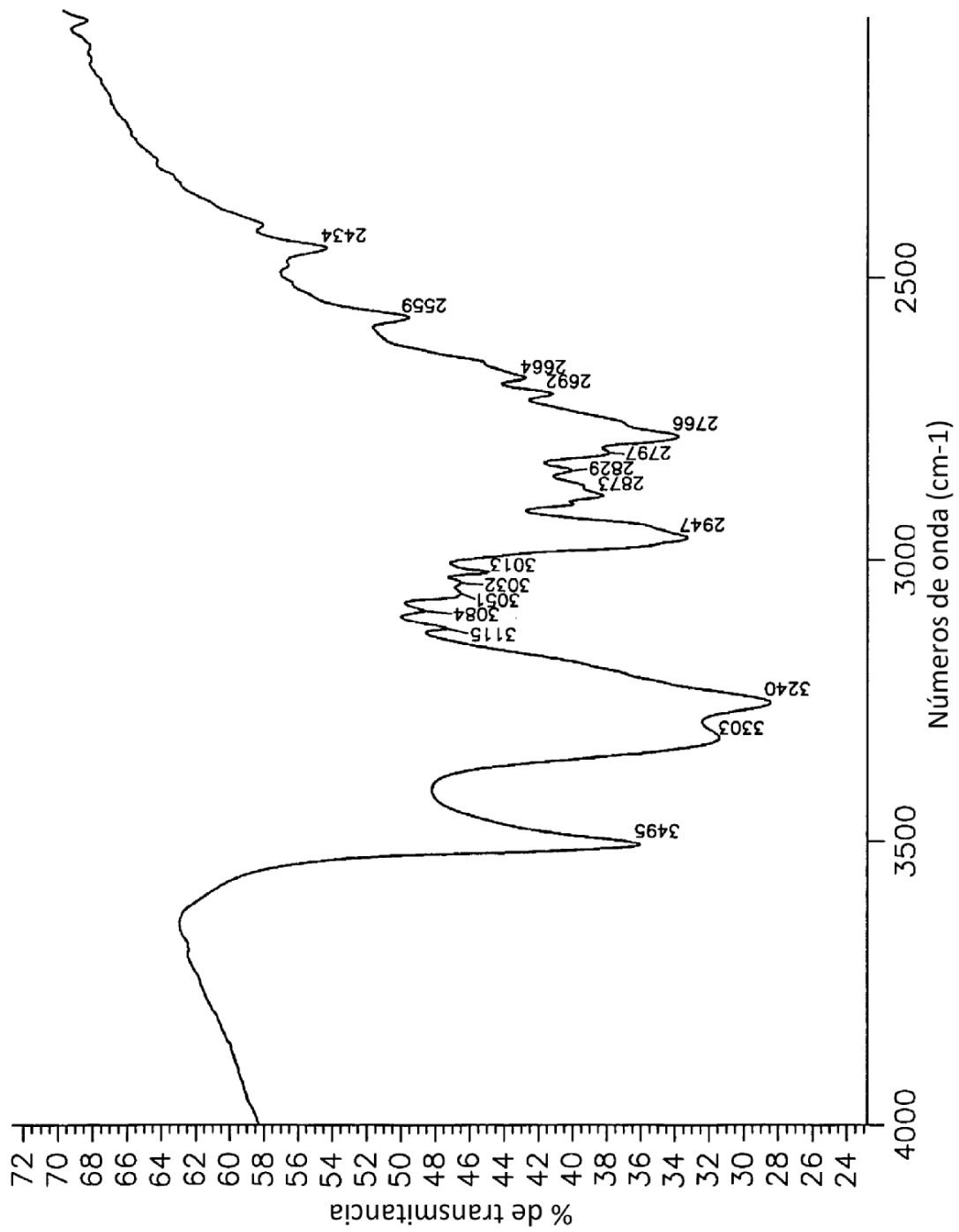


FIG. 81

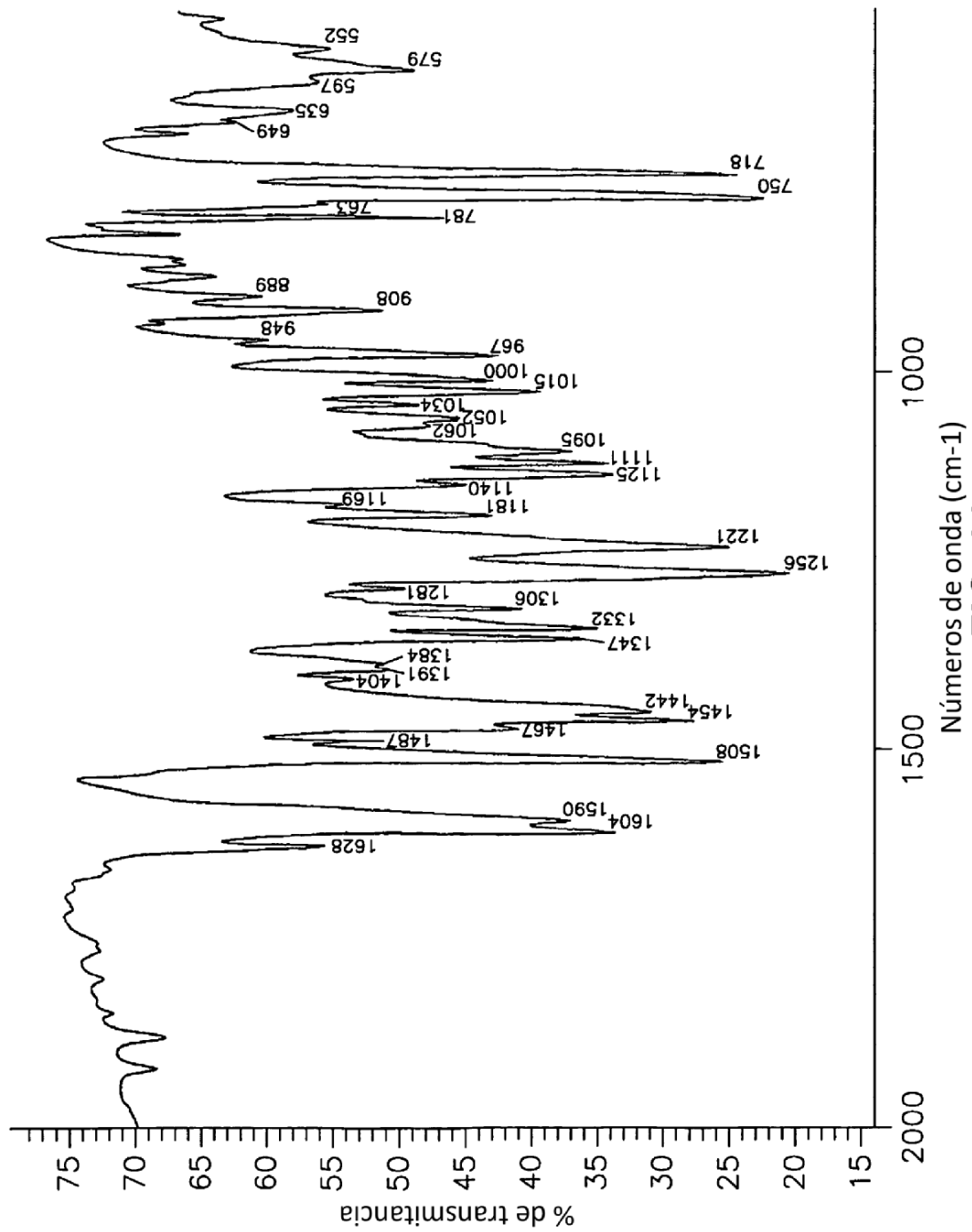


FIG. 82

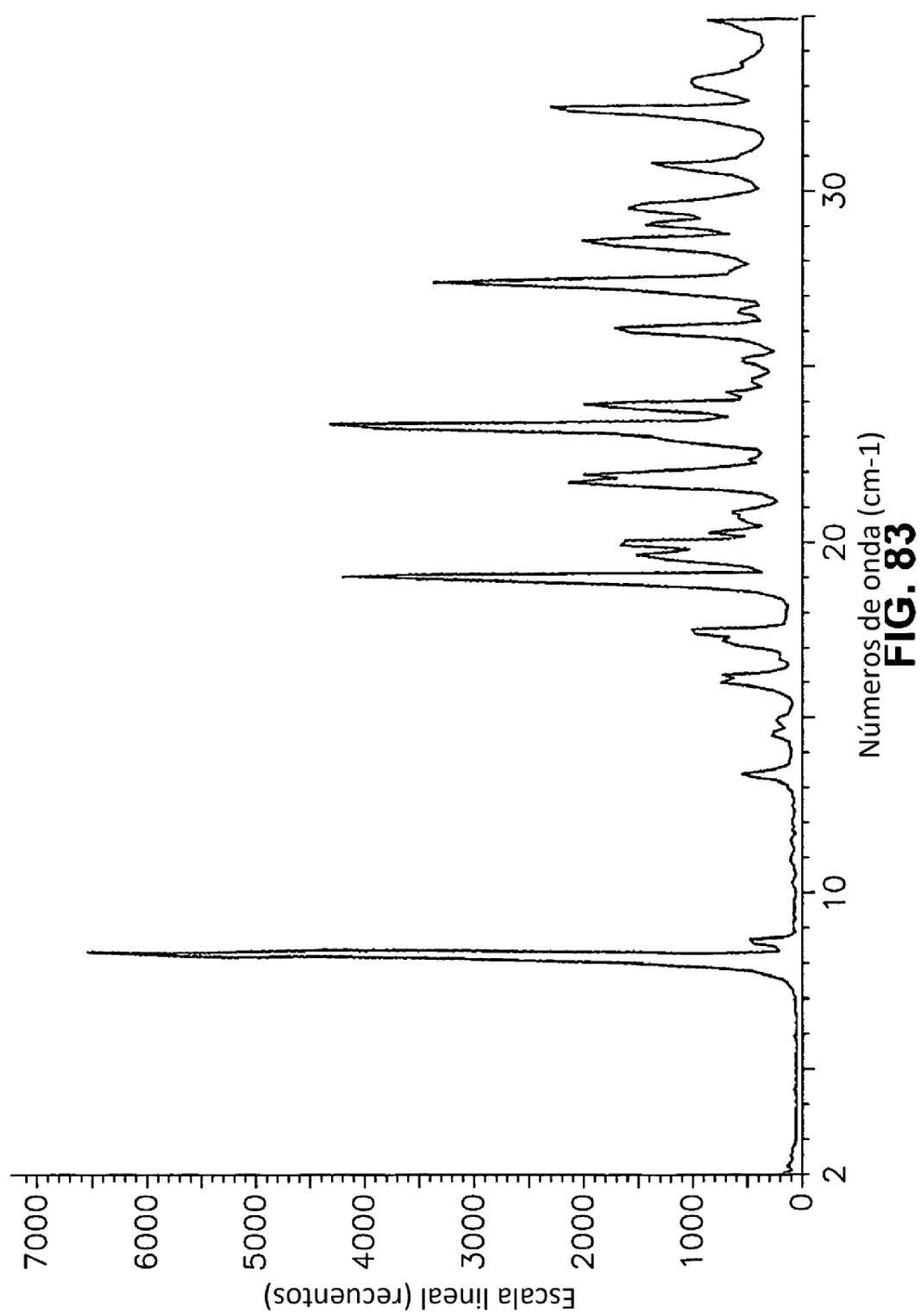


FIG. 83

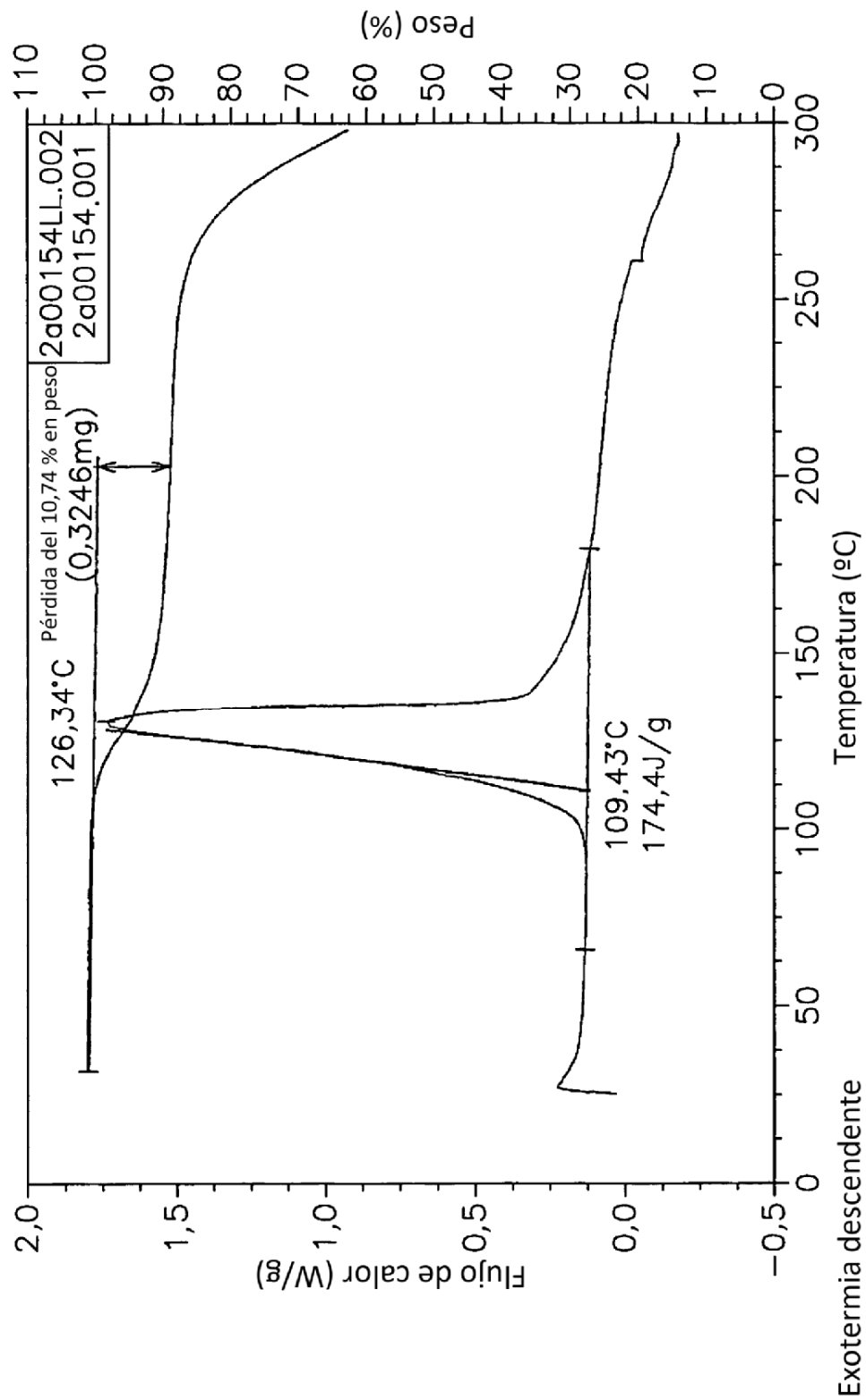


FIG. 84

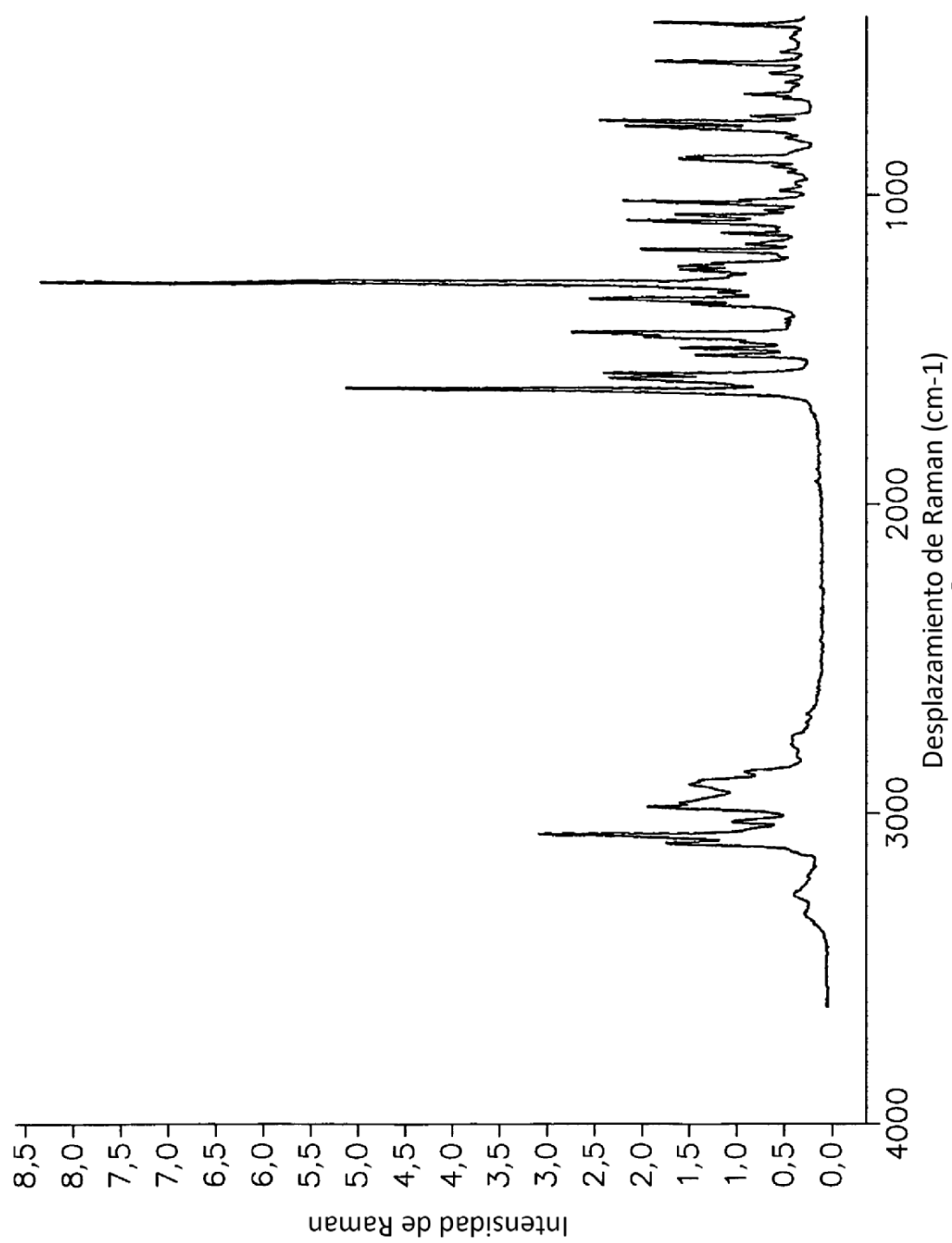


FIG. 85

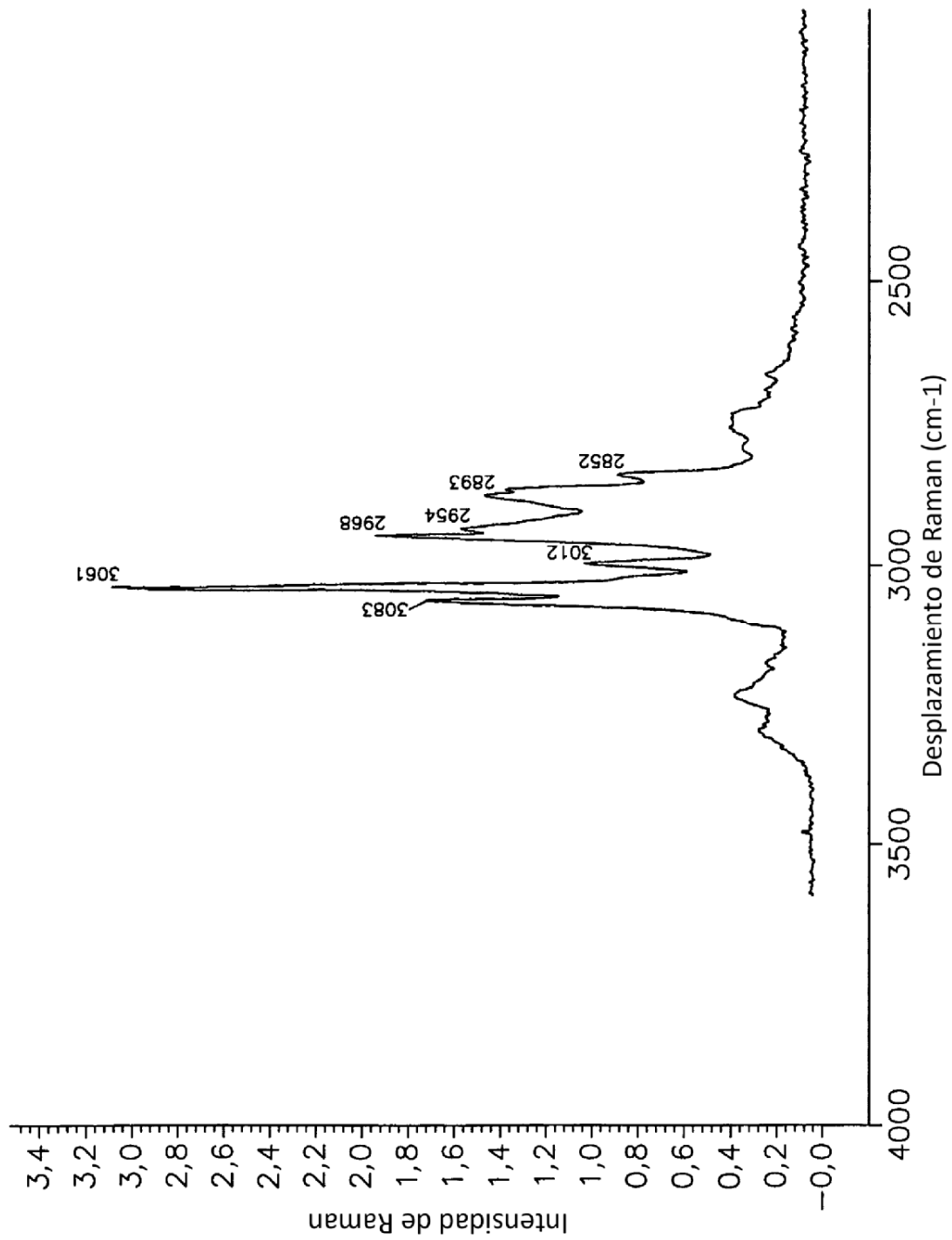
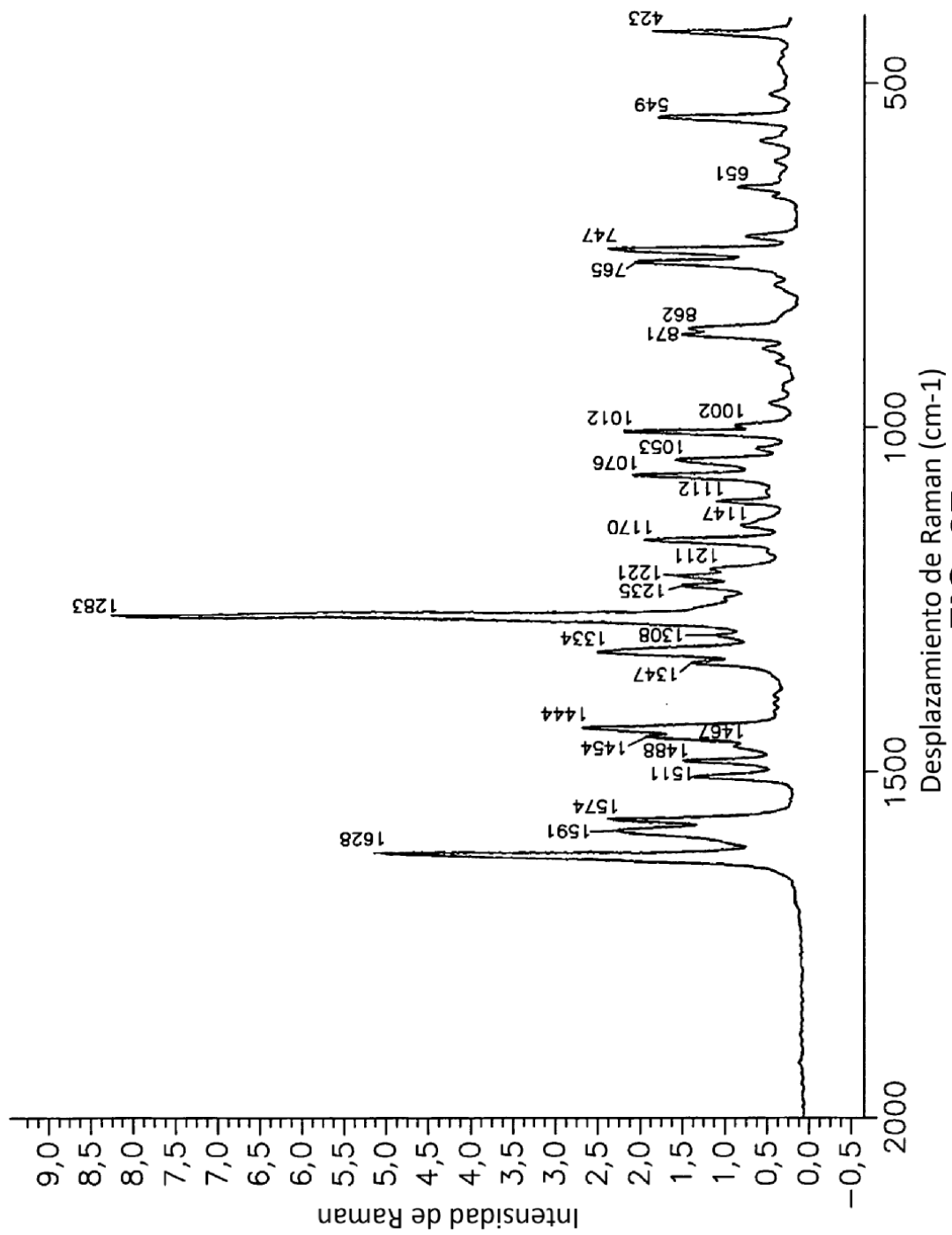


FIG. 86



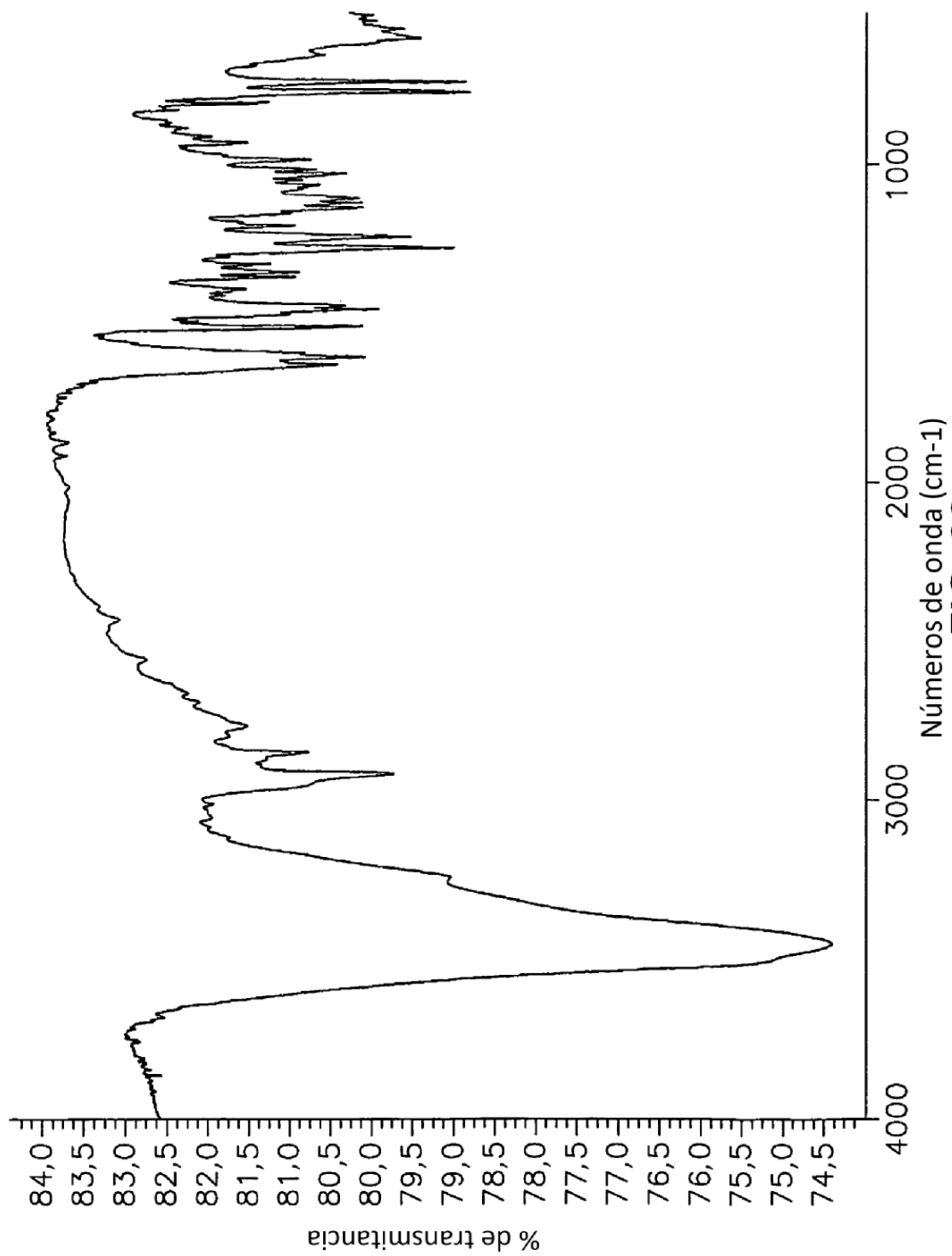


FIG. 88

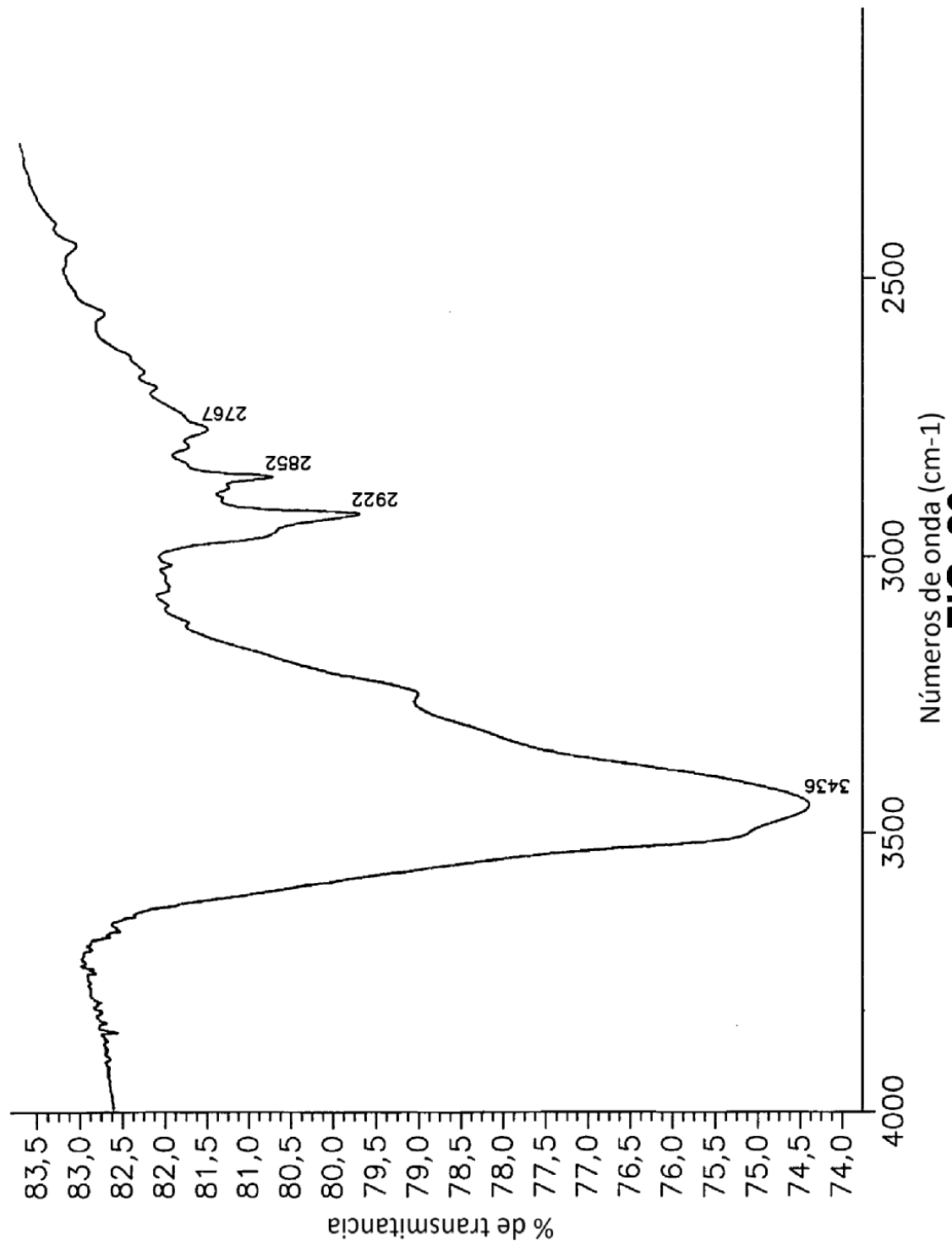
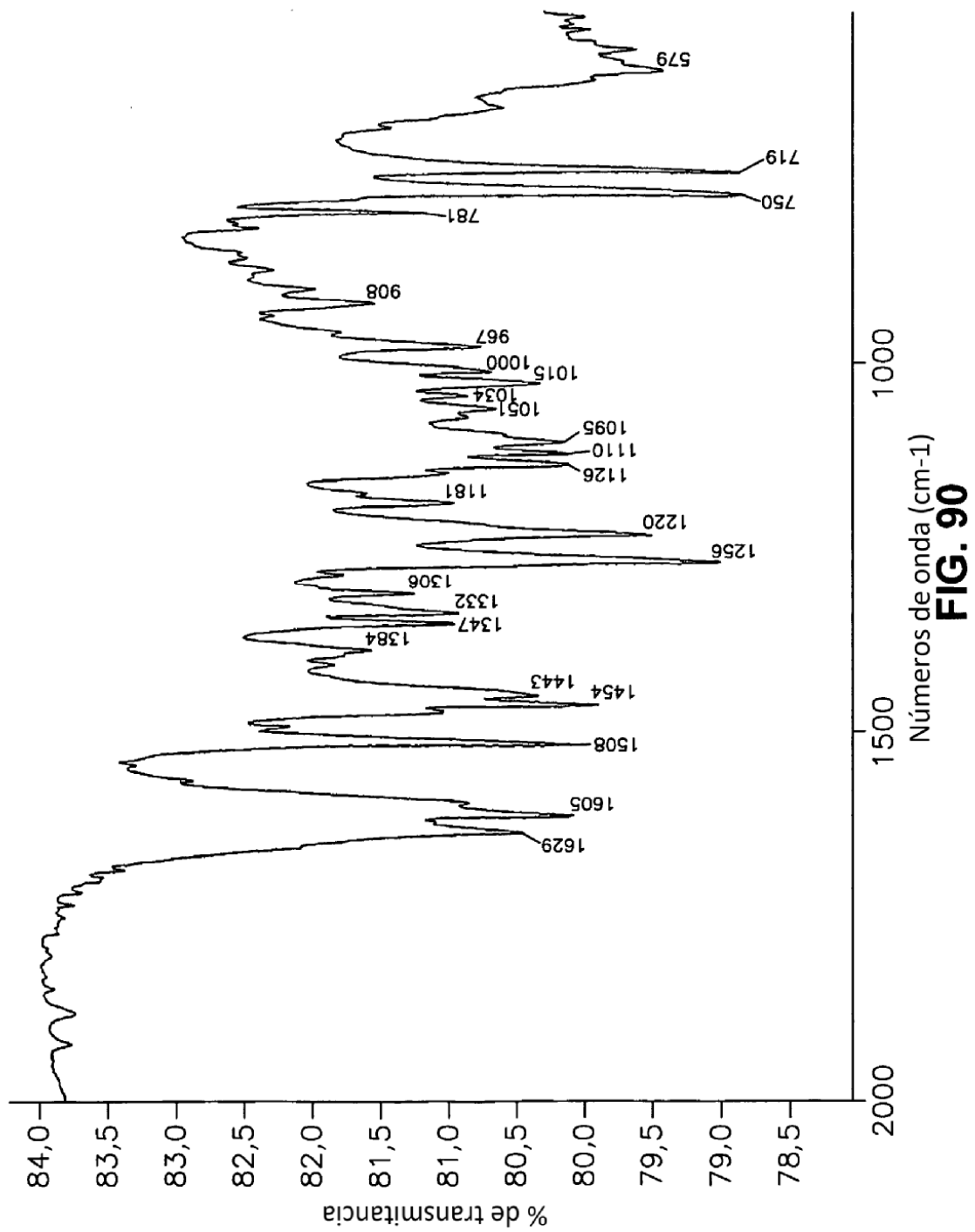
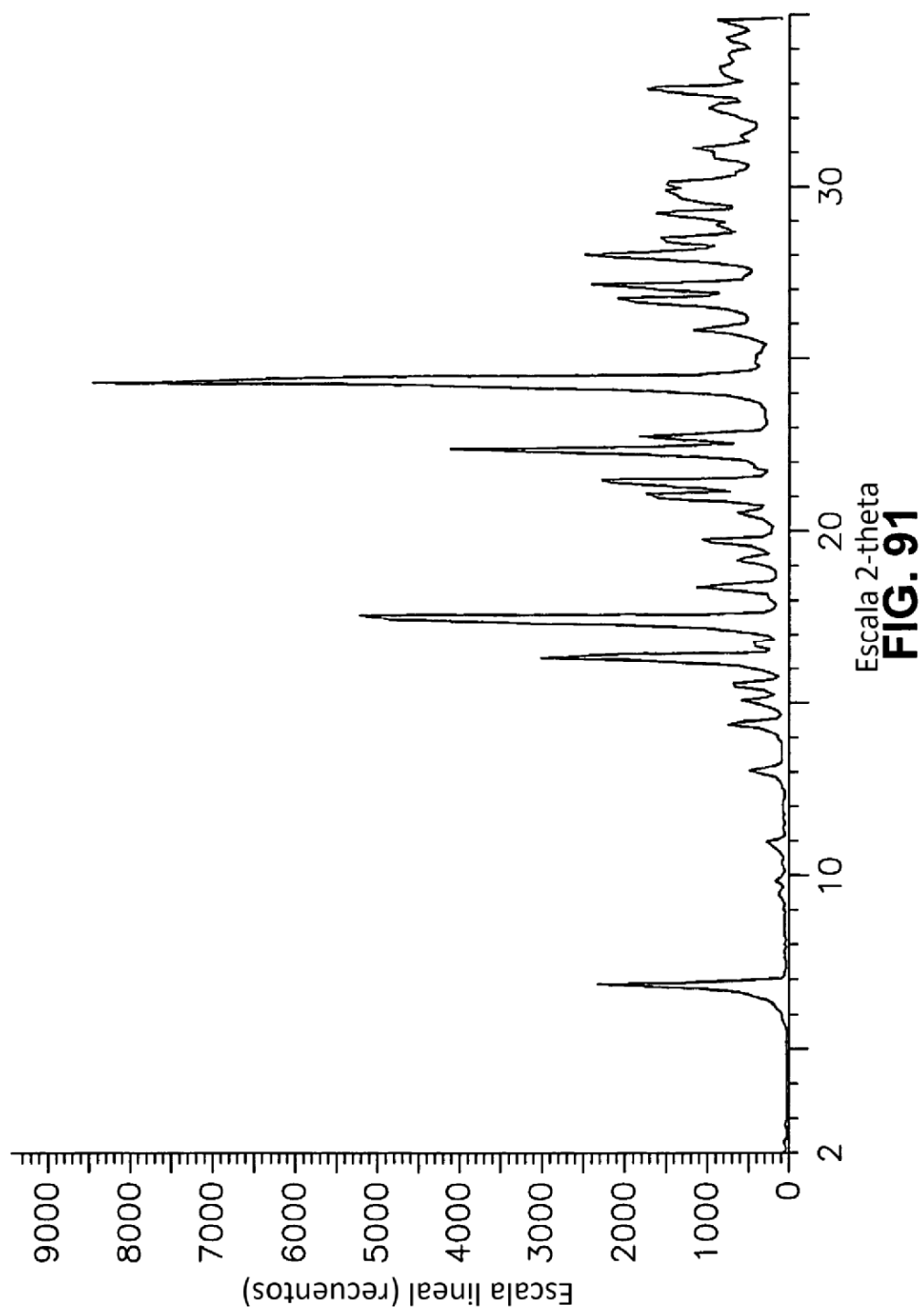
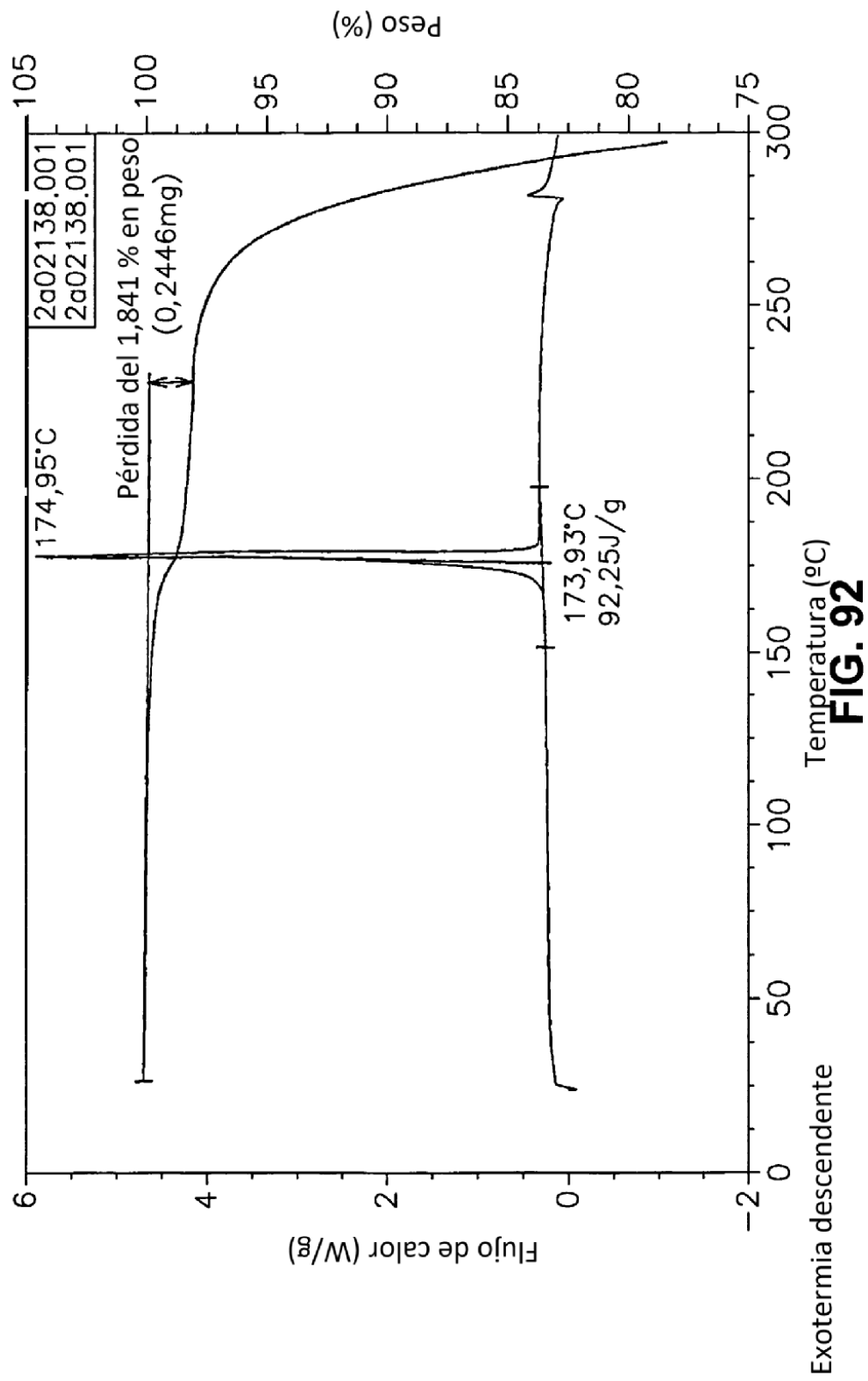
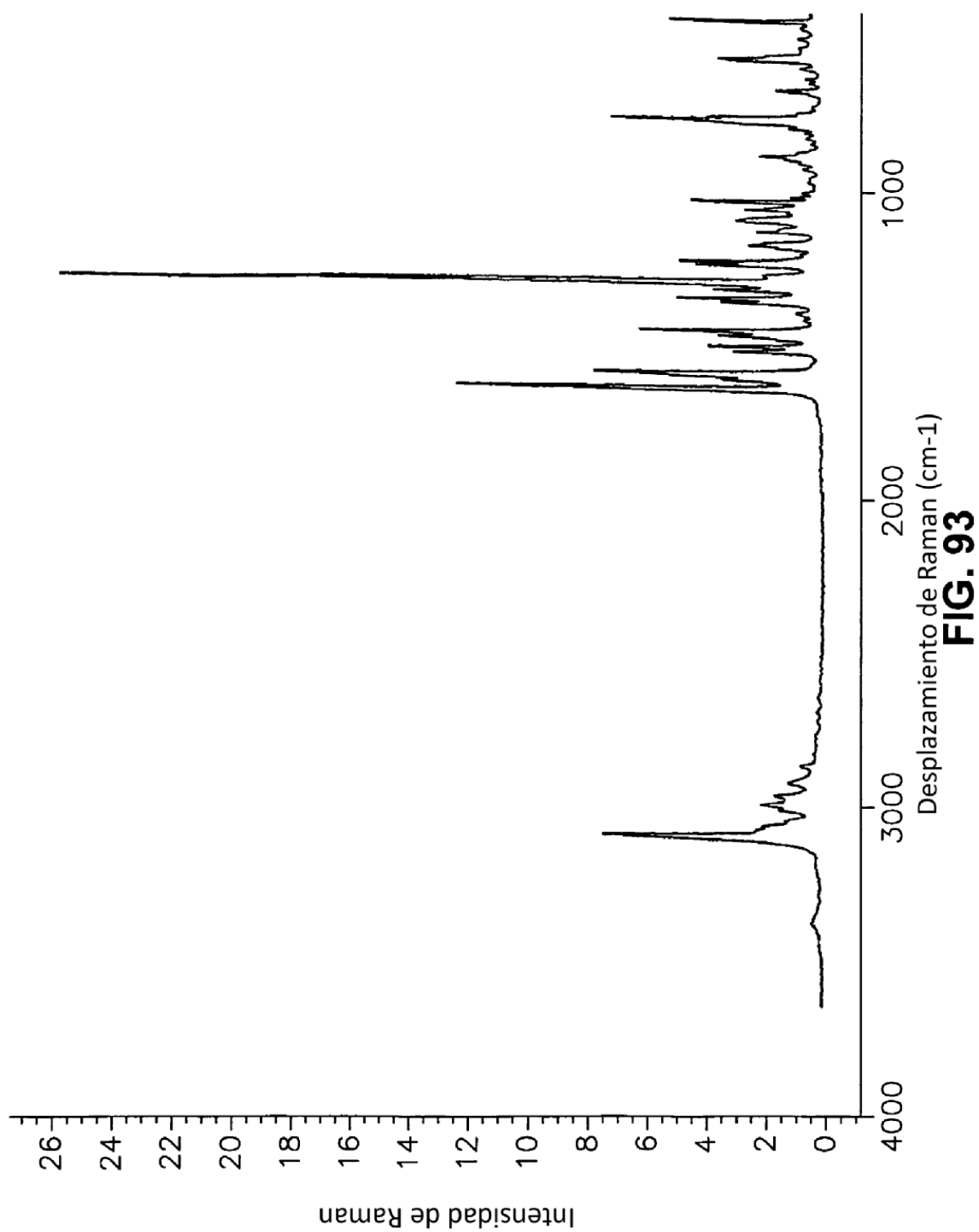


FIG. 89









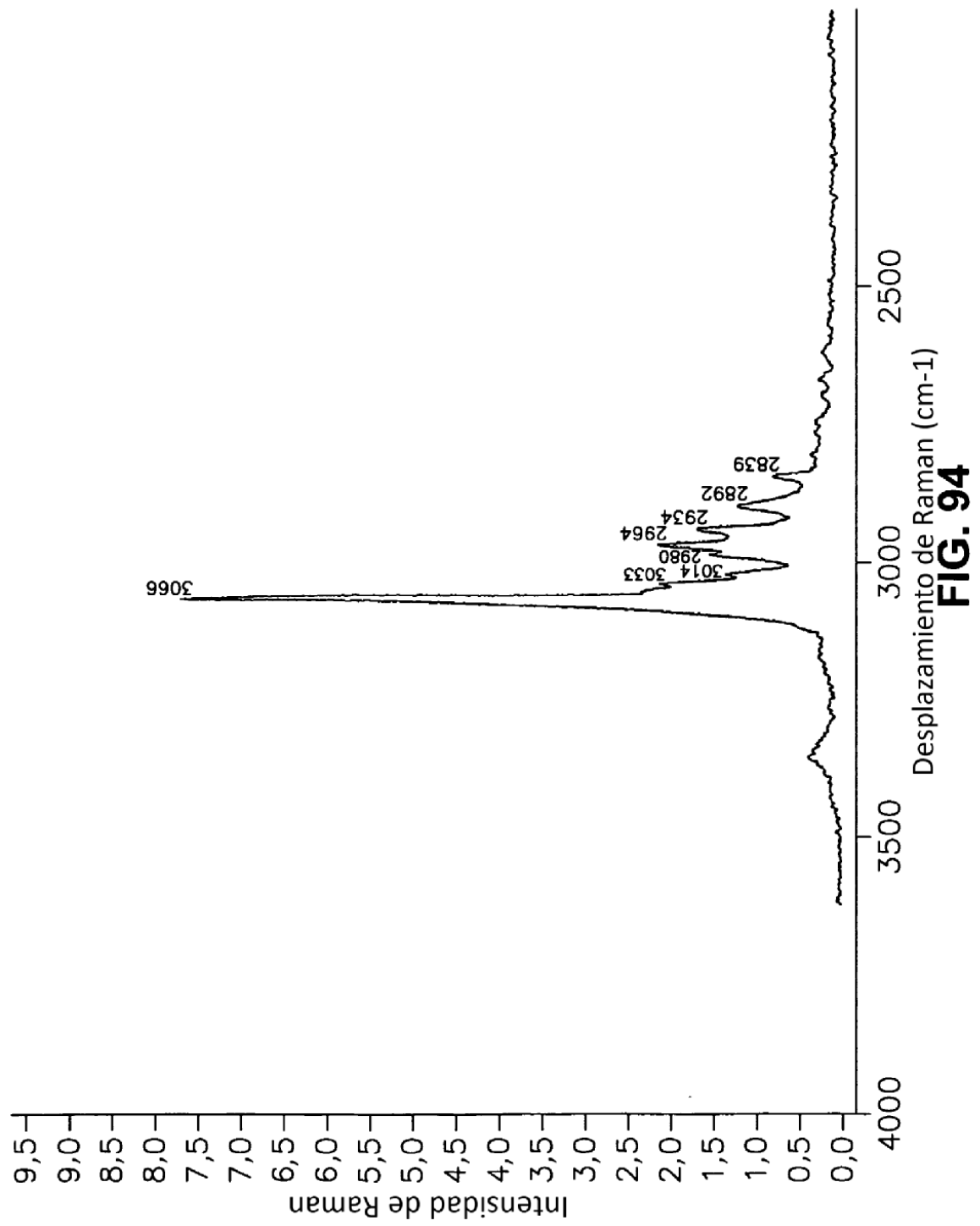
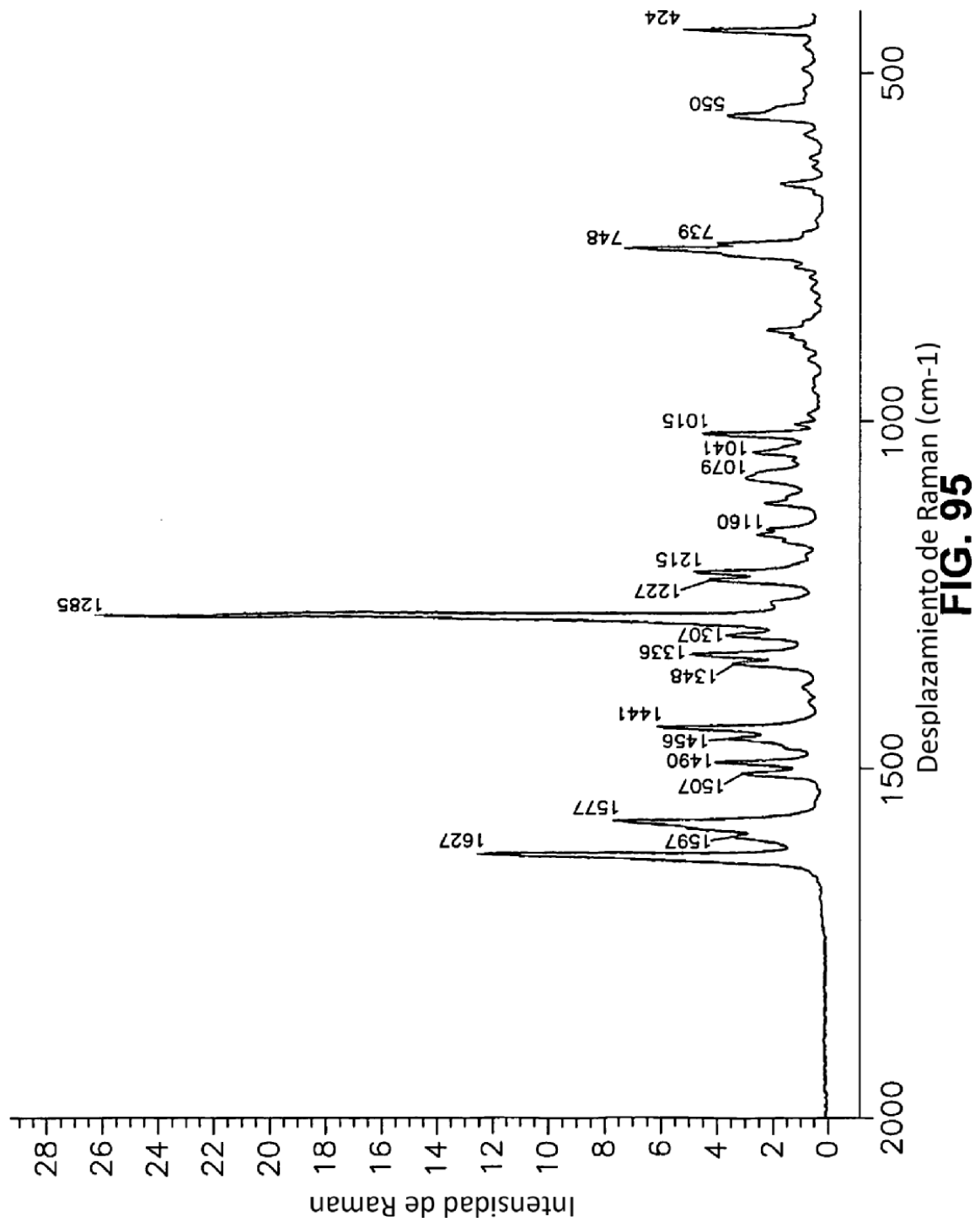
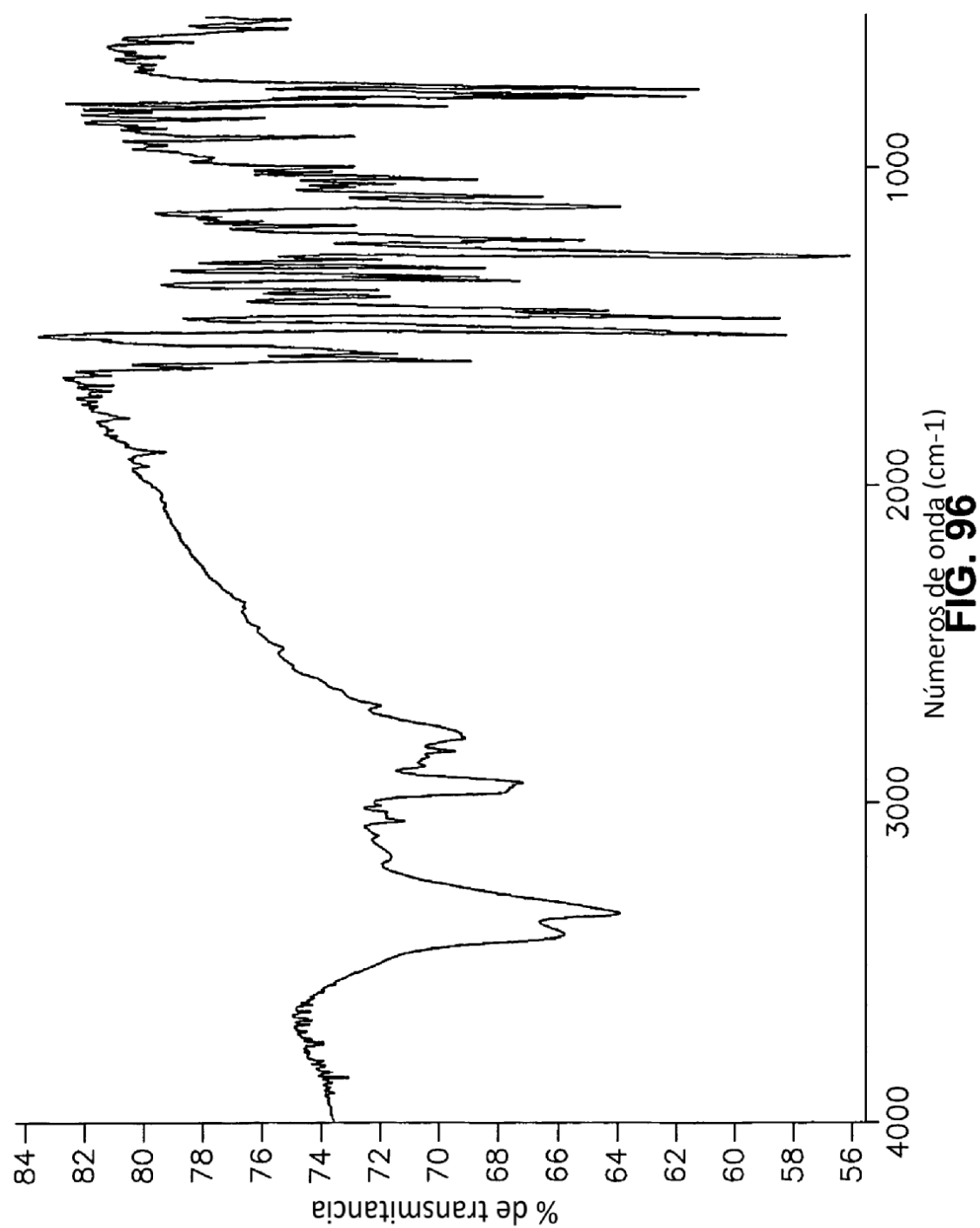
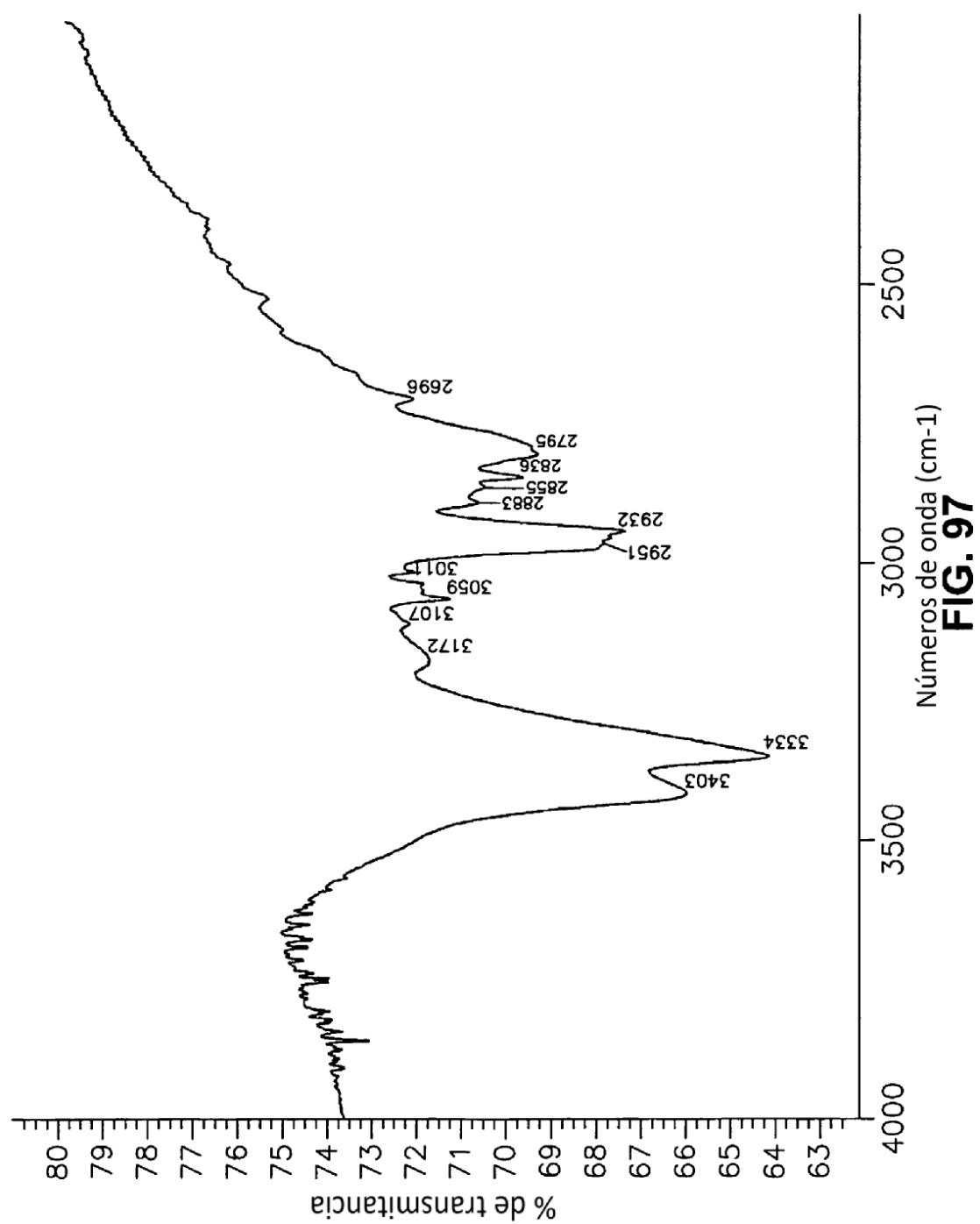
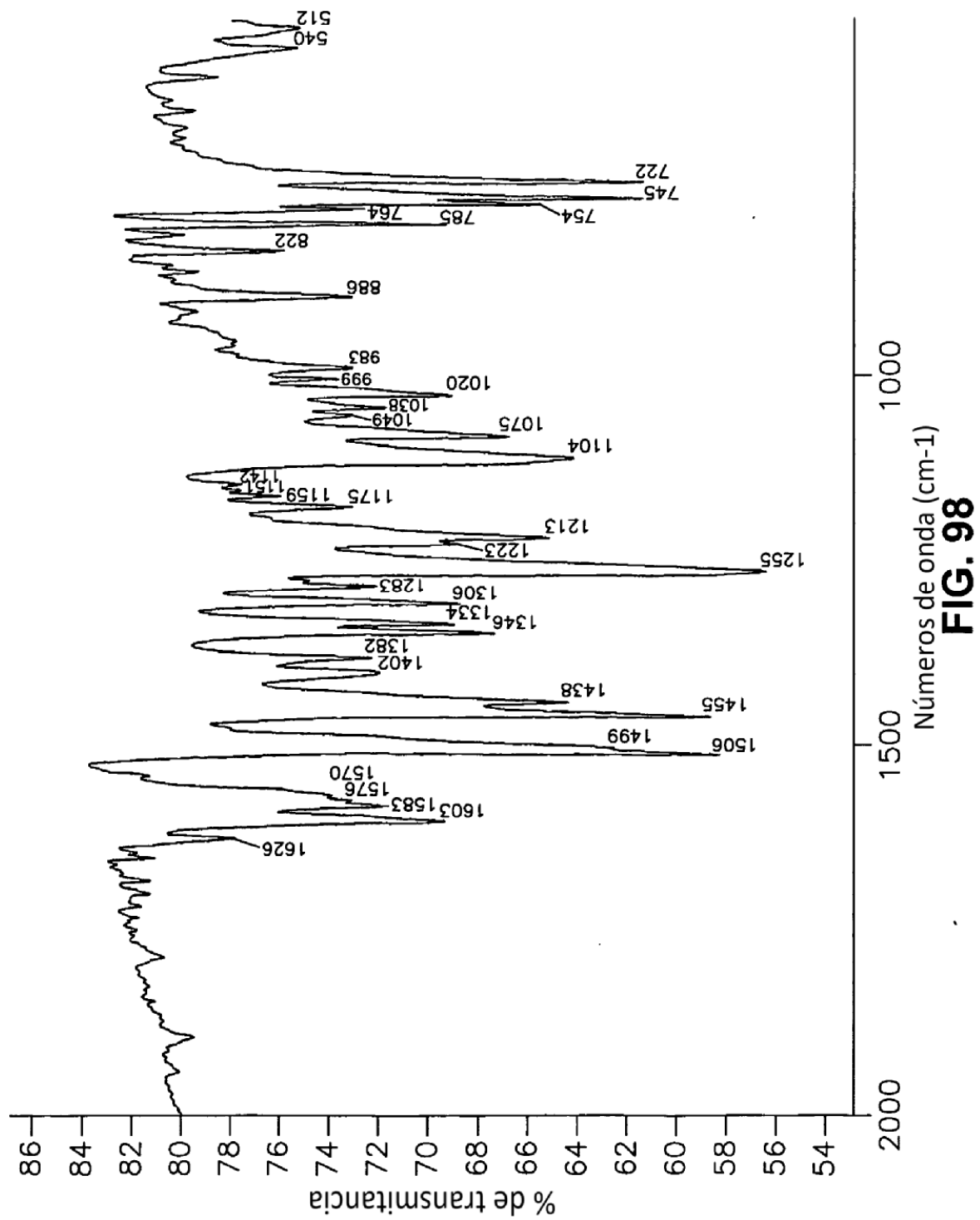


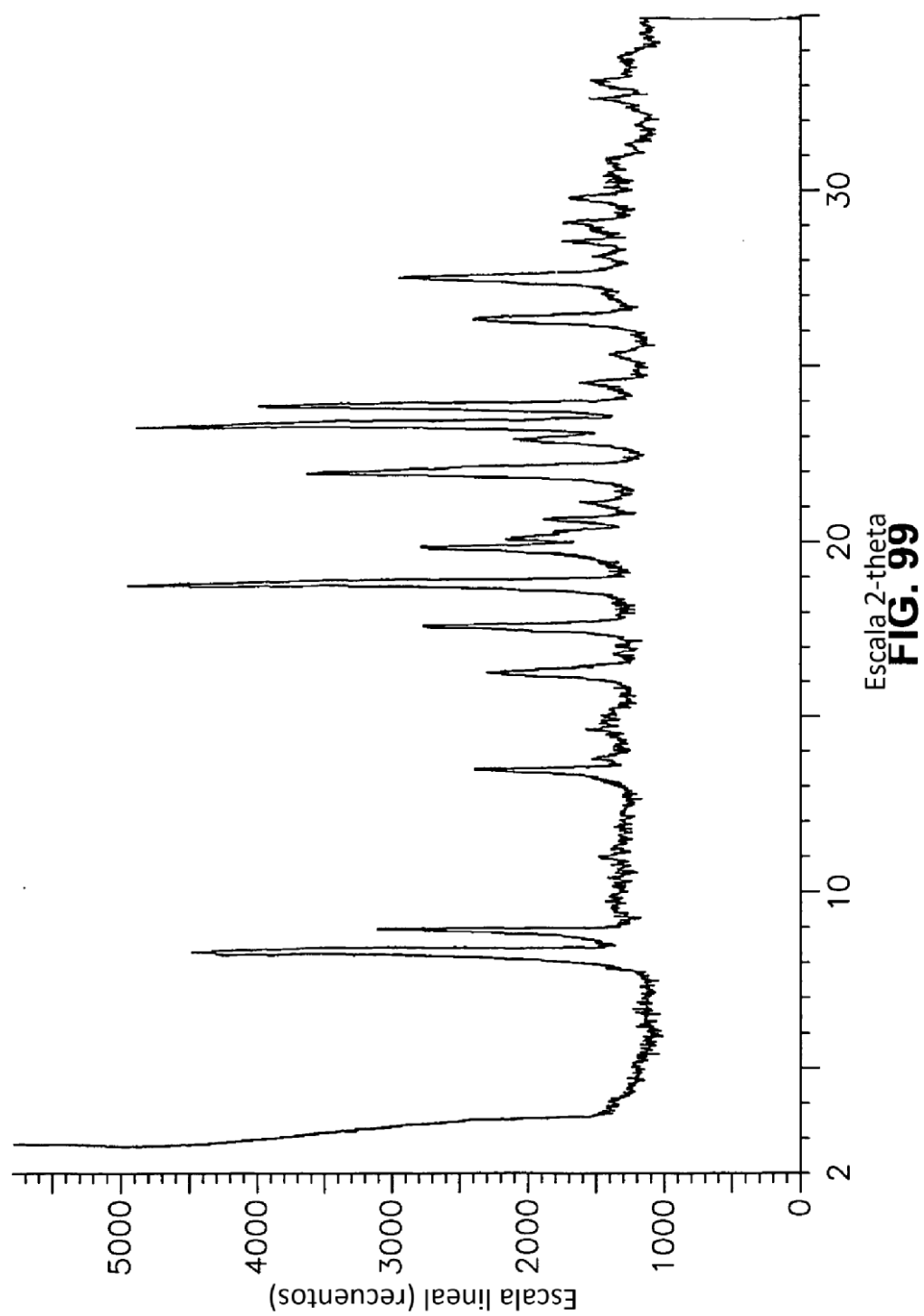
FIG. 94

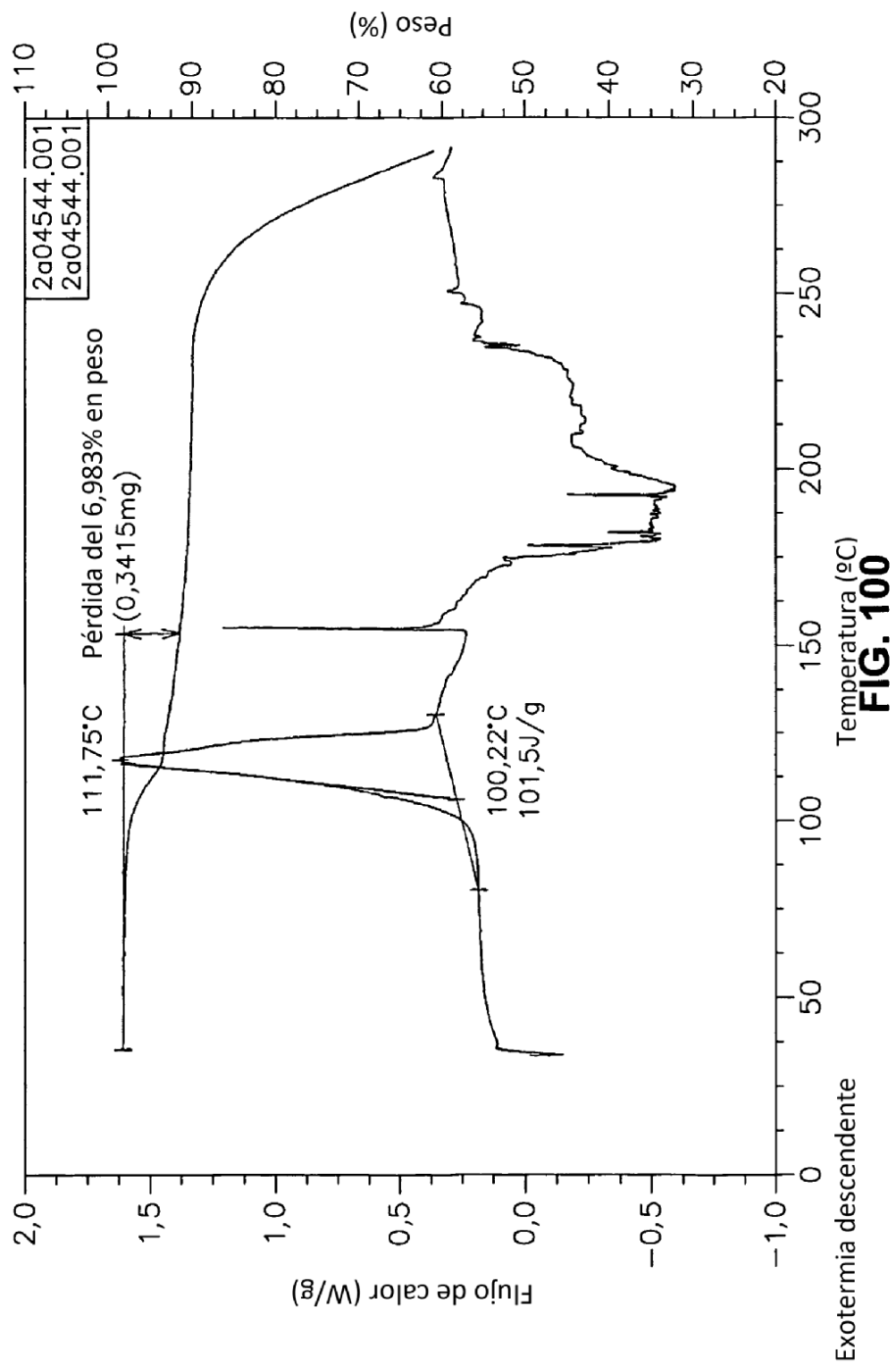


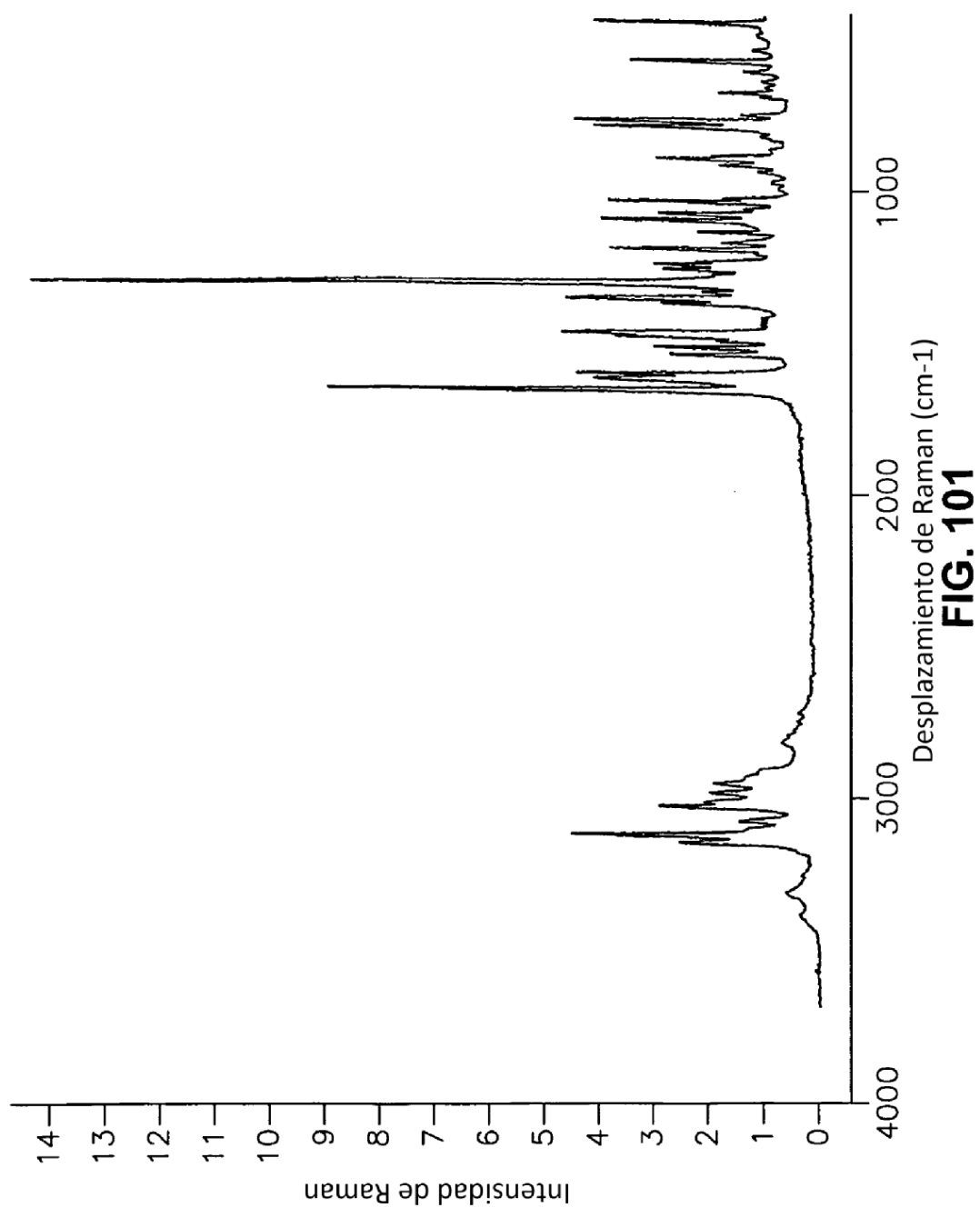


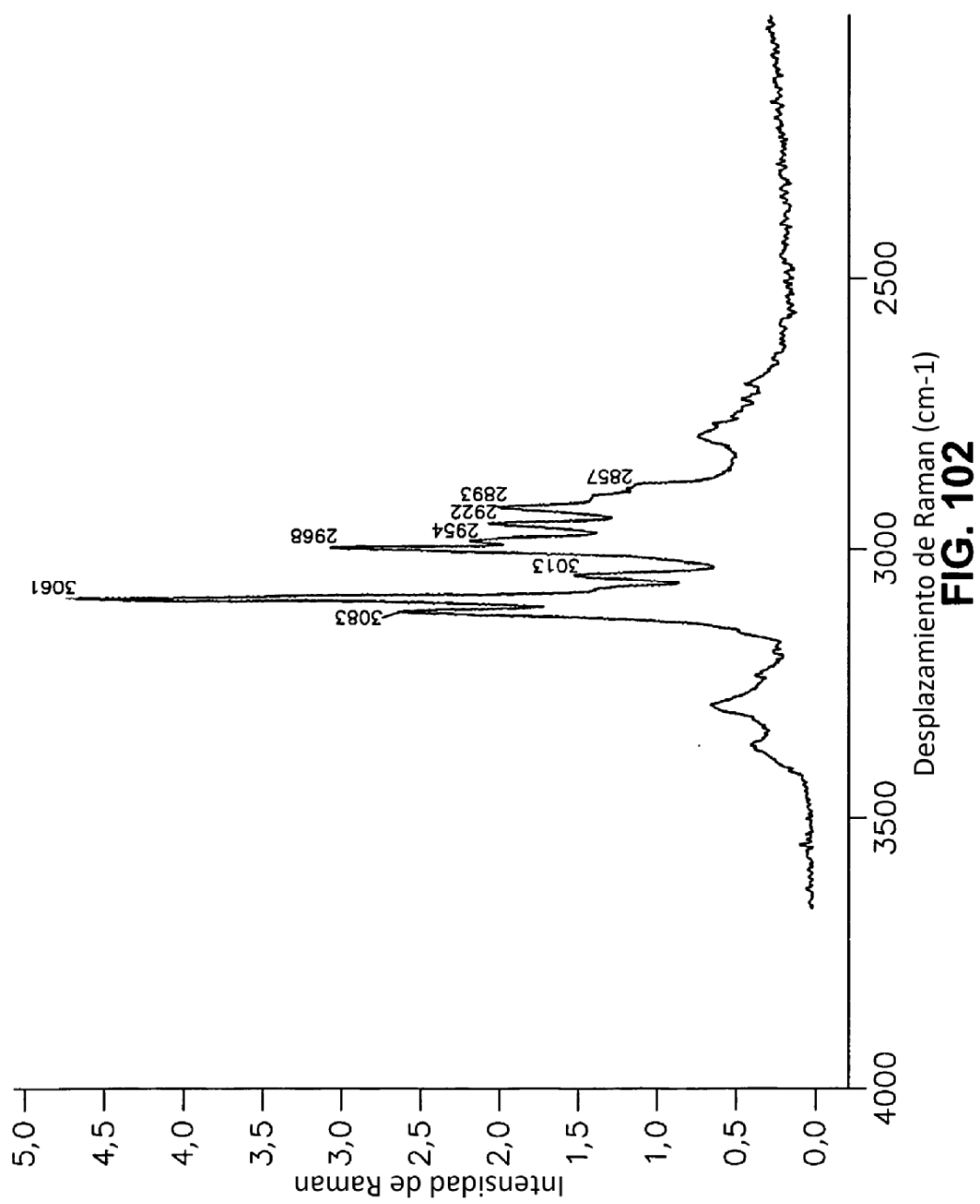


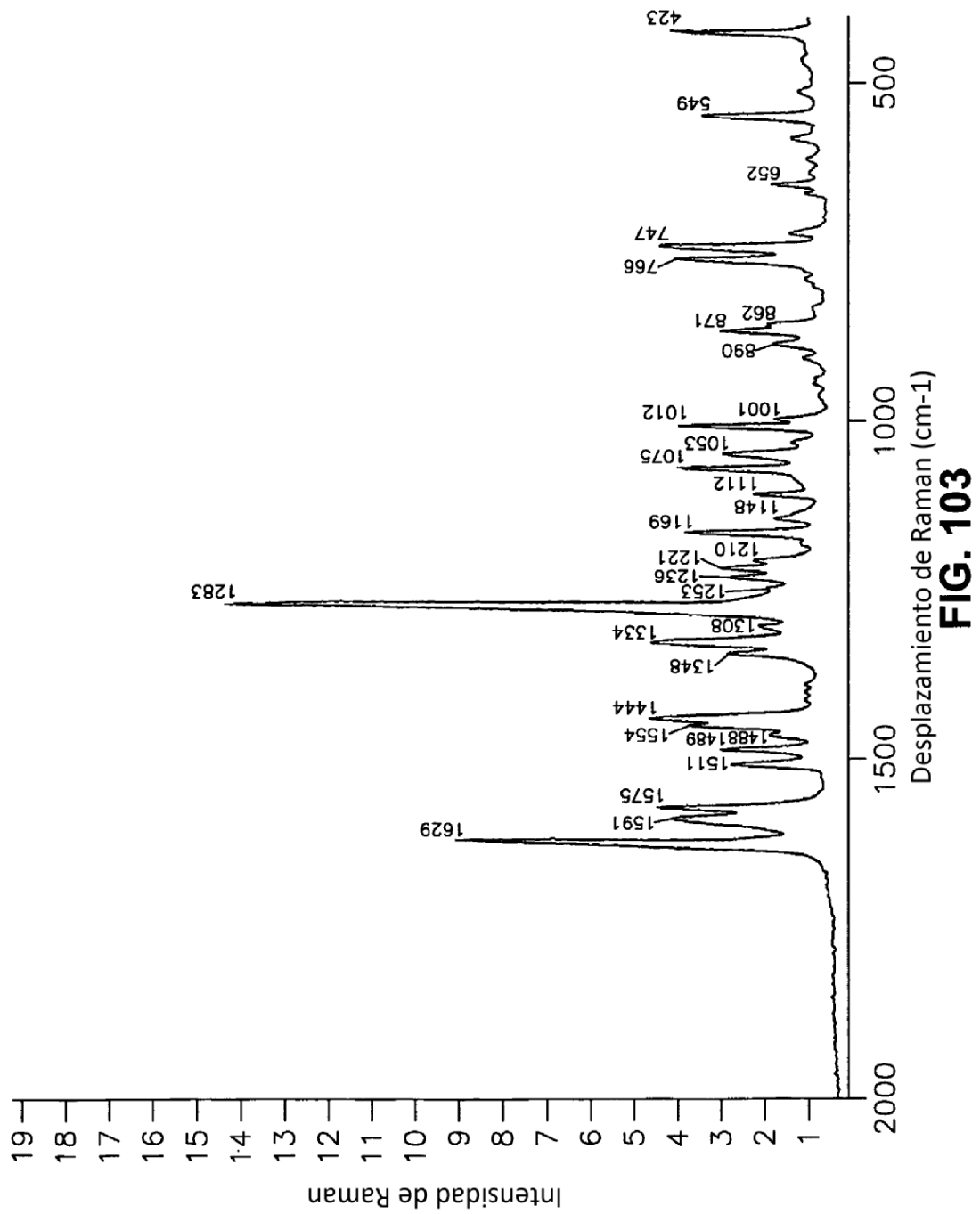


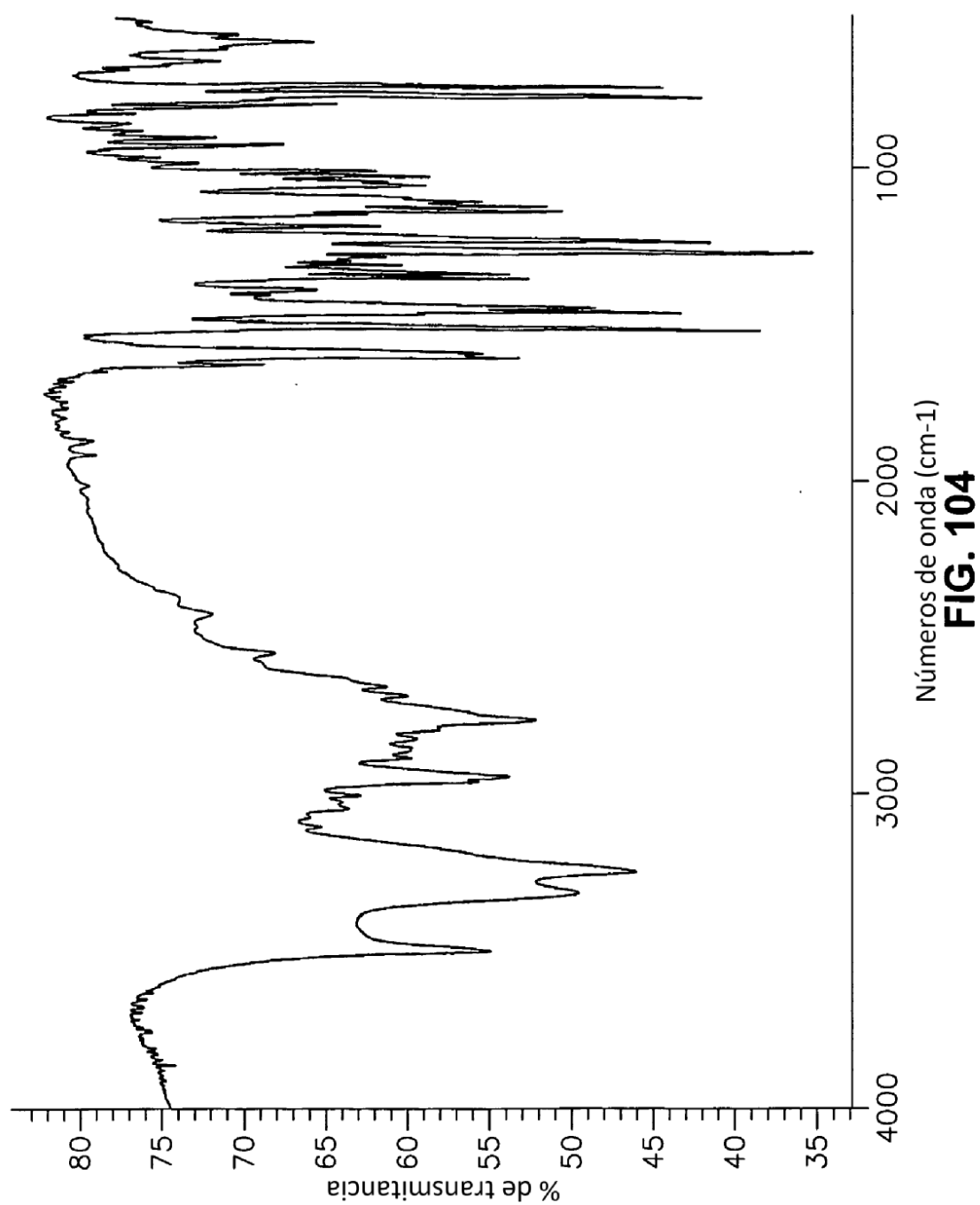


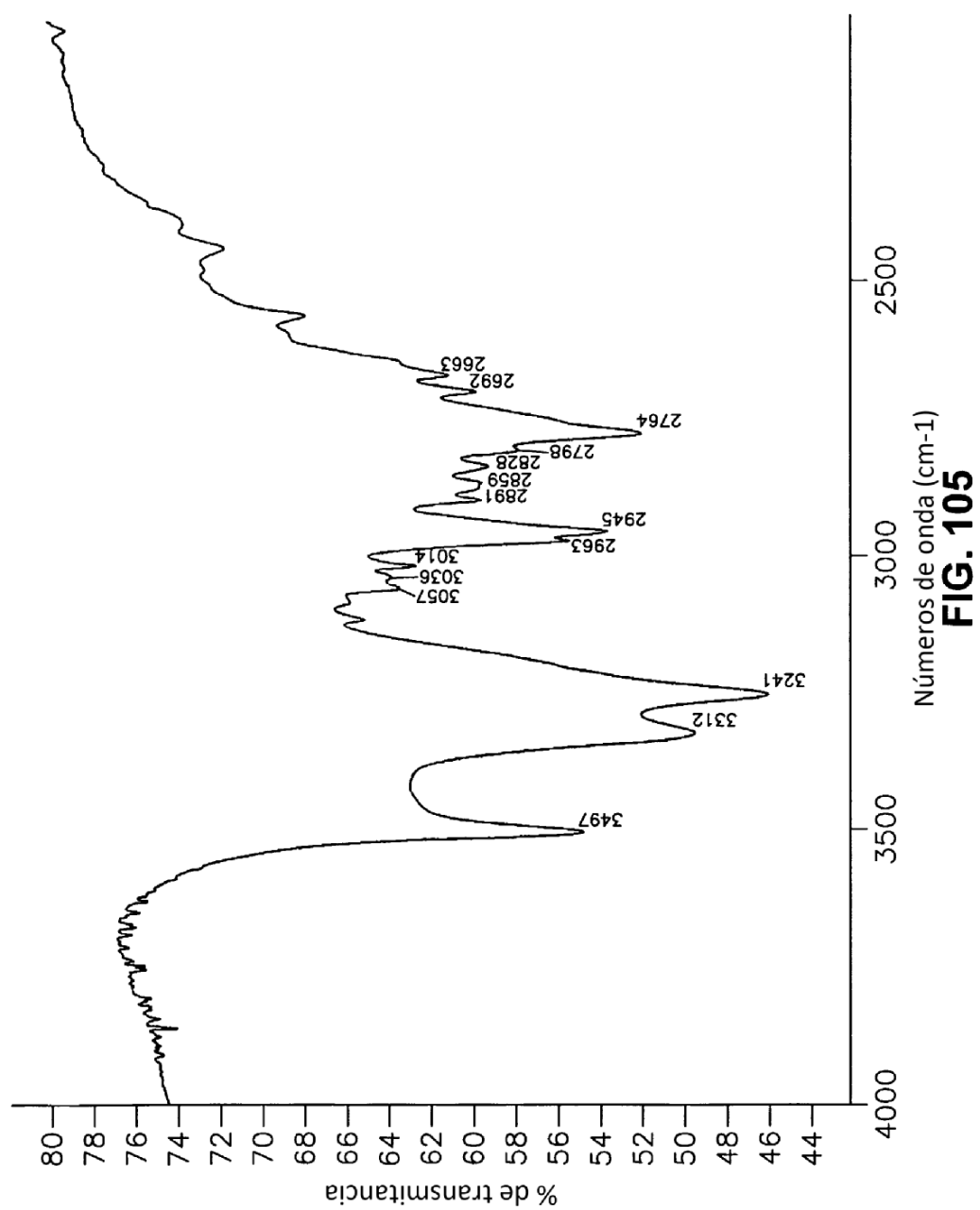


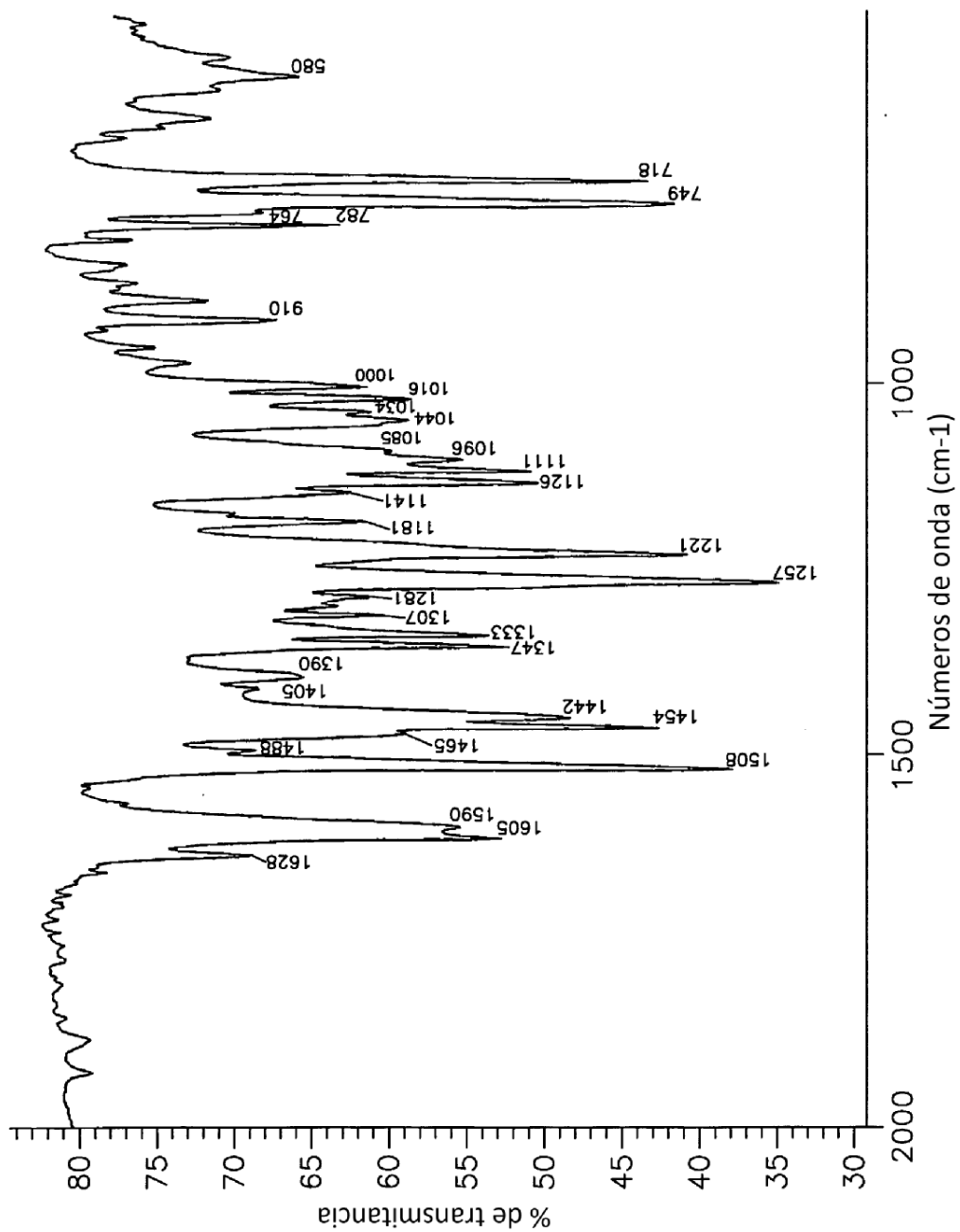


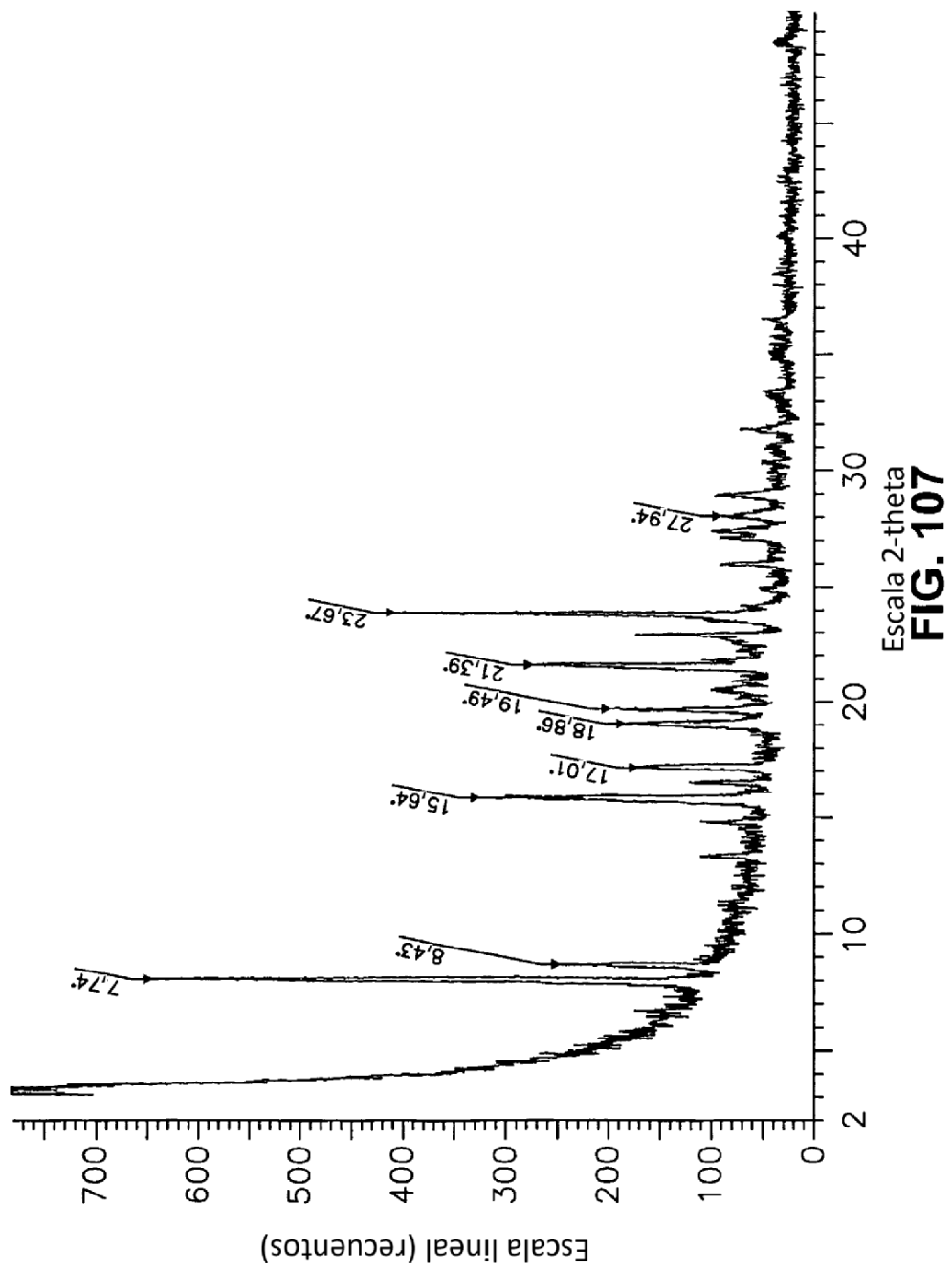


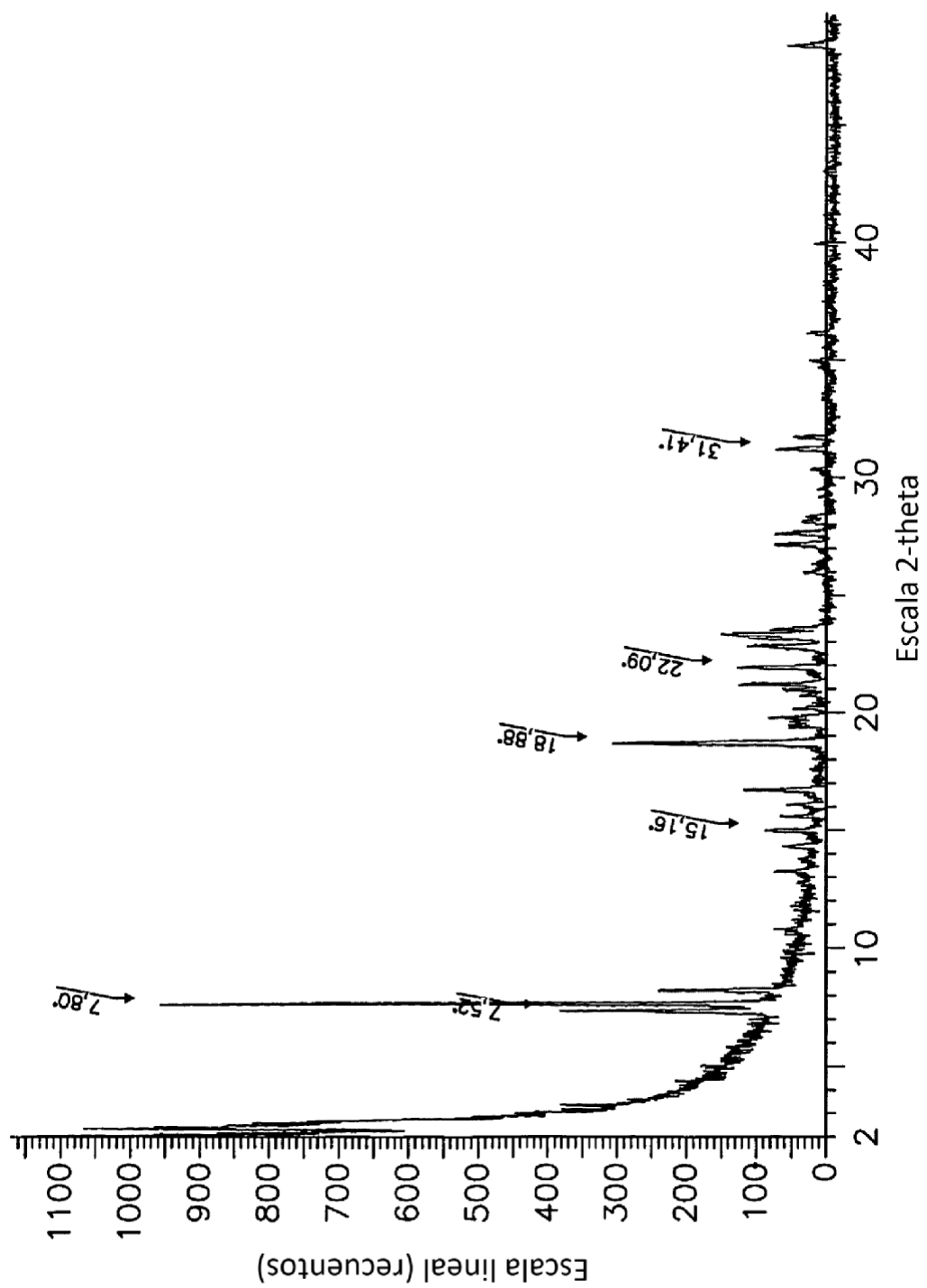


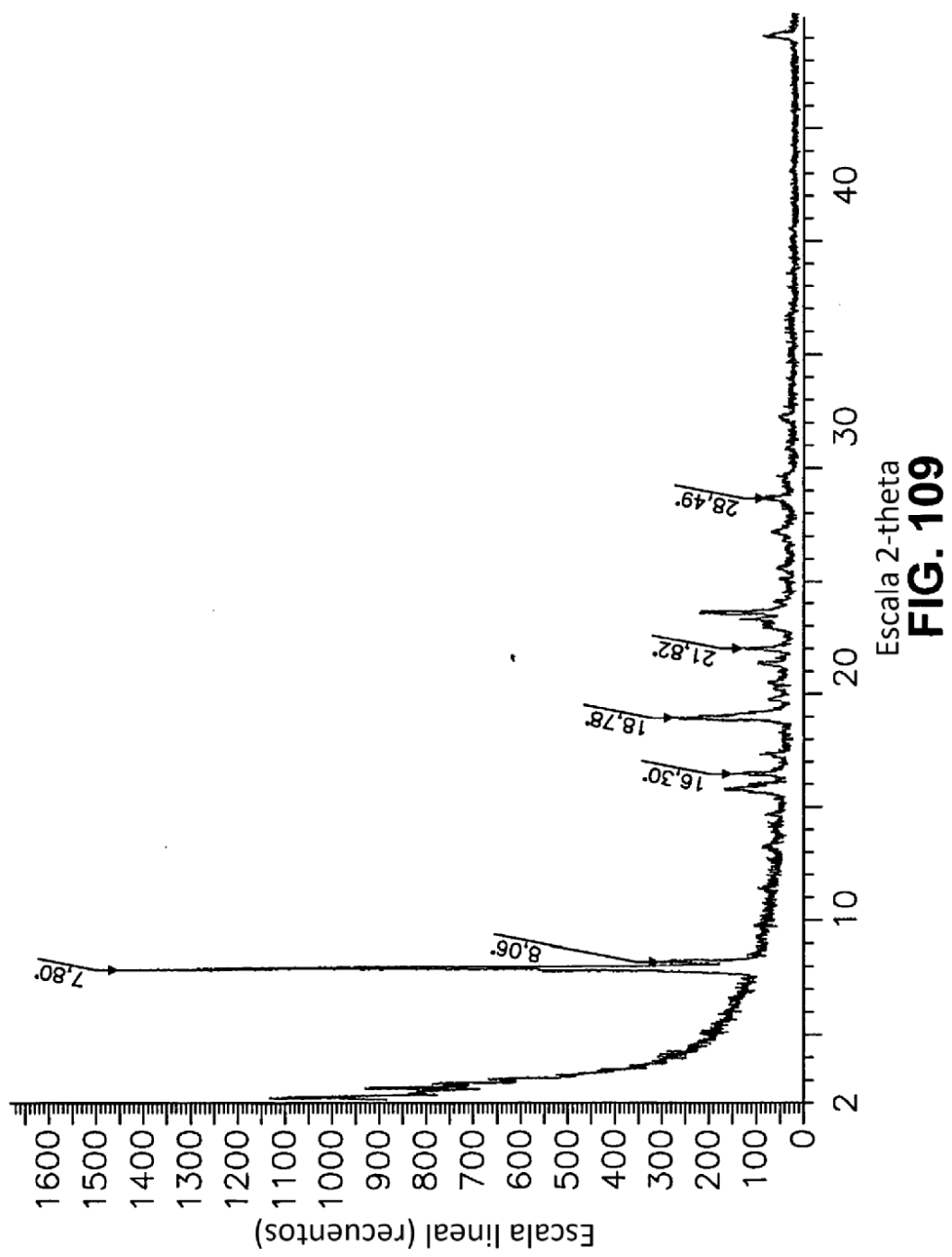


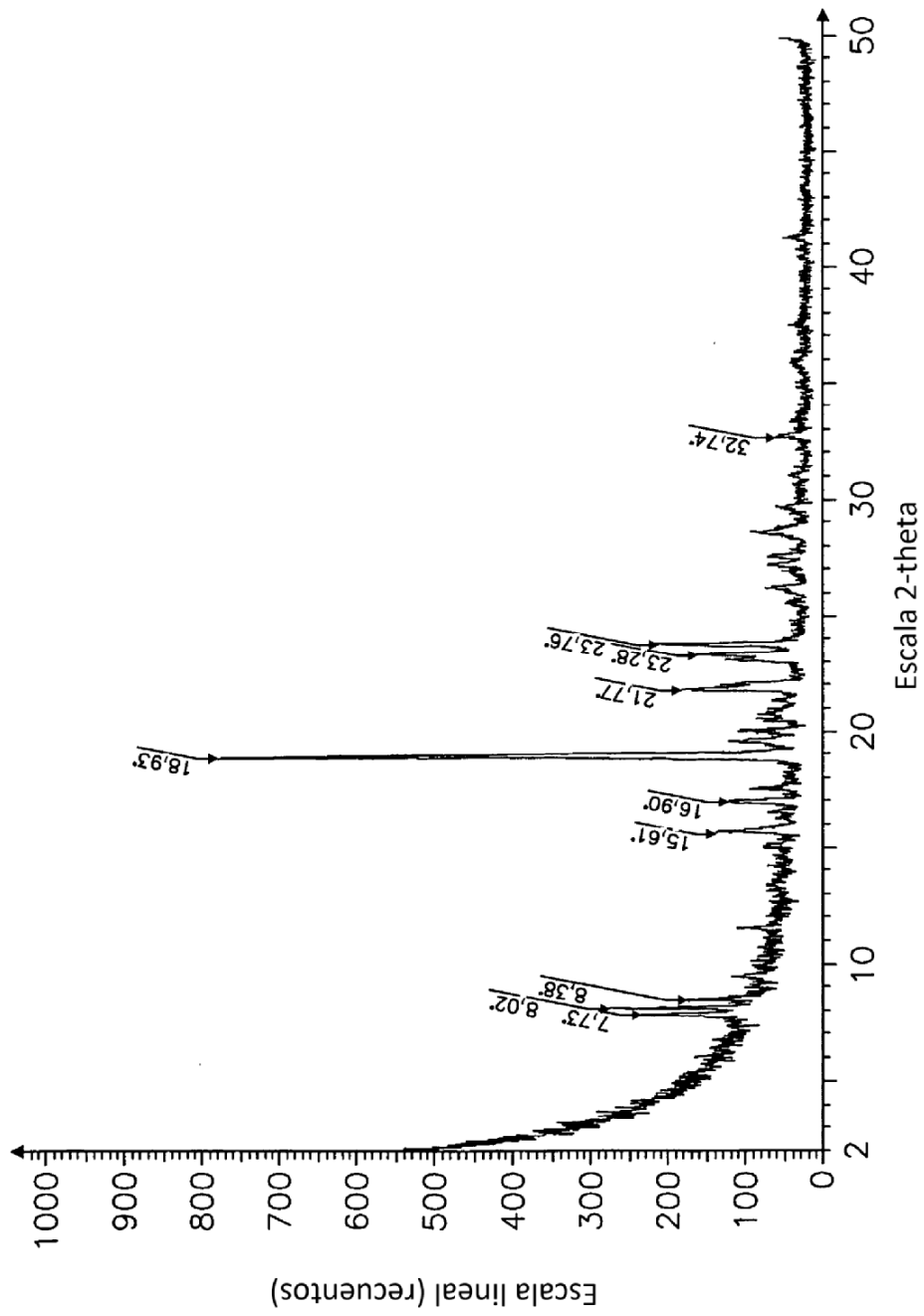












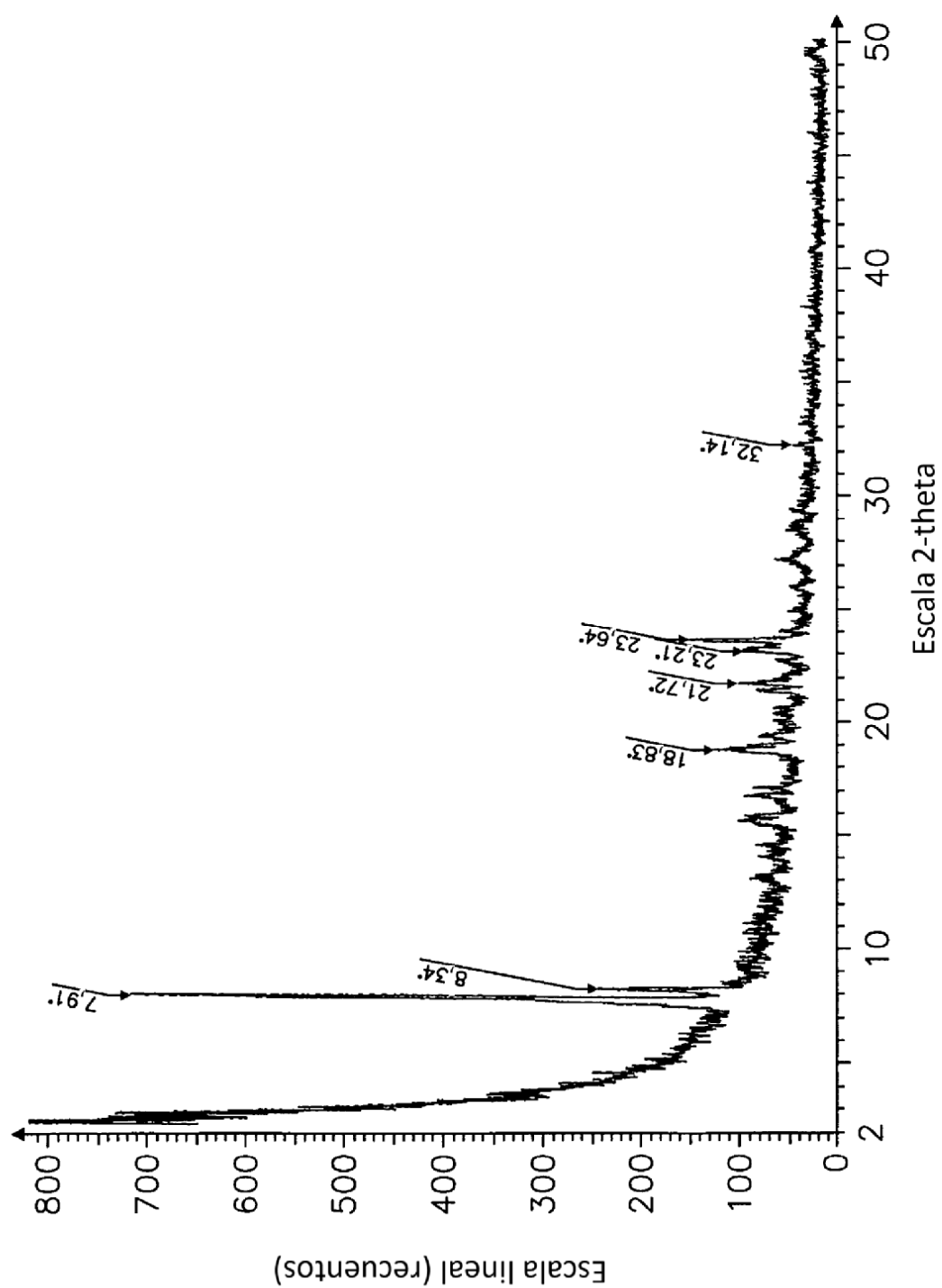


FIG. 111

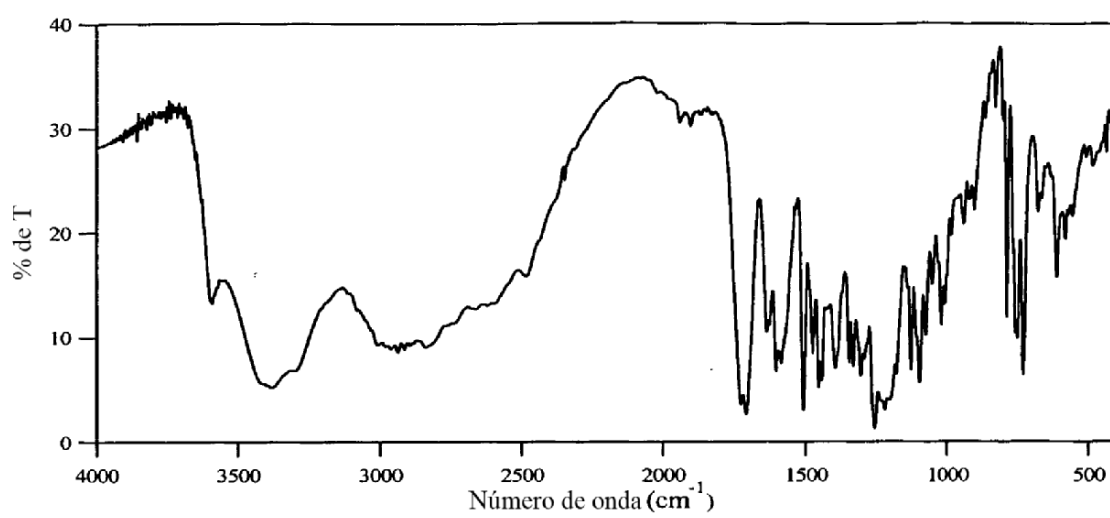


Figura 112

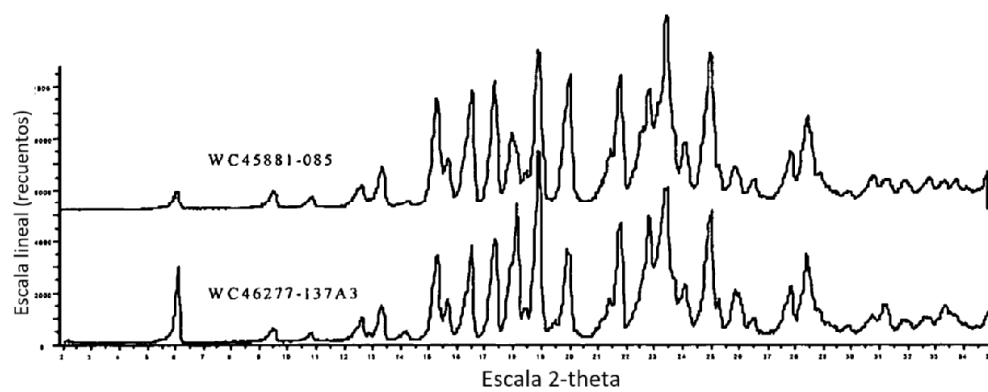


Figura 113

Espectro de FT-IR de mandelato de carvedilol

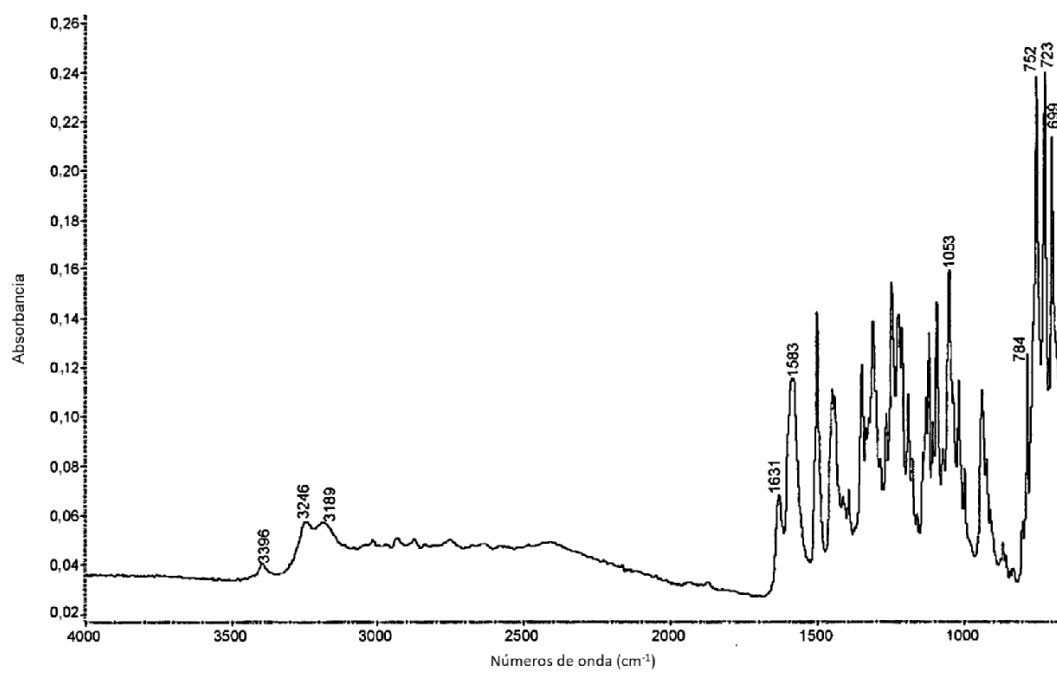


Figura 114

Espectro de FT-Raman de mandelato de carvedilol

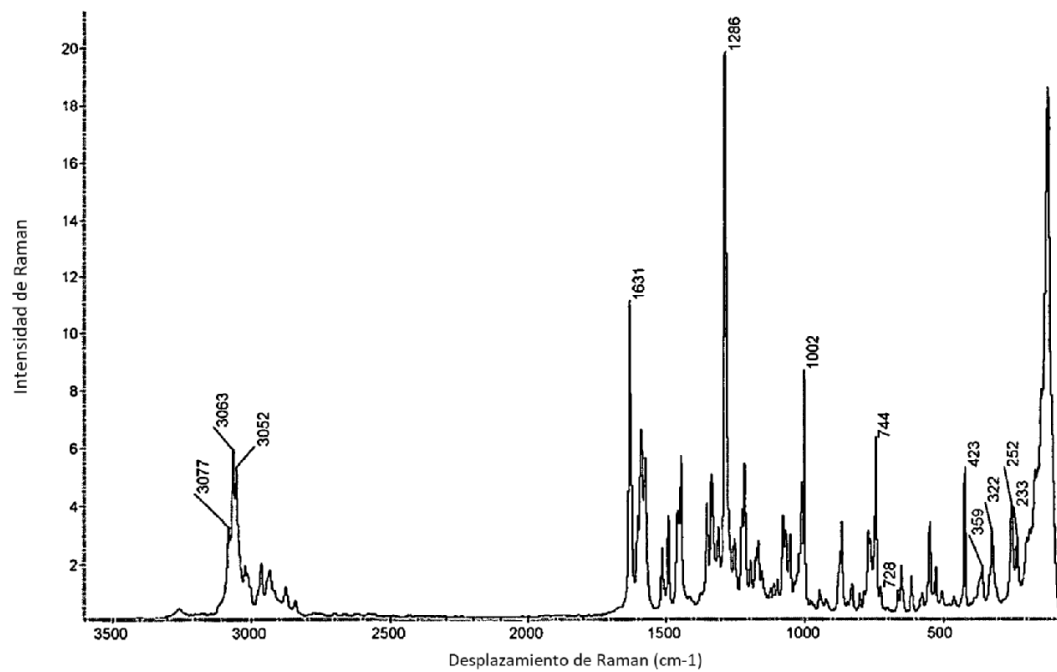


Figura 115

Espectro de FT-IR de lactato de carvedilol

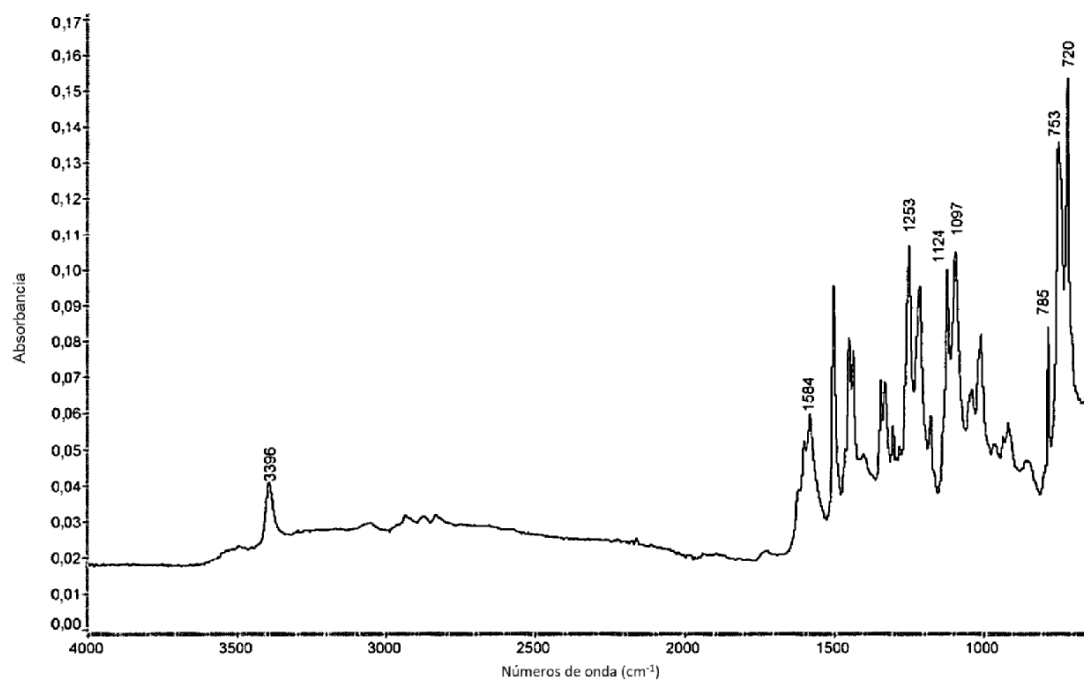


Figura 116

Espectro de FT-Raman de lactato de carvedilol

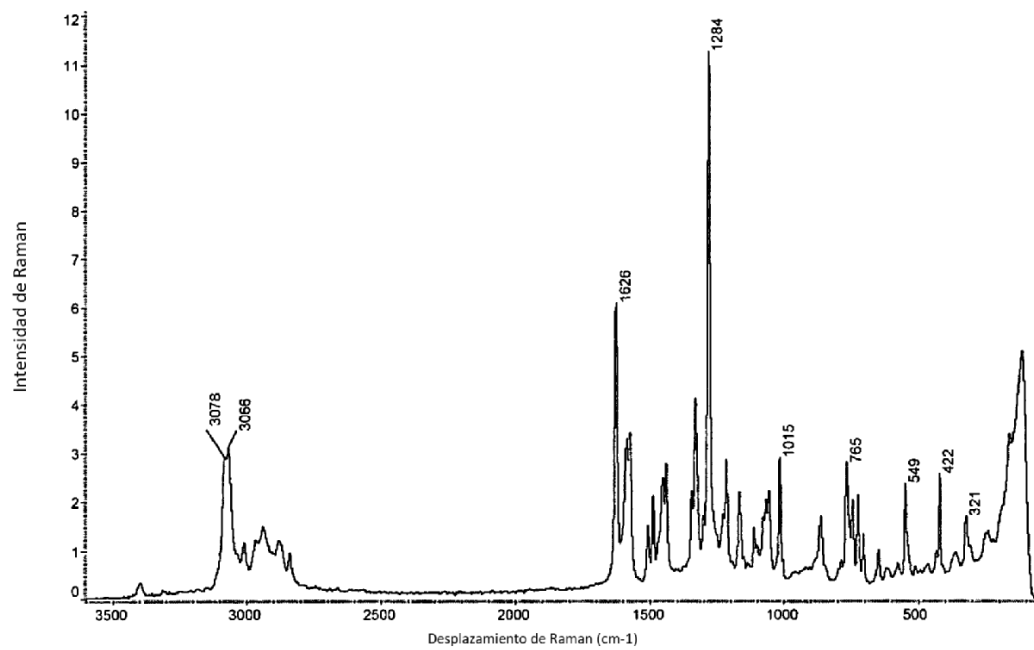


Figura 117

Espectro de FT-IR de maleato de carvedilol

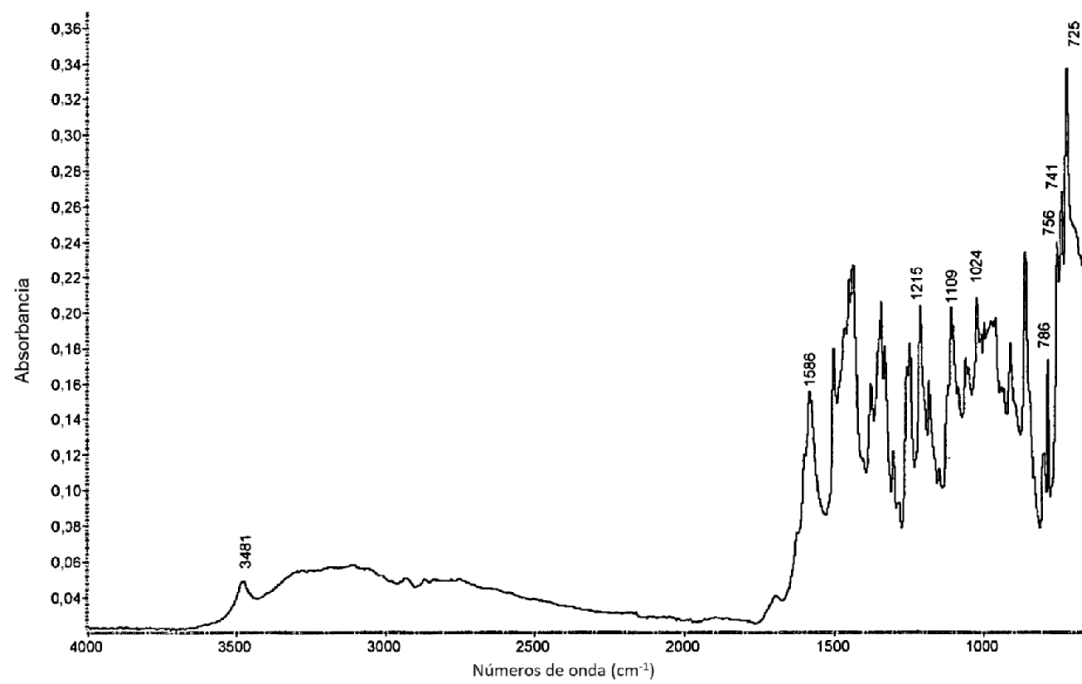


Figura 118

Espectro de FT-Raman de maleato de carvedilol

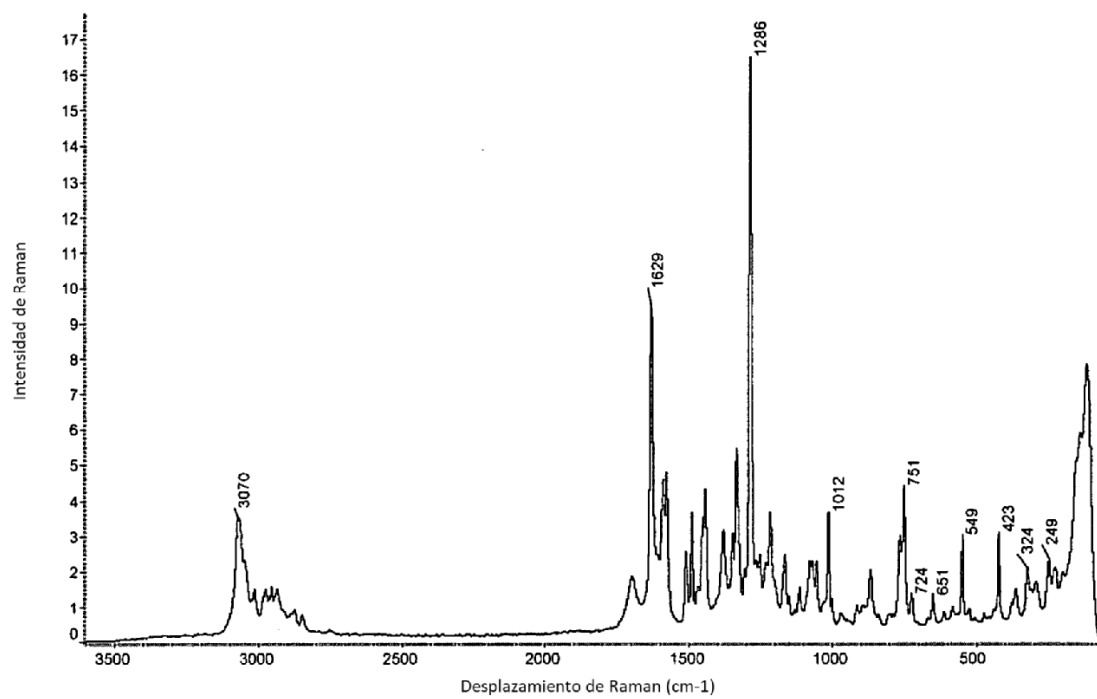


Figura 119

Espectro de FT-IR de sulfato de carvedilol

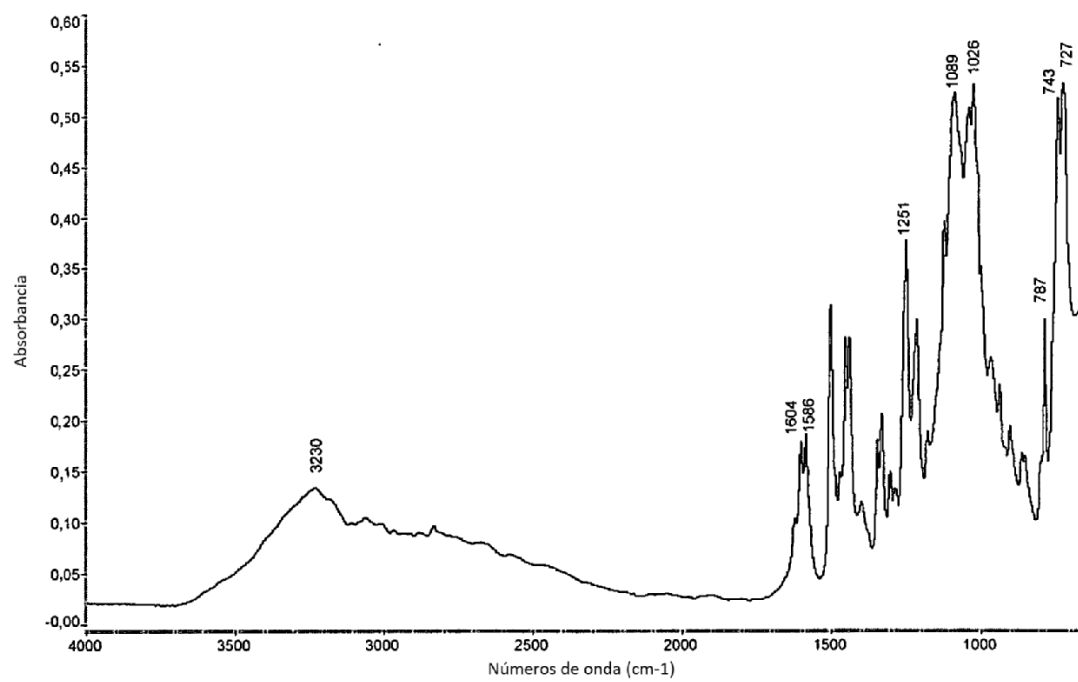


Figura 120

Espectro de FT-Raman de sulfato de carvedilol

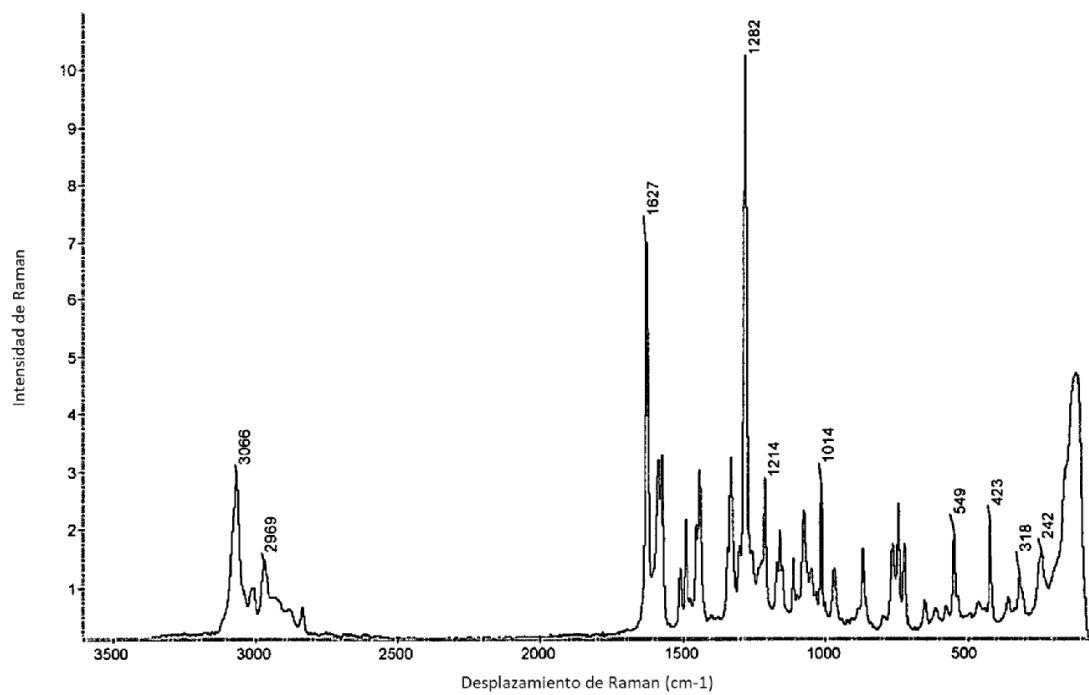


Figura 121

Espectro de FT-IR de glutarato de carvedilol

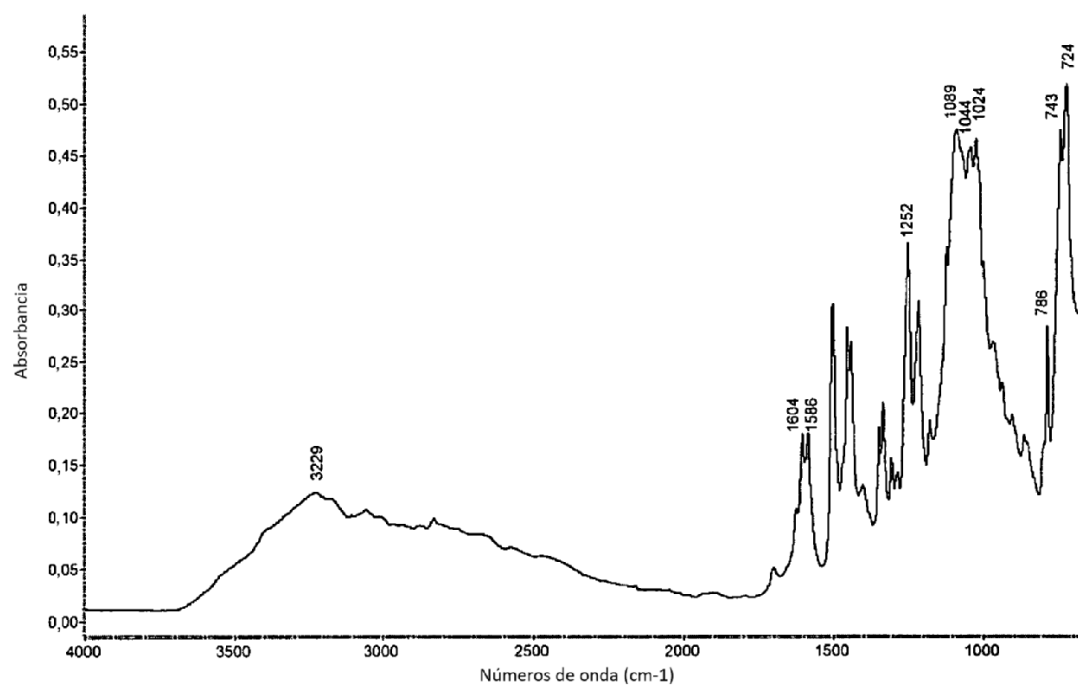


Figura 122

Espectro de FT-Raman de glutarato de carvedilol

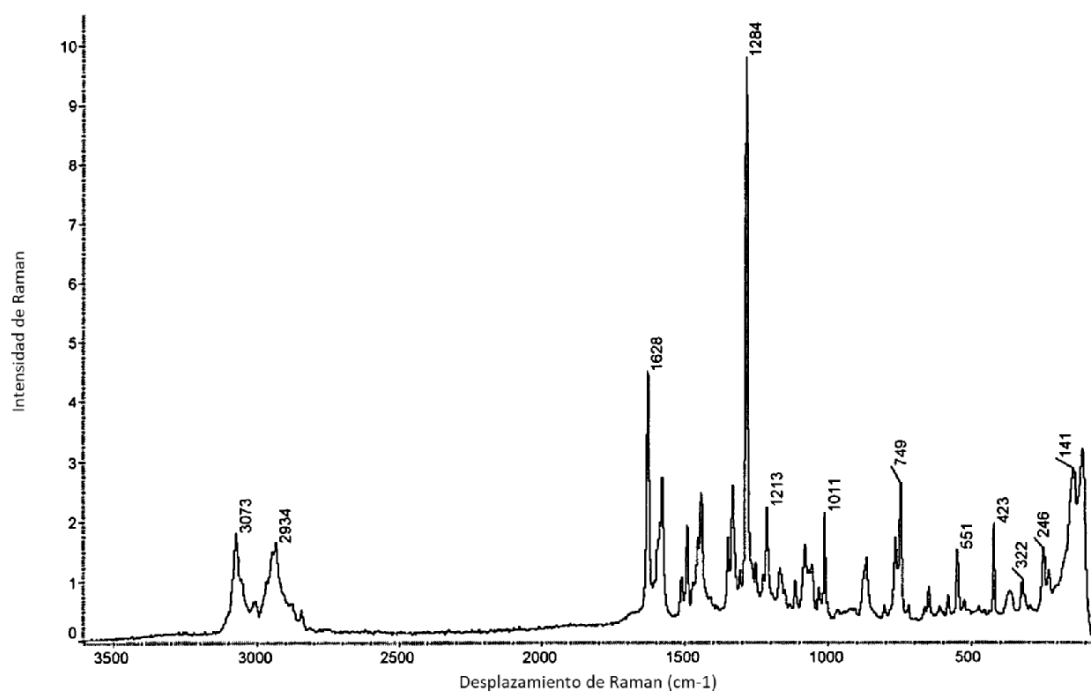


Figura 123

**Benzoato de carvedilol: Espectro de FT-IR
de la forma polimórfica 1**

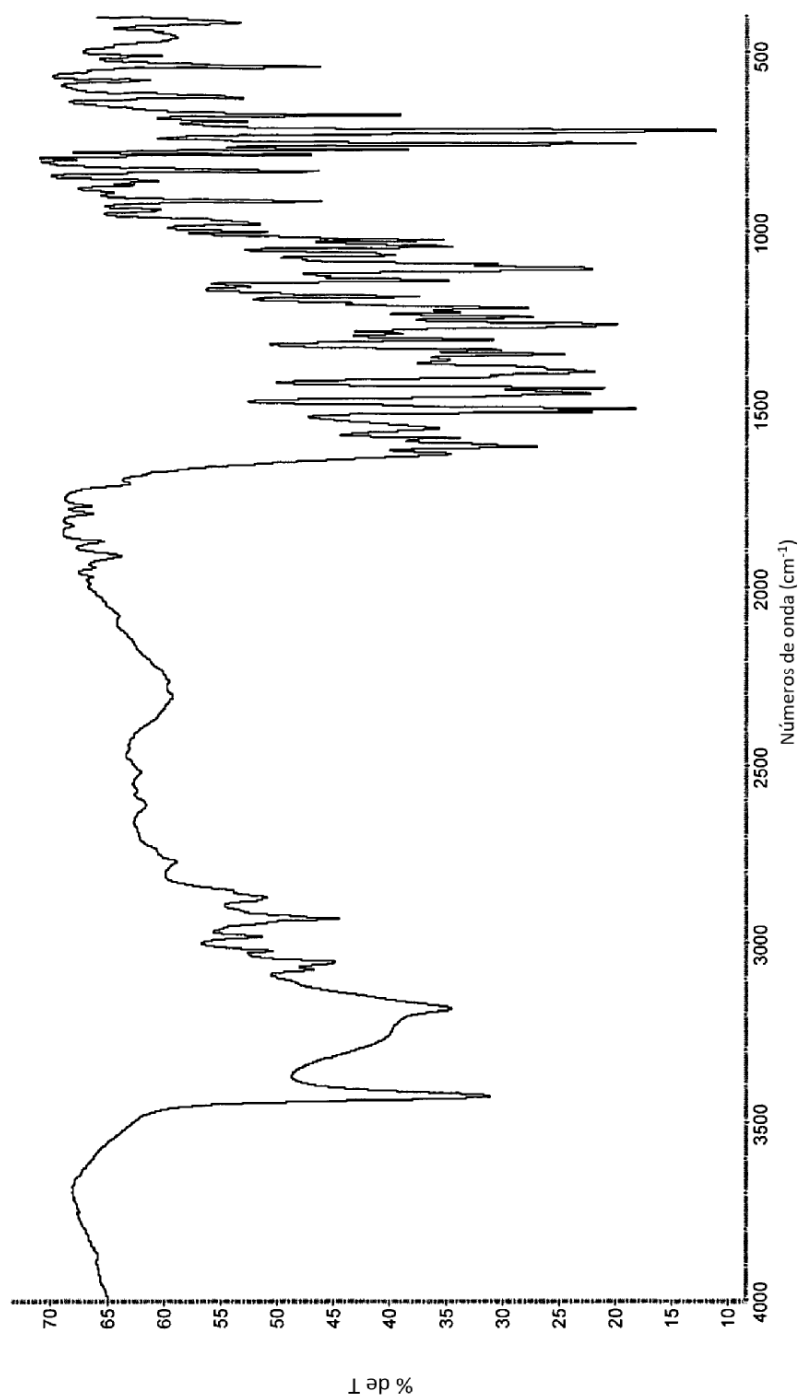


Figura 124

**Benzoato de carvedilol: Espectro de FT-Raman
de la forma polimórfica I; referencia**

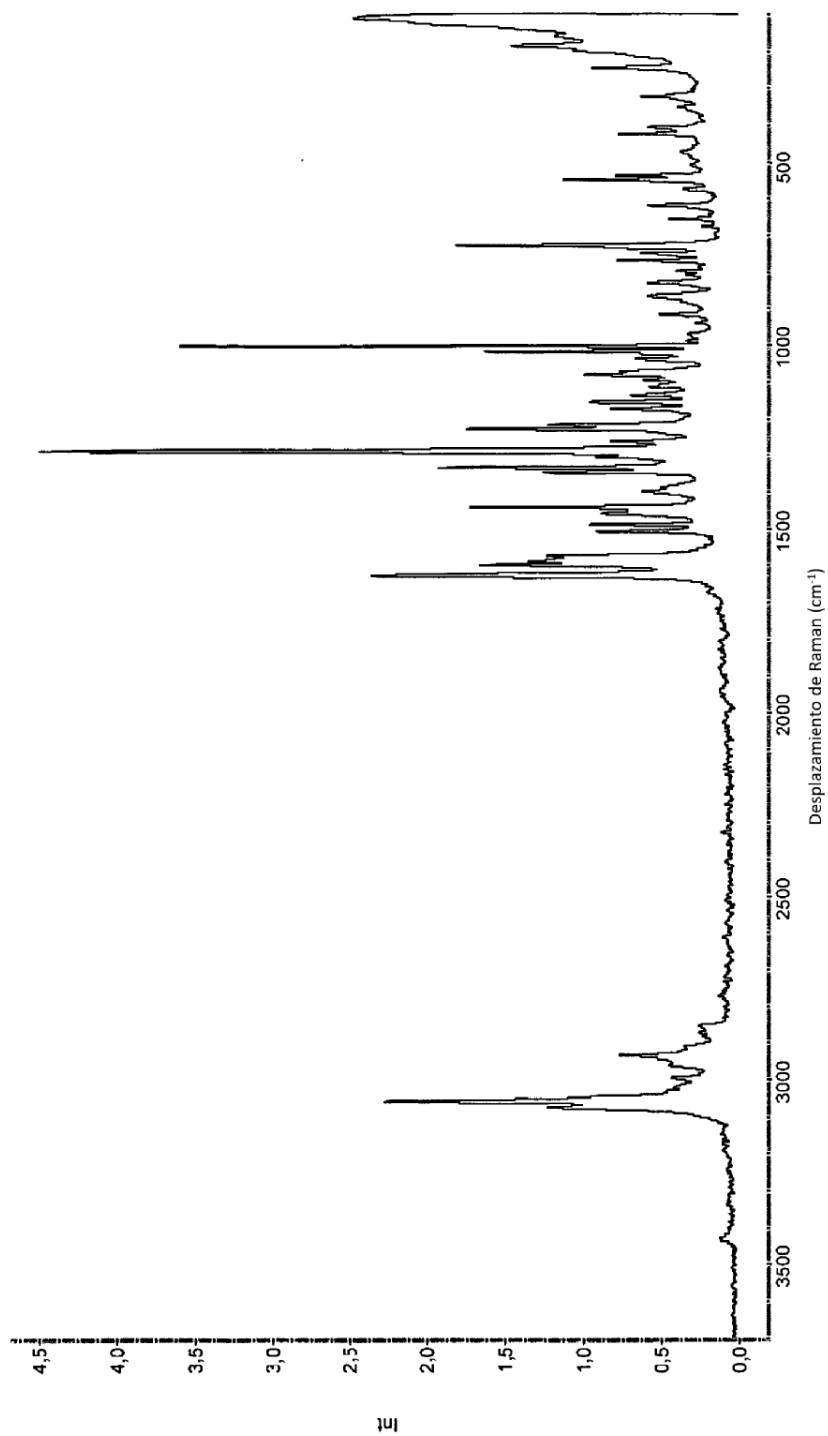
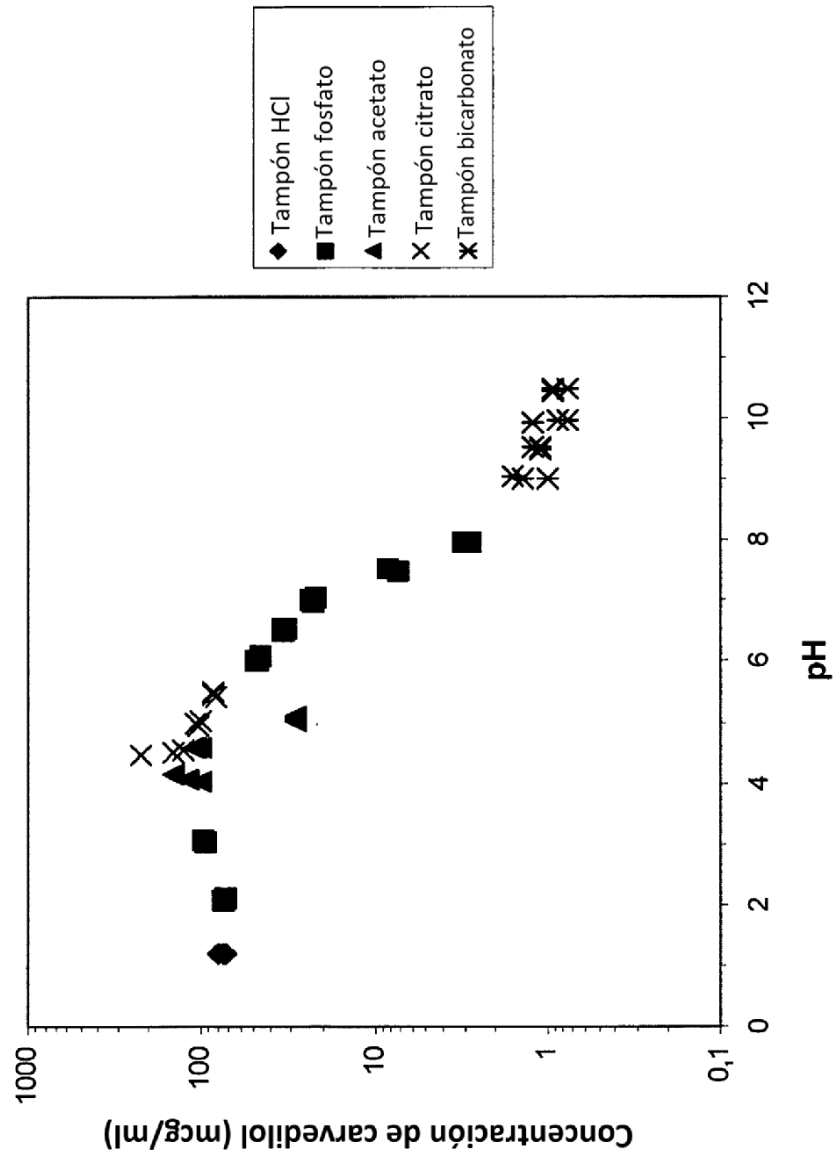
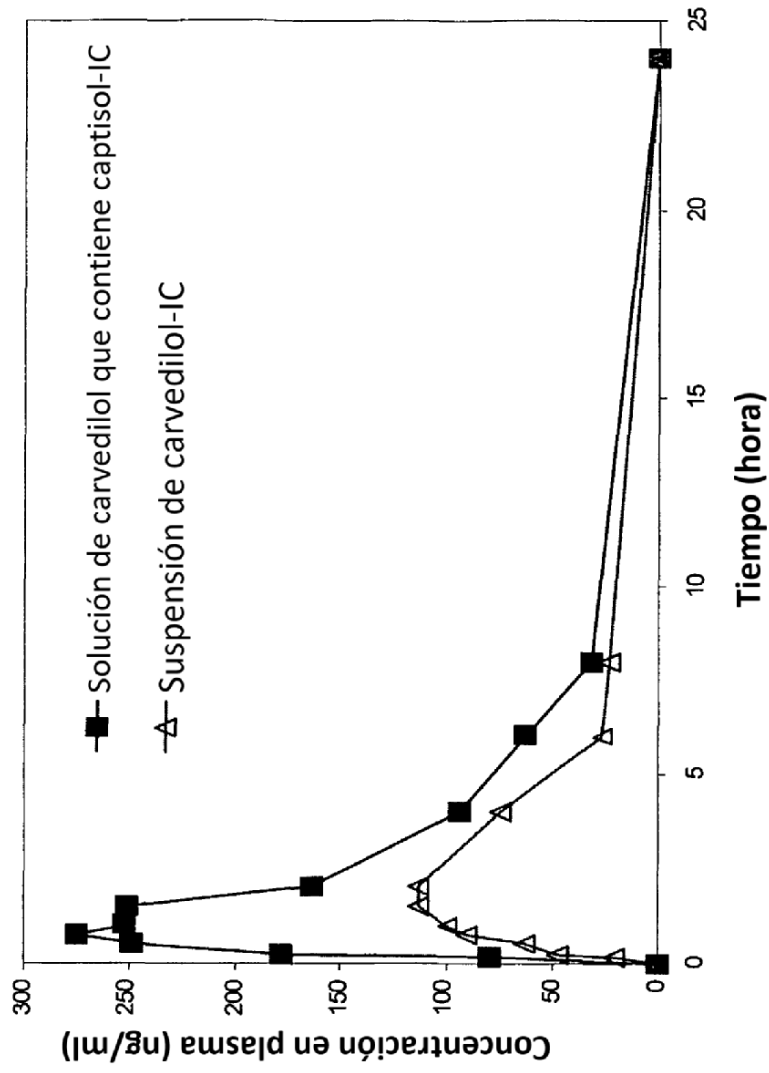


Figura 125

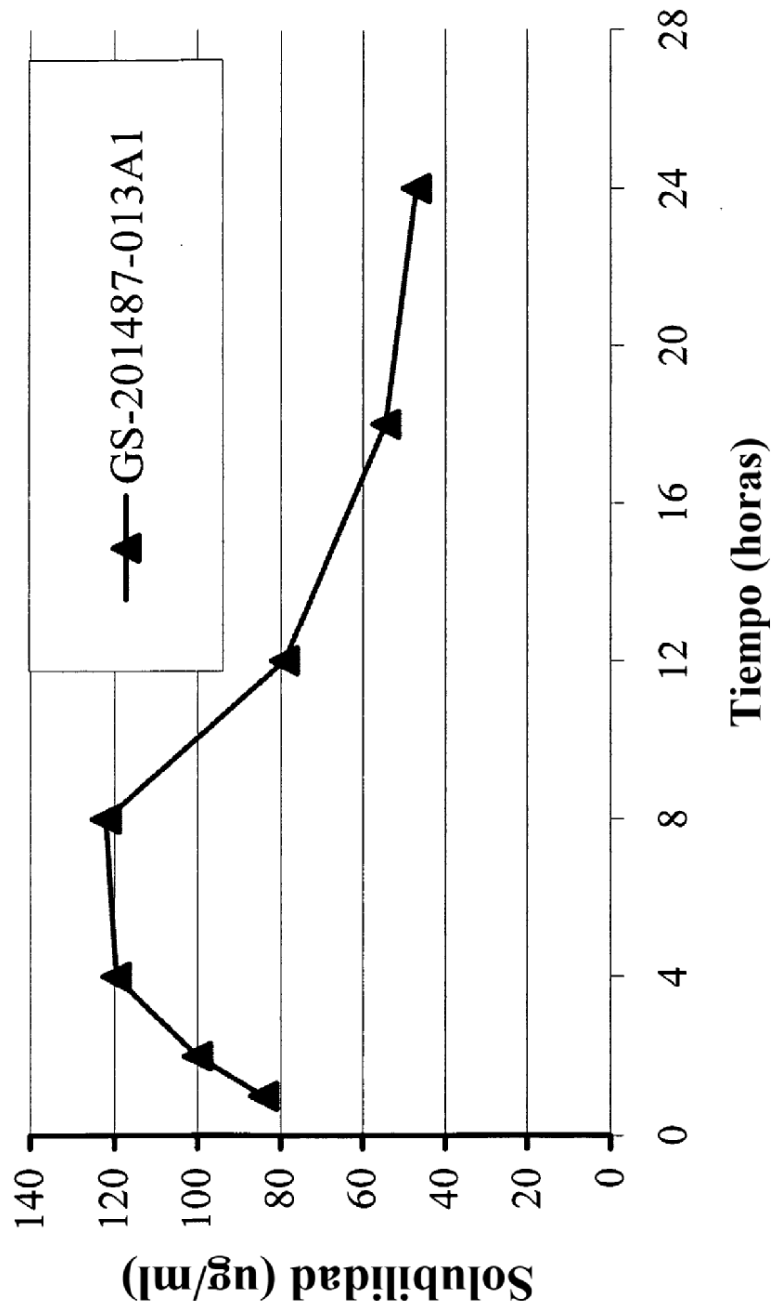


Perfil de pH-solubilidad para carvedilol
Figura 126



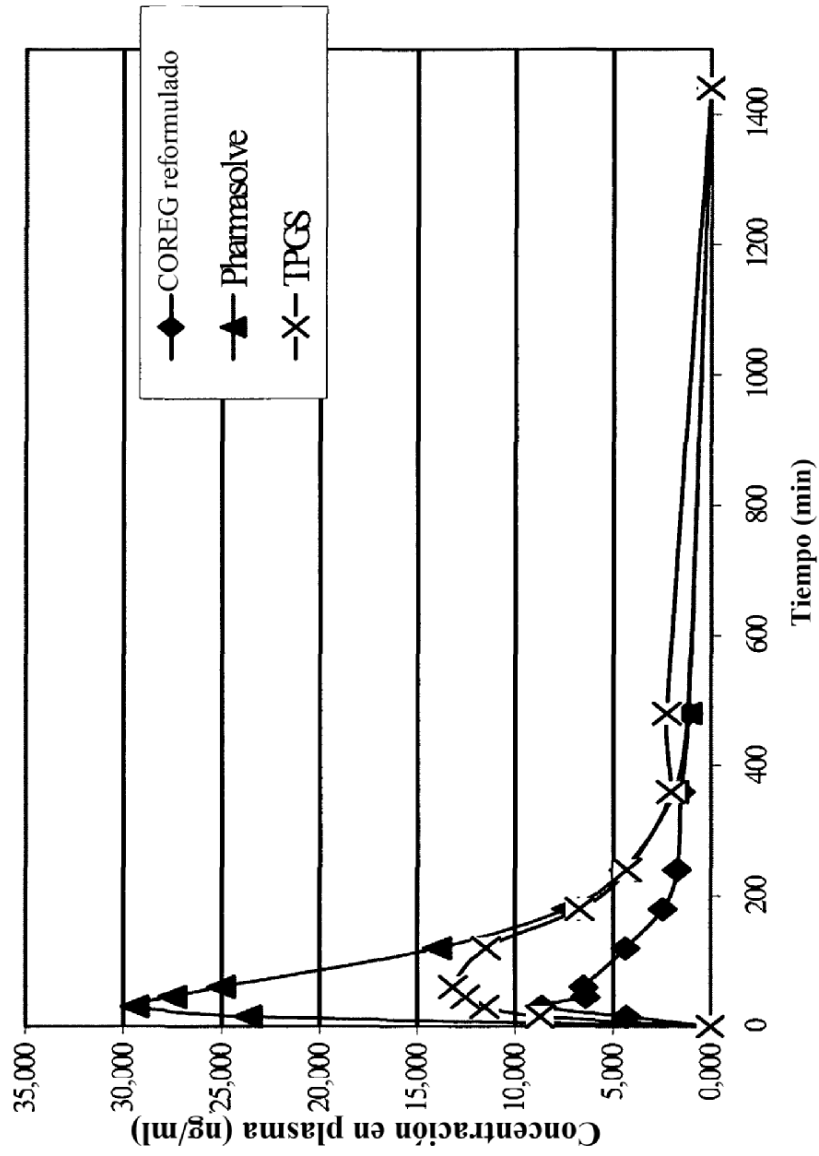
Perfiles plasmáticos medios en perros beagle tras la administración intracolónica de una solución de carvedilol que contiene captisol o carvedilol en suspensión acuosa.

Figura 127



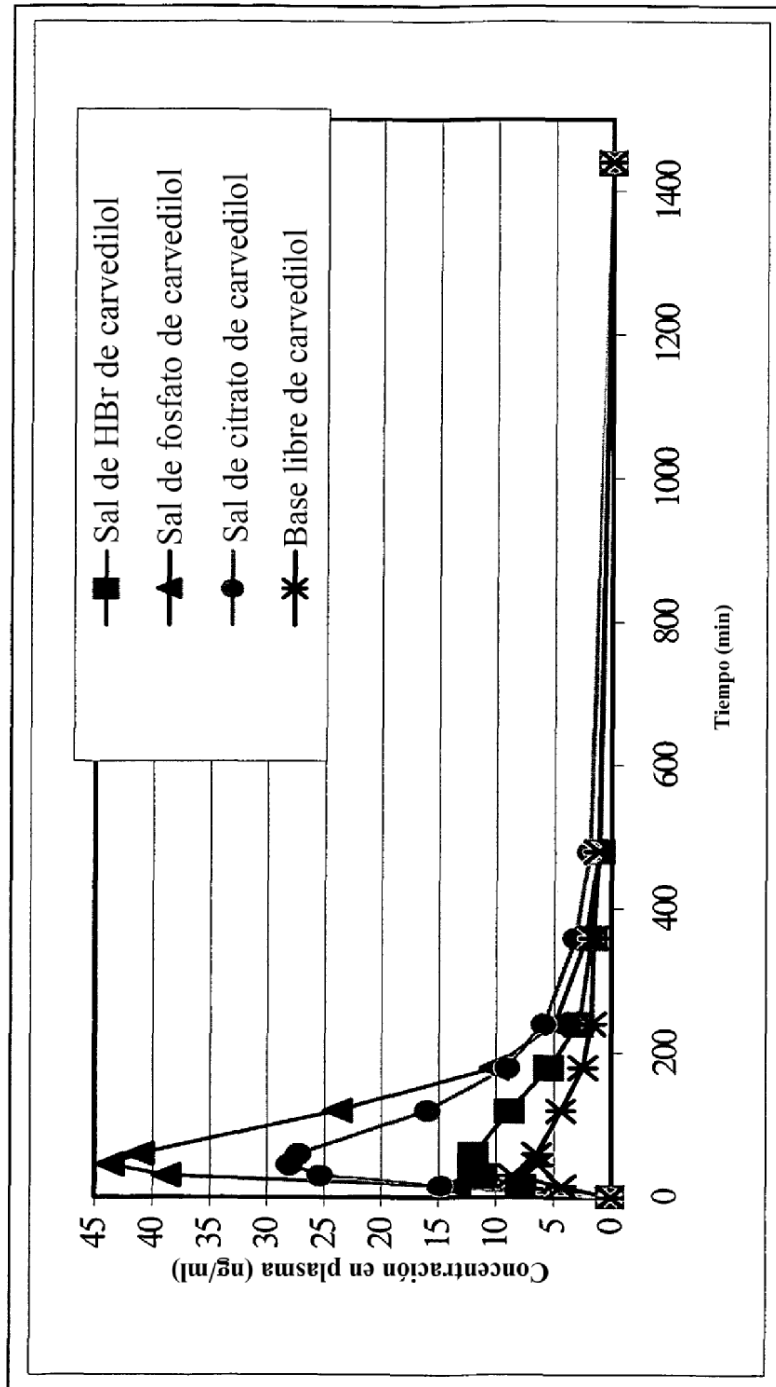
Perfil de disolución/solubilidad de fosfato de carvedilol en tampón Tris a pH = 7,1
(para comparación, la base libre de carvedilol tiene una solubilidad de ~ 20-30 $\mu\text{g/ml}$ a este pH).

Figura 128



Perfiles plasmáticos medios en perros beagle tras la administración por vía oral de las formulaciones enumeradas en la Tabla 16.

Figura 129



Perfiles plasmáticos medios tras la administración por vía oral de cápsulas Companion llenas de cuatro formulaciones a concentración de 10 mg a perros beagle.

Figura 130

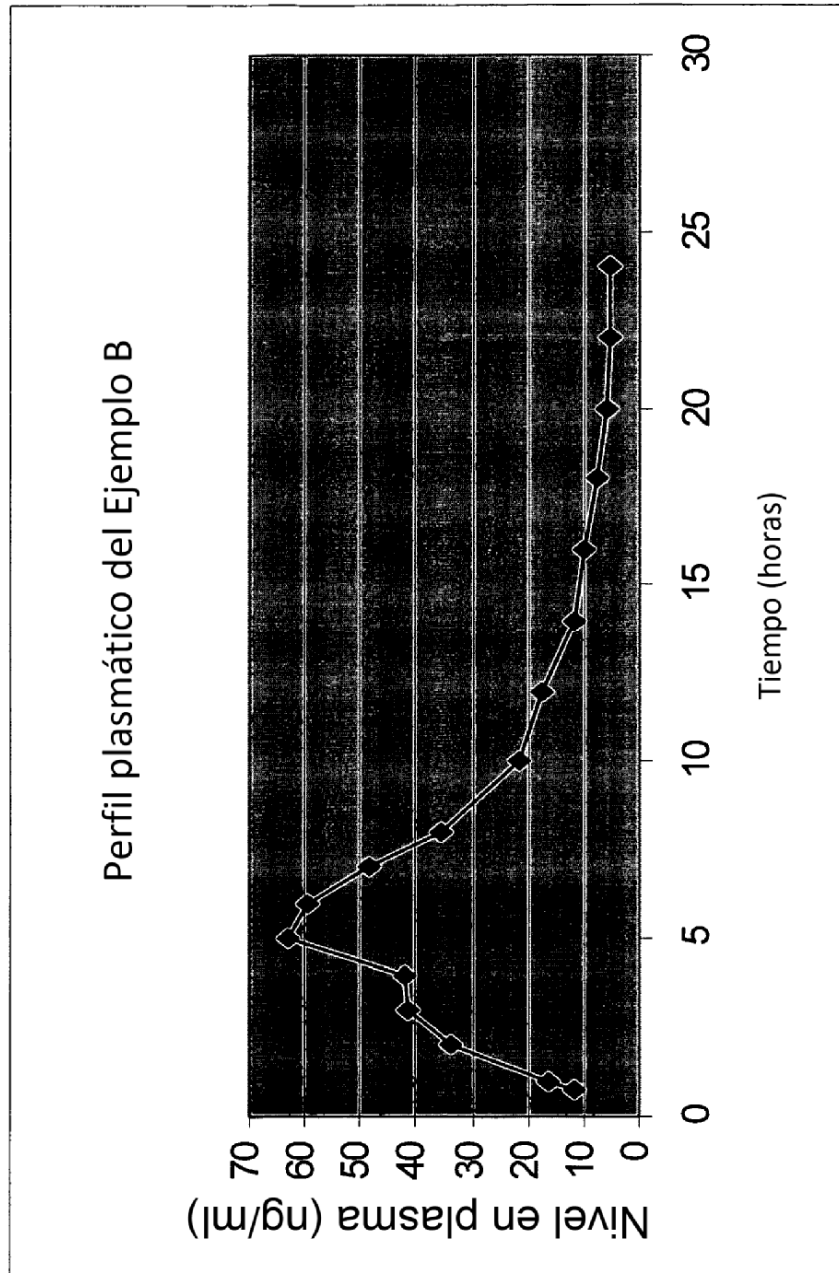


Figura 131

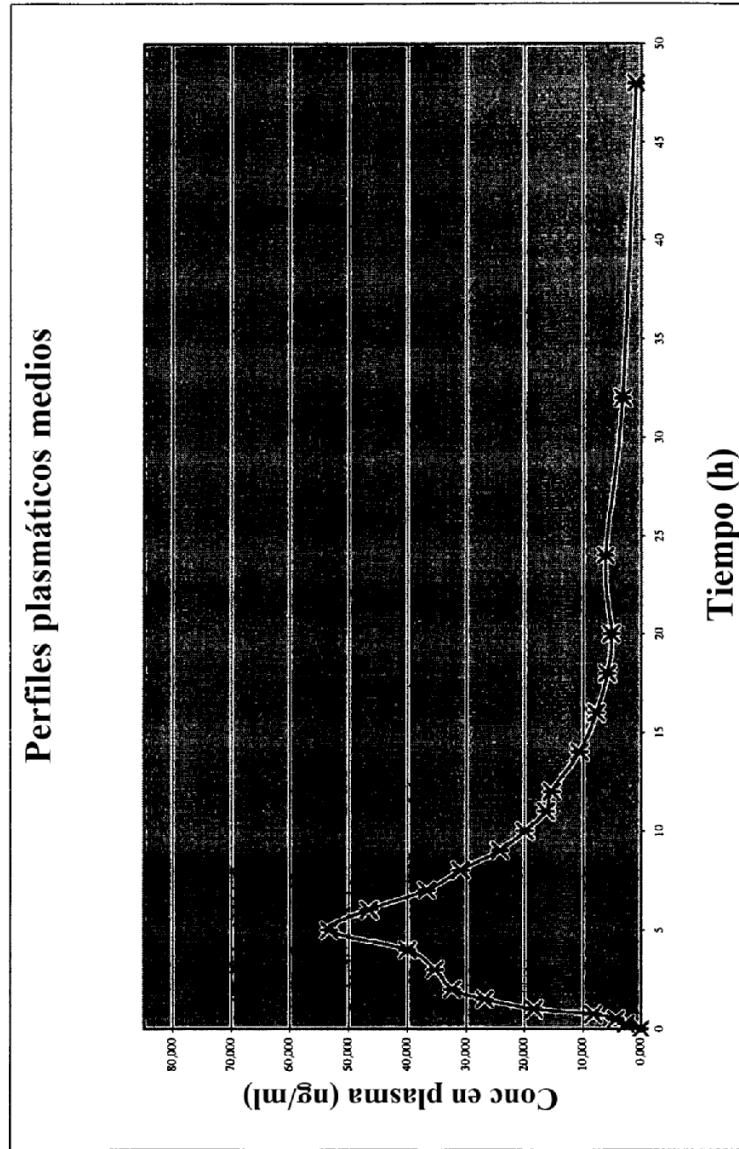


Figura 132

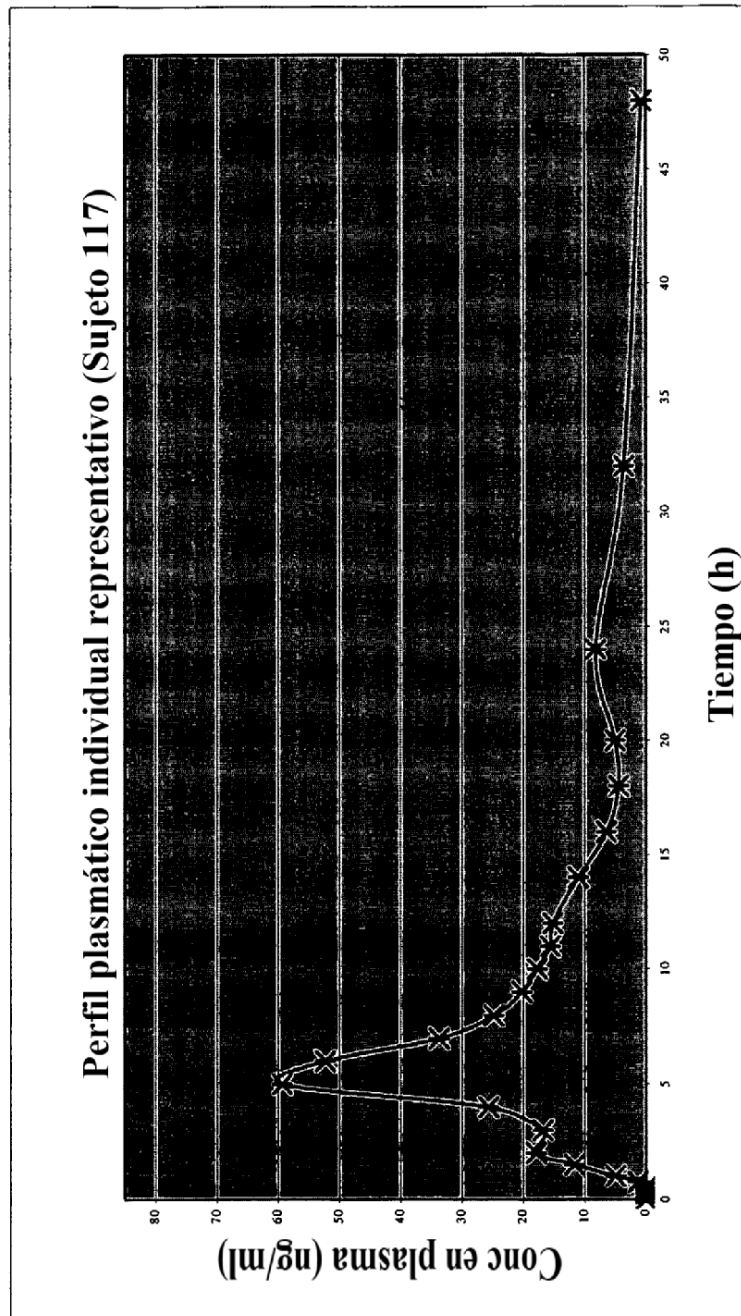


Figura 133

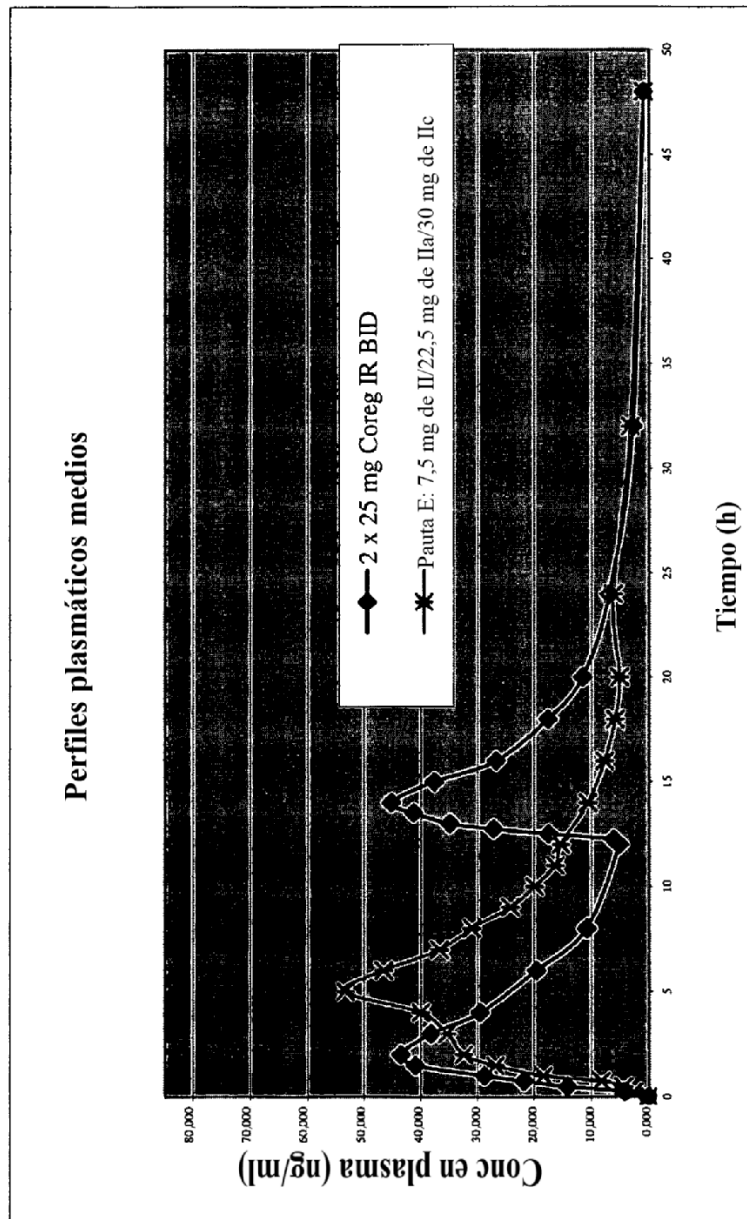


Figura 134