



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 187 822**

51 Int. Cl.:
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

- 96 Número de solicitud europea: **97943848 .8**
96 Fecha de presentación : **09.09.1997**
97 Número de publicación de la solicitud: **0925060**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.1999**

54 Título: **Comprimidos de disgregación rápida.**

30 Prioridad: **12.09.1996 DE 196 37 082**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.06.2003**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **28.10.2010**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **28.10.2010**

73 Titular/es: **Roche Diagnostics GmbH**
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, DE

72 Inventor/es: **Opitz, Michaela;**
Von Büren, Hendrik;
Gabel, Rolf-Dieter y
Lee, Geoffrey

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 187 822 T5

DESCRIPCIÓN

Comprimidos de disgregación rápida.

La invención se refiere a formas de presentación farmacéutica del tipo comprimidos ("pellets") que contienen por lo menos un agente de redondeo que actúa como agente retardante ("retard") de la disgregación y es necesario para la fabricación de los comprimidos extruidos, este agente es idóneo para retardar temporalmente la liberación de los principios activos, pero la liberación de los principios activos del comprimido (comprimido A) no es menor que la de un comprimido de referencia (comprimido B) que no lleve como adyuvante farmacéutico dicho agente de redondeo. El grado de liberación de este comprimido de disgregación rápida se sitúa por lo menos en el 90% en un período de tiempo de 30 minutos. Es también objeto de la presente invención un proceso para la fabricación de estos comprimidos.

Los comprimidos (pellets) se utilizan por lo general en formas medicamentosas de liberación modificada. Frente a las formas medicamentosas convencionales poseen, por su liberación modificada del principio activo, unas ventajas sustanciales, p.ej. se evita el vaciado (dumping) de la dosis y las intolerancias o incompatibilidades locales, se minimizan las variaciones intra- e interindividuales, se administra con independencia de los tiempos de vaciado gástrico, se pueden mezclar comprimidos de distintos efectos "retard", se pueden mezclar comprimidos que llevan principios activos distintos (event. incompatibles) y se puede mejorar la biodisponibilidad.

Para la fabricación de comprimidos de liberación modificada del principio activo se aplican a menudo los principios siguientes: a) modificación de la entrega del principio activo mediante capas de revestimiento o b) sistemas matriciales.

Los revestimientos resistentes a los jugos gástricos son estables en el medio ácido del estómago y se disuelven lentamente a pH ligeramente ácido o básico formando sales. Por ser los comprimidos prácticamente independientes de los ritmos de vaciado del estómago, los revestimientos resistentes a los jugos gástricos solamente producen un retraso a corto plazo de la liberación del principio activo.

Se utilizan también capas de revestimiento insolubles en el tracto gastrointestinal que liberan el principio activo disuelto por difusión a través de dichas capas de envoltura. En este caso, la velocidad de liberación se puede ajustar p. ej. mediante los coeficientes de difusión, el grosor de capa, el gradiente de concentración, la presión osmótica y el uso de agentes formadores de poros. Sin embargo, en el caso de principios activos difícilmente solubles no basta la cantidad de líquido de se difunde a través de la envoltura y llega al núcleo para disolver el principio activo, de modo que solamente se libera una parte del total de la dosis.

Para paliar estos inconvenientes se han desarrollado en los últimos años unos sistemas retardados que revientan la envoltura al cabo de un cierto tiempo. El perfil de liberación puede ajustarse mediante el mezclado de grupos de comprimidos de distinta envoltura. Estos sistemas se caracterizan por su independencia de variaciones intra- e interindividuales, liberan la totalidad de la dosis de principio activo y son indicados tanto para los principios activos fácilmente solubles como para los poco solubles.

Milosovich (US-3 247 066) desarrolló una forma medicamentosa de liberación controlada del principio activo, basada en bolas pequeñas que contienen un coloide que se hincha en agua y están revestidas con una envoltura indigerible. El jugo digestivo penetra por difusión hasta el núcleo que contiene el agente expansivo ("explosivo"), que seguidamente se hincha y provoca el reventamiento del núcleo.

Otra variante consiste en el sistema constituido por varias capas y denominado "Time Controlled Explosion System" (abreviado por TCES) (ver EP-0 210 540-B1), en este sistema existe una capa expansiva colocada inmediatamente debajo de la envoltura que provoca el reventamiento de esta última.

Bayer AG (patente DD-297 767) ha desarrollado una formulación de comprimido, con liberación temporalmente retardada, que se fabrica por granulación rotativa. La liberación se controla mediante una doble capa que consta de una capa exterior de laca indigerible y una capa interior, que controla la migración del agua en dirección al núcleo, de este modo la humedad llega al núcleo provisto de un agente expansivo que seguidamente revienta la envoltura.

De todos modos, las formulaciones fabricadas con arreglo a las patentes US-3 247 066, EP-0 210 540-B1 y DD-297 767 no se fabrican por extrusión y redondeo, de modo que los comprimidos resultantes no presentan una distribución estrecha del tamaño de partícula.

Por el documento EP-0 421 921-B1 se conocen granulados provistos de una doble capa de revestimiento, obtenidos por extrusión de la masa húmeda granulable y moldeados en forma de comprimidos esféricos de diámetro comprendido entre 0,3 y 1,5 mm. De todos modos, lo que se obtiene son comprimidos, cuya liberación retardada se logra por una película o capa resistente a los jugos gástricos pero soluble en los jugos intestinales, tal liberación no obedece a un mecanismo de reventamiento o "explosión" (burst).

En la publicación "Pharmaceutical Sciences" 1, 415-418, 1995, se aborda el problema de conseguir una liberación rápida y una descomposición rápida en el caso de los comprimidos extruidos. Para ello se propone la fabricación de los comprimidos con un "explosivo" del tipo almidón-glicolato sódico en un líquido de granulación que contenga 2-propanol.

Frente a la granulación rotatoria, el proceso de extrusión tiene la ventaja de lograr distribuciones estrecha de los tamaños de grano, pero el principal inconveniente de los comprimidos extruidos estriba en que para su fabricación no puede prescindirse de determinados aditivos farmacéuticos, por ejemplo la celulosa microcristalina, como aditivos de redondeo, porque confieren al producto extruido las propiedades plástico-rígidas necesarias para dicho redondeo.

En muchos casos, tales aditivos actúan también como retardantes, es decir, provocan una liberación temporalmente retardada del principio activo. Este retraso, que a menudo ocurre de modo forzoso, no siempre es deseado. Los agentes retardantes, en especial la celulosa microcristalina, pueden formar un sistema matricial que impide la disgregación del comprimido, de modo que en conjunto los comprimidos obtenidos tienen propiedades retardadas en cuanto a la liberación del principio activo. Los aditivos empleados como auxiliares de redondeo pueden actuar también como retardantes de disgregación, es decir, impiden la disgregación rápida del comprimido en partículas menores. Estos efectos, sobre todo en los principios activos poco solubles, se traducen en un retraso temporalmente prolongado de la liberación de los principios activos y en un retraso de la cesión del fármaco. Los principios activos provistos de un perfil de solubilidad muy dependiente del pH y que son poco solubles en el jugo intestinal básico se caracterizan por formar un sistema matricial compacto con la celulosa microcristalina. En tales casos, el perfil de liberación no puede variarse a voluntad mediante la composición y el grosor de la capa de revestimiento, ya que la extracción del principio activo de la matriz o bien la velocidad de descomposición del comprimido contribuyen decisivamente al comportamiento de liberación.

Es, pues, objeto de la presente invención desarrollar comprimidos que se descompongan con rapidez y liberen el principio activo de los comprimidos de núcleo en el menor tiempo posible, a pesar de que los comprimidos contengan auxiliares de redondeo que actúan, entre otros, como agentes de retardo y/o retardantes de la descomposición.

Ahora se ha constatado de modo sorprendente que se descomponen bien los núcleos de los comprimidos que contienen a) un agente de redondeo que actúa como retardante o agente que retrasa la descomposición, b) un agente expansivo o reventador de tabletas (llamado en lo sucesivo: expansivo intenso) y c) por lo menos un auxiliar elegido entre tensioactivos y ligantes (aglutinantes), siendo el aglutinante la polivinilpirrolidona y d) eventualmente cargas de relleno o combinaciones de estos adyuvantes. Además, los principios activos en cuestión se liberan de los comprimidos de núcleo con rapidez y fundamentalmente sin retraso temporal, cuando se comparan con un comprimido que no contenga este agente de redondeo o agente retardante. Esto afecta en especial a los principios activos difícilmente solubles. Los comprimidos de núcleo contienen en especial, además del agente de redondeo, un agente expansivo intenso, un tensioactivo y un ligante. En lugar del tensioactivo puede utilizarse también la polivinilpirrolidona (PVP). En una variante preferida, además del tensioactivo se añade al núcleo del comprimido una PVP.

Los comprimidos de la invención tienen además la ventaja de que presentan una distribución estrecha de tamaños de partícula: por lo menos el 90% de las partículas presenta un diámetro comprendido entre 0,6 y 1,2 mm. Por otro lado se descomponen con relativa rapidez incluso los comprimidos que contienen ingredientes activos cuyo perfil de solubilidad depende en gran manera del pH. Los comprimidos tienen por lo general un diámetro de 0,5 a 2 mm, en función del tamaño de la placa perforada que se utilice para la extrusión.

Los comprimidos de disgregación rápida de la invención (llamados también en lo sucesivo comprimidos básicos A) presentan una velocidad de liberación del principio activo que no se retrasa a pesar de la presencia del agente de redondeo que actúa como agente retardante o de demora de la disgregación. De este modo no se demora sustancialmente la liberación del principio activo. La liberación tiene lugar con relativa rapidez y es comparable en particular con la de un comprimido que pueda fabricarse también por un proceso distinto al de la extrusión y que no contenga este agente retardante o de demora de la disgregación (en lo sucesivo se llamará también comprimido básico B o comprimido de referencia). Los comprimidos básicos de la invención no presentan una liberación retardada del principio activo. El grado de liberación de tales comprimidos básicos se sitúa con preferencia por lo menos en el 90% después de 30 minutos.

Los comprimidos de la invención (comprimidos básicos A) contienen los agentes expansivos habituales en farmacia con ventaja en una cantidad comprendida entre el 5 y el 50% y los tensioactivos en una cantidad del 0,1 al 20%. Pueden añadirse los ligantes con ventaja en una cantidad del 1 al 10%. En calidad de auxiliar de redondeo, la celulosa microcristalina (p.ej. Avicel®) está presente en una cantidad del 5 al 70%. Los porcentajes se refieren al peso de los comprimidos básicos, a menos que se indique lo contrario.

Como auxiliares de redondeo para la fabricación de los comprimidos extruidos son idóneos todos los auxiliares habituales, ya conocidos por la bibliografía técnica, que facilitan el redondeo de las masas medicamentosas obtenidas por extrusión en primer lugar en forma de varillas. Se toman en consideración por ejemplo la celulosa microcristalina y sus derivados, p.ej. Avicel®, Avicel® PH 101, Avicel® PH 105 y Avicel® PH 200. En el supuesto de que estos auxiliares de redondeo provoquen un retraso en la liberación del principio activo, si se comparan con otros comprimidos, que no contengan dichos auxiliares, o en el supuesto de que estos auxiliares de redondeo retrasen la disgregación de los comprimidos en partículas más pequeñas (retardantes de disgregación), entonces en el sentido de la invención se toman en consideración en calidad de los llamados "retardantes" para la fabricación de los comprimidos básicos de la invención.

Como ligante está presente la polivinilpirrolidona (PVP). La polivinilpirrolidona (PVP) no incide negativamente en la disgregación de los comprimidos, sino que la favorece, de tal manera que en el caso de usar según la invención la PVP combinada con un expansivo intenso se puede prescindir incluso del tensioactivo.

Como agente expansivo de tabletas (auxiliar de disgregación) o expansivo intenso para fines farmacéuticos pueden utilizarse todos los auxiliares habituales en farmacia que en medios acuosos poseen propiedades muy hinchantes y, cuando absorben agua, se caracterizan por un aumento de volumen. Agente expansivo de tabletas es una denominación de los auxiliares farmacéuticos que permiten una rápida disgregación de las tabletas en agua o en el jugo gástrico y la liberación de fármacos en forma resorbible. En función de su mecanismo de acción, son sustancias que aumentan la porosidad de las formas de administración sólidas y poseen un gran poder de adsorción de agua (almidón, derivados de celulosa, alginatos, dextrano, polivinilpirrolidona reticulada, etc.), así como agentes hidrófilos que facilitan la humectación de las formas de administración sólidas (p.ej. ésteres de ácidos grasos de polietilenglicolsorbitano). Se utiliza con preferencia la carboximetilcelulosa sódica, el almidón de maíz modificado (p.ej. Starch® 1500) y el carboximetil-almidón sódico (Explotab® o Primojel®). Es preferido en especial el Primojel®.

Como tensioactivos se utilizan sustancias que actúan en la superficie límite, usuales en farmacia, por ejemplo los tensioactivos iónicos y no iónicos, tales como el cloruro de benzalconio, los copolímeros de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) (p.ej. Pluronic® F 68), los ésteres de polietilenglicolglicerilo, los alquilsulfatos, con preferencia el dodecilsulfato de Na (Texapon®), el ácido esteárico y sus sales alcalinas o alcalinotérreas (sales de Mg o de Na) o bien estearatos, p.ej. estearato de PEG 400 (Mirj®).

Eventualmente pueden añadirse además uno o varias cargas de relleno habituales en farmacia. La fracción de las cargas de relleno no debe superar el 80%. Según la invención pueden utilizarse como cargas los hidratos de carbono, p.ej. azúcar, con preferencia glucosa, lactosa y sacarosa, los alcoholes de azúcar, p.ej. manita y sorbita, el almidón, los derivados de almidón y el fosfato dibásico de calcio. Sin embargo, en principio son idóneas todas las cargas de relleno conocidas.

Las formulaciones especialmente preferidas según la invención contienen del 15 al 25% de celulosa microcristalina, del 15 al 25% de agente expansivo, del 2 al 10% de tensioactivo y/o del 3 al 7% de polivinilpirrolidona (datos indicados en cada caso como % en peso) así como eventualmente otros ligantes y cargas de relleno.

Los principios activos en el sentido de la invención son fundamentalmente todas las sustancias medicamentosas que se utilizan para el tratamiento terapéutico del hombre. Son indicados con ventaja los principios activos que son poco solubles. Son principios activos poco solubles en el sentido de la presente invención aquellos que en las farmacopeas más conocidas (p.ej. la USP XXII) figuran como principios activos difícilmente solubles. Tales principios activos presentan por ejemplo una solubilidad inferior a 0,01 mg/ml en medio acuoso o bien presentan una solubilidad que depende fuertemente del pH. Son representativos de principios activos el (+/-)-1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[(2-(2-metoxifenoxi)-etil)-amino]-2-propanol (INN: carvedilol), el ácido 2-{4-[2-[(4-cloro-benzoil)-amino]-etil]-fenoxi}-2-metil-propiónico (INN: bezafibrato), la 1-{4-[2-(5-cloro-2-metoxibenzamido)-etil]-fenil-sulfonil}-3-ciclohexilurea (INN: glibenclamida), o la isopropil-3-[(4-m-toluidino-3-piridil)sulfonil]-urea (INN: toresamida). Estos principios activos son difícilmente solubles. En particular el carvedilol presenta una solubilidad que depende en gran manera del pH y es poco soluble en particular en el jugo intestinal. Sin embargo, la liberación de estos principios activos, y en particular del carvedilol, de los comprimidos de la invención es muy buena.

Para comprobar la disgregación de los comprimidos pueden utilizarse todos los procedimientos y aparatos reconocidos de modo general, descritos en forma estandarizada en las farmacopeas. Para medir el período de disgregación puede utilizarse el aparato de paletas (paddle) estandarizado correspondiente (37°C, 90 rpm). Tan pronto se ha disgregado por lo menos el 90% de los comprimidos formando aglomerados de menor tamaño, se procede a leer el tiempo de disgregación. La velocidad de liberación del principio activo (expresado en % referido a una determinada unidad de tiempo) se determina también por procedimientos estandarizados generales (ver Farmacopea Europea o la US-Pharmacopoea).

Los comprimidos de la presente invención presentan de modo sorprendente una velocidad de disgregación de por lo menos el 90% al cabo de 30 minutos, en formas de ejecución especialmente preferidas ya presentan tal disgregación al cabo de 20, 10, 5 ó 2 minutos. La liberación del principio activo se realiza por lo menos en un 90% al cabo de 30 minutos. Al cabo de 10 minutos, la liberación de principio activo de los comprimidos básicos es por lo menos del 50%, con preferencia por lo menos del 70% y en especial por lo menos del 90%. Estas velocidades de liberación pueden lograrse de modo sorprendente incluso cuando los principios activos son difícilmente solubles. La liberación se determina en medio acuoso, ajustando el pH de la solución a un valor en el que el ingrediente activo presenta su solubilidad óptima.

Los comprimidos de carvedilol que contienen Texapon® y un agente expansivo se disgregan por ejemplo al cabo de 2 minutos y ya presentan una liberación de ingrediente activo del 70% al cabo de 5 minutos. Con el uso del Pluronic® F 68 se acelera todavía más la disgregación, de modo que al cabo de 5 minutos se ha liberado ya más del 90% del carvedilol. Los comprimidos básicos de la invención no revestidos son idóneos por tanto como alternativa a las formas medicamentosas monolíticas no retardadas.

Los comprimidos de la invención contienen una combinación de agente expansivo de tabletas junto con un tensioactivo y/o un ligante.

Los comprimidos de la invención se fabrican mezclando los principios activos con los auxiliares farmacéuticos, después granulándolos, extruyéndolos y redondeándolos. A diferencia de la granulación rotatoria, el procedimiento de extrusión/redondeo de la invención permite la fabricación de comprimidos con una distribución muy estrecha de

tamaños de partícula. Si se utiliza una placa perforada con diámetros de orificio de 1 mm, el 90% de los comprimidos obtenidos presentan un diámetro comprendido entre 0,6 y 1,2 mm.

Para fabricar los comprimidos de la invención no es necesario un núcleo neutro de arranque, por lo tanto pueden incorporarse dosis mucho mayores de principio activo. Según la invención es factible la incorporación de una cantidad de principio activo de hasta el 80% (en peso). Por ejemplo, la porción de principio activo se sitúa con preferencia por lo menos en el 30%, 50% o 70%. Los comprimidos de carvedilol que llevan un 70% de principio activo pueden fabricarse sin problema alguno según la presente invención y se disgregan en menos de 10 minutos, en especial en menos de 5 minutos o incluso en menos de 2 minutos.

En una forma especial de ejecución, los comprimidos básicos de la invención pueden revestirse incluso con una capa de envoltura, p.ej. para modificar la liberación del principio activo o para ocultar un sabor desagradable. En el sentido de la presente invención, los comprimidos básicos de disgregación rápida pueden dotarse también de una envoltura para desarrollar sistemas temporalmente retardados, en los que, pasado un determinado tiempo de retardo, se revienta la envoltura. Las formulaciones básicas de la invención son especialmente indicadas como base para el desarrollo de una forma medicamentosa con liberación modificada del principio activo, en la que, tras el reventamiento de una película, se logra una liberación temporalmente controlada del principio activo, ya que la presión de hinchamiento que se genera en el núcleo del comprimido como consecuencia de la absorción de humedad basta para romper la capa ES 2 187 822 T3 indigerible de revestimiento. Frente a los sistemas de difusión y sobre todo en el caso de los principios activos difícilmente solubles en agua, estos sistemas de reventamiento ("burst") poseen la ventaja de que la dosis de principio activo se libera de la forma de administración en forma relativamente rápida y completa. Variando la composición y el grosor de la película aplicada y la formulación del núcleo de disgregación rápida se puede ajustar el período de retardo en forma variable entre 10 minutos y 5 horas.

Ya es conocido que una gruesa capa de envoltura puede retardar mucho tiempo el inicio de la liberación, pero de este modo, una vez reventada la envoltura, la liberación del principio activo resulta más lenta. Si la capa de envoltura es muy gruesa, su aplicación exige una dedicación de tiempo que no resulta viable económicamente. En los comprimidos de la invención, eligiendo oportunamente los aditivos de la capa de envoltura puede mantenerse de modo sorprendente el grosor de capa aplicado en valores relativamente bajos.

Los comprimidos de disgregación rápida pueden revestirse además con capas o películas fácilmente solubles (p.ej. hidroxipropilmetilcelulosa) o con películas que se disuelven en el tracto gastrointestinal en función del pH (envolturas resistentes al jugo gástrico). Los comprimidos pueden revestirse también con varias capas de diversos filmógenos o de diversas formulaciones del mismo filmógeno. Pueden mezclarse comprimidos revestidos, que liberan el principio activo después de varios períodos de demora, y comprimidos no revestidos de disgregación rápida con el fin de ajustar la liberación a diversos perfiles (p.ej. liberación pulsante, liberación con cinética de orden 0 ó de orden n, liberación sigmoidal). Los comprimidos de liberación rápida pueden revestirse con arreglo a los métodos usuales en farmacia, p.ej. en lecho fluidizado o en caldera de grageado.

Contando desde el momento inicial de la liberación, los comprimidos revestidos de disgregación rápida de la invención presentan una liberación de por lo menos el 50% al cabo de 180 minutos. La cantidad de revestimiento que se aplica puede variarse con el fin de que la porción ponderal de filmógeno se sitúe entre el 1 y el 70% del peso del núcleo del comprimido.

Como materiales de revestimiento para la fabricación de los comprimidos revestidos, cuya película o capa de envoltura revienta por el hinchamiento del núcleo del comprimido, se toman en consideración con preferencia la etilcelulosa, p.ej. el Aquacoat® y los copolímeros de metacrilato, p.ej. el Eudragit® RL/RS. Como materiales de capas de revestimiento fácilmente solubles pueden utilizarse p.ej. derivados de celulosa (p.ej. hidroxipropilmetilcelulosa) o copolímeros de amino-metacrilato de alquilo (p.ej. Eudragit® E). Como filmógenos de revestimientos solubles en función del pH son indicados por ejemplo los derivados de ácidos dicarboxílicos de compuestos de celulosa (p.ej. el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, el succinato de hidroxipropilmetilcelulosa) así como los copolímeros de ácido metacrílico (p.ej. Eudragit® L, Eudragit® S).

Como aditivos de película o capa de envoltura se utilizan: plastificantes en una cantidad del 0,1 al 50%, antiadhesivos (del 0,1 al 70%) y, sobre todo en el caso de capas que tengan que reventarse con el hinchamiento del núcleo del comprimido, sustancias que puedan acelerar o retardar la difusión del líquido de liberación hacia el interior del núcleo y, de este modo, puedan modificar el período de retardo hasta que se inicia la liberación del principio activo (del 0,1 al 50%). Pueden añadirse también agentes formadores de poros, aromas, colorantes, pigmentos y cargas de relleno.

Como plastificantes pueden utilizarse todos los plastificantes habituales de farmacia. Son preferidos los glicéridos acetilados de ácidos grasos, el citrato de acetiltriétilo, el citrato de acetiltributilo, el ftalato de dibutilo, el ftalato de dietilo, el ftalato de dimetilo, el triacetato de glicerina, el propilenglicol, polietilenglicol, los copolímeros de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno), el aceite de ricino y el citrato de tributilo. Es preferido en particular el citrato de triétilo.

Como antiadhesivos pueden utilizarse todos los antiadhesivos usuales en farmacia. Son preferidos en especial el talco, el Aerosil®, el caolín, el ácido silícico micronizado. Son preferidos en especial los ésteres y éteres de glicerina de ácidos grasos superiores, p.ej. el monoestearato de glicerina, el laurato de polietilenglicol-32-glicerilo.

ES 2 187 822 T5

Como aditivos que pueden regular la difusión del agua hacia el núcleo de los comprimidos se toman en consideración los aditivos hidrofugantes (p.ej. ceras, talco, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos) y sustancias que aceleran la difusión (p.ej. tensioactivos, ésteres de ácidos grasos y éteres de ácidos grasos). Son preferidos en especial la cera montana glicolada, el monoestearato de glicerina, el ácido esteárico y los derivados de ácido esteárico, p.ej. los ésteres de polietilenglicol-glicerilo, el behenato de glicerilo, el palmitoestearato de glicerilo, el palmitato de cetilo.

Los comprimidos de la invención, revestidos y/o sin revestir, pueden prensarse junto con los auxiliares habituales en farmacia para obtener tabletas o bien envasarse en cápsulas o bolsas o bien incorporarse o incluirse dentro de estructuras o matrices. Las formulaciones son idóneas tanto para principios activos fácilmente solubles como para los poco solubles. Las cápsulas contienen el principio activo en una cantidad de hasta 350 mg, en especial de 1 a 200 mg, con preferencia de 10 a 100 mg. Las tabletas de comprimidos pueden contener el principio activo en una cantidad de hasta 1000 mg, con preferencia de 1 a 500 mg, en especial de 10 a 250 mg.

A continuación se ilustra la invención con mayor detalle mediante ejemplos de ejecución.

Ejemplo 1

En un mezclador de mezclado enérgico se homogeneizan 1250 g de carvedilol, 1682,5 g de lactosa, 1150 g de celulosa microcristalina, 172,5 g de dodecilsulfato sódico, 345 g de povidona K 25 y 1150 g de Primojel. Se granula mezcla de polvo junto con 3500 ml de agua destilada. A continuación se extruye a temperatura ambiente la masa húmeda en una extrusora (de doble husillo). El material extruido se moldea seguidamente en un redondeador para obtener los comprimidos. Se secan los comprimidos en lecho fluidizado y se tamizan (ancho de malla: 0,6-1,25 mm).

Ejemplo 2

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican comprimidos de la formulación siguiente:

	partes en peso
carvedilol	21,75
hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3,00
lactosa	29,25
celulosa microcristalina	20,00
dodecilsulfato sódico	3,00
povidona K 25	3,00
Primojel	20,00
agua destilada	66,70

Ejemplo 3

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican comprimidos de la formulación siguiente:

	partes en peso
carvedilol	21,75
hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3,00
lactosa	37,25
celulosa microcristalina	20,00
dodecilsulfato sódico	3,00
Primojel	15,00
agua destilada	53,85

ES 2 187 822 T5

Ejemplo 4

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican comprimidos de la formulación siguiente:

	partes en peso
carvedilol	21,75
lactosa	39,25
celulosa microcristalina	10,00
dodecilsulfato sódico	3,00
povidona K 25	6,00
Primojel	20,00
agua destilada	45,00

Ejemplo 5

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican comprimidos de la formulación siguiente:

	partes en peso
carvedilol	21,75
lactosa	9,25
celulosa microcristalina	40,00
dodecilsulfato sódico	3,00
povidona K 25	6,00
Primojel	20,00
agua destilada	81,80

Ejemplo 6

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican comprimidos de la formulación siguiente:

	partes en peso
carvedilol	21,75
lactosa	49,25
celulosa microcristalina	10,00
dodecilsulfato sódico	3,00
povidona K 25	6,00
Primojel	10,00
agua destilada	43,00

ES 2 187 822 T5

Ejemplo 7

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican comprimidos de la formulación siguiente:

	partes en peso
carvedilol	21,75
lactosa	19,25
celulosa microcristalina	20,00
dodecilsulfato sódico	3,00
povidona K 25	6,00
Primojel	30,00
agua destilada	66,70

Ejemplo 8

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican comprimidos de la formulación siguiente:

	partes en peso
carvedilol	21,75
lactosa	29,25
celulosa microcristalina	20,00
dodecilsulfato sódico	3,00
povidona K 25	6,00
Starch 1500	20,00
agua destilada	33,30

Ejemplo 9

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican comprimidos de la formulación siguiente:

	partes en peso
carvedilol	43,50
lactosa	7,5
celulosa microcristalina	20,00
dodecilsulfato sódico	3,00
povidona K 25	6,00
Primojel	20,00
agua destilada	58,70

ES 2 187 822 T5

Ejemplo 10

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican comprimidos de la formulación siguiente:

5		partes en peso
	carvedilol	21,75
10	hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3,00
	lactosa	30,25
	celulosa microcristalina	20,00
15	dodecilsulfato sódico	5,00
	Primojel	20,00
	agua destilada	69,50

Ejemplo 11

25		partes en peso
	carvedilol	21,75
	lactosa	31,75
30	celulosa microcristalina	20,00
	Pluronic F 68	0,50
	povidona K 25	6,00
35	Primojel	20,00
	agua destilada	43,00

Se mezclan el carvedilol, la lactosa, la celulosa microcristalina, el Primojel y la povidona K 25. Se disuelve el Pluronic F 68 en agua destilada. Se granula la mezcla de polvo con esta solución. A continuación se extruye, redondea, seca y tamiza de forma similar al ejemplo 1.

Ejemplo 12

45		partes en peso
50	carvedilol	21,75
	lactosa	31,25
	celulosa microcristalina	20,00
55	Pluronic F 68	1,00
	povidona K 25	6,00
60	Primojel	20,00
	agua destilada	43,00

Se mezclan el carvedilol, la lactosa, la celulosa microcristalina, el Primojel y la povidona K 25. Se disuelve el Pluronic F 68 en agua destilada. Se granula la mezcla de polvo con esta solución. A continuación se extruye, redondea, seca y tamiza de forma similar al ejemplo 1.

ES 2 187 822 T5

Ejemplo 13

	partes en peso
carvedilol	21,75
lactosa	30,25
celulosa microcristalina	20,00
Pluronic F 68	2,00
povidona K 25	6,00
Primojel	20,00
agua destilada	43,00

Se mezclan el carvedilol, la lactosa, la celulosa microcristalina, el Primojel y la povidona K 25. Se disuelve el Pluronic F 68 en agua destilada. Se granula la mezcla de polvo con esta solución. A continuación se extruye, redondea, seca y tamiza de forma similar al ejemplo 1.

Ejemplo 14

	partes en peso
carvedilol	21,75
lactosa	29,25
celulosa microcristalina	20,00
Pluronic F 68	3,00
povidona K 25	6,00
Primojel	20,00
agua destilada	64,00

Se mezclan el carvedilol, la lactosa, la celulosa microcristalina, el Primojel y la povidona K 25. Se disuelve el Pluronic F 68 en agua destilada. Se granula la mezcla de polvo con esta solución. A continuación se extruye, redondea, seca y tamiza de forma similar al ejemplo 1.

Ejemplo 15

	partes en peso
carvedilol	21,75
lactosa	27,25
celulosa microcristalina	20,00
Pluronic F 68	5,00
povidona K 25	6,00
Primojel	20,00
agua destilada	33,00

ES 2 187 822 T5

Se mezclan el carvedilol, la lactosa, la celulosa microcristalina, el Primojel y la povidona K 25. Se disuelve el Pluronic® F 68 en agua destilada. Se granula la mezcla de polvo con esta solución. A continuación se extruye, redondea, seca y tamiza de forma similar al ejemplo 1.

Ejemplo 16

	partes en peso
carvedilol	21,75
lactosa	29,25
celulosa microcristalina	20,00
Mirj	3,00
povidona K 25	6,00
Primojel	20,00
agua destilada	61,00

Se mezclan el carvedilol, la lactosa, la celulosa microcristalina, el Primojel y la povidona K 25. Se disuelve el Mirj en agua destilada. Se granula la mezcla de polvo con esta solución. A continuación se extruye, redondea, seca y tamiza de forma similar al ejemplo 1.

Ejemplo 17

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican los comprimidos de la formulación siguiente:

	partes en peso
carvedilol	21,75
lactosa	26,25
celulosa microcristalina	20,0
dodecilsulfato sódico	3,0
laurato de polietilenglicol-32-glicerilo	3,0
povidona K 25	6,0
Primojel	20,0
agua destilada	43,0

Se mezclan el carvedilol, la lactosa, la celulosa microcristalina, la povidona K 25 y el Primojel. Se disuelve el laurato de polietilenglicol-32-glicerilo en agua destilada. Se granula la mezcla de polvo con esta solución. A continuación se extruye, redondea, seca y tamiza de forma similar al ej. 1.

ES 2 187 822 T5

Ejemplo 18

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican los comprimidos de la formulación siguiente:

	partes en peso
carvedilol	21,75
glucosa	29,25
celulosa microcristalina	20,00
dodecilsulfato sódico	3,00
povidona K 25	6,00
Primojel	20,00
agua destilada	42,85

Ejemplo 19

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican los comprimidos de la formulación siguiente:

	partes en peso
carvedilol	21,75
hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3,00
celulosa microcristalina	20,00
dodecilsulfato sódico	3,00
Primojel	15,00
sacarosa	37,25
agua destilada	42,85

Ejemplo 20

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican los comprimidos de la formulación siguiente:

	partes en peso
lactosa	71,00
celulosa microcristalina	10,00
dodecilsulfato sódico	3,00
povidona K 25	6,00
Primojel	10,00
agua destilada	20,50

ES 2 187 822 T5

Ejemplo 21

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican los comprimidos de la formulación siguiente:

5

10

15

20

	partes en peso
glibenclamida	21,75
lactosa	29,25
celulosa microcristalina	20,00
dodecilsulfato sódico	3,00
povidona K 25	6,00
Primojel	20,00
agua destilada	25,00

25 Ejemplo 22

De modo similar al ejemplo 1 se fabrican los comprimidos de la formulación siguiente:

30

35

40

	partes en peso
carvedilol	21,75
lactosa	32,25
celulosa microcristalina	20,00
povidona K 25	6,00
Primojel	20,00
agua destilada	72,40

45

Ejemplo 23

A título comparativo se utiliza solamente un agente expansivo (nada de tensioactivo), pero que por sí solo ya provoca la disgregación de los comprimidos. De modo similar al ejemplo 1 se fabrican los comprimidos de la formulación siguiente:

50

55

60

65

	partes en peso
carvedilol	21,75
hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3,00
lactosa	40,25
celulosa microcristalina	20,00
Primojel	20,00
agua destilada	53,85

ES 2 187 822 T5

TABLA 1

Ejemplo	Aspecto	Disgregación [min]	Liberación >90 % [min]
1	++	<5	10-15
2	++	<5	15-20
3	++	<5	20
4	++	<5	12
5	++	<5	20
6	+	<3	n.d.
7	-	10	30-40
8	++	<5	n.d.
9	++	<3	25
10	++	3	25
11	++	2	n.d.
12	++	<2	n.d.
13	++	<2	n.d.
14	++	<2	5
15	++	<2	n.d.
16	++	<3	10
17	++	<3	5-10
18	0	<5	n.d.
19	++	<10	30
20	+	<5	n.d.
21	+	<5	n.d.
22	++	4	20
23	++	sin disgregar	120

Aclaraciones a la tabla 1: ++ redondo

+ entre redondo y ovalado

0 entre ovalado y ovalado alargado

-- alargado

n.d. no determinado

ES 2 187 822 T5

Ejemplo 24

Con la formulación siguiente, la disgregación de los comprimidos tiene lugar en menos de 3 minutos.

Componente	Porción en peso	Disgregación
carvedilol	70 %	< 3 minutos
lactosa D200	1 %	
celulosa microcristalina	10 %	
PVP K 25	6 %	
carboximetilalmidón sódico	10 %	
dodecilsulfato sódico	3 %	
agua	39 %	

Ejemplo 25

Con una formulación de la composición, cuando el contenido en carvedilol se sitúa por debajo del 25%, no se observa disgregación alguna de los comprimidos.

carvedilol	21,75 %	sin disgregar
lactosa D200	49,25 %	
celulosa microcristalina	20 %	
PVP K 25	6 %	
dodecilsulfato sódico	3 %	
agua	22 %	

Ejemplo 26

De modo similar al ejemplo 24 se prepara la formulación siguiente, pero se prescinde del dodecilsulfato sódico y se aumenta la porción de lactosa. No se observa disgregación alguna de los comprimidos.

carvedilol	21,75 %	sin disgregar
lactosa	52,25 %	
celulosa microcristalina	20 %	
PVP K 25	6 %	
agua	22 %	

ES 2 187 822 T5

Ejemplo 27

Se revisten los comprimidos de disgregación rápida del ej. 1 en un lecho fluidizado (máquina recubridora de bolas de la empresa Hüttlin) con una capa de la composición siguiente:

Componente	peso [%] referido al núcleo
etilcelulosa (Aquacoat®)	15 %
citrato de trietilo	3 %
monoestearato de glicerina	0,75 %
agua destilada	cant. sufic.

Ejemplo 28

Se revisten los comprimidos de disgregación rápida del ej. 1 en un lecho fluidizado (máquina recubridora de bolas de la empresa Hüttlin) con una capa de la composición siguiente:

Componente	peso referido al núcleo
etilcelulosa (Aquacoat®)	20 %
citrato de trietilo	4 %
monoestearato de glicerina	1 %
agua destilada	cant. sufic.

Ejemplo 29

Se revisten los comprimidos de disgregación rápida del ej. 1 en un lecho fluidizado (máquina recubridora de bolas de la empresa Hüttlin) con una capa de la composición siguiente:

Componente	peso referido al núcleo
etilcelulosa (Aquacoat®)	25 %
citrato de trietilo	5 %
monoestearato de glicerina	1,25 %
agua destilada	cant. sufic.

ES 2 187 822 T5

Ejemplo 30

Se revisten los comprimidos de disgregación rápida del ej. 1 en un lecho fluidizado (máquina recubridora de bolas de la empresa Hüttlin) con una capa de la composición siguiente:

Componente	peso referido al núcleo
etilcelulosa (Aquacoat®)	20 %
citrato de trietilo	4 %
ácido esteárico	2 %
agua destilada	cant. sufic.

Ejemplo 31

Se revisten los comprimidos de disgregación rápida del ej. 1 en un lecho fluidizado (máquina recubridora de bolas de la empresa Hüttlin) con una capa de la composición siguiente:

Componente	peso referido al núcleo
etilcelulosa (Aquacoat®)	20 %
citrato de trietilo	4 %
laurato de PEG-32-glicerilo	2 %
agua destilada	cant. sufic.

Ejemplo 32

Se revisten los comprimidos de disgregación rápida del ej. 1 en un lecho fluidizado (máquina recubridora de bolas de la empresa Hüttlin) con una capa de la composición siguiente:

Componente	peso referido al núcleo
etilcelulosa (Aquacoat®)	20 %
citrato de trietilo	4 %
cera montana glicolada	3 %
agua destilada	cant. sufic.

ES 2 187 822 T5

Ejemplo 33

Se revisten los comprimidos de disgregación rápida del ej. 1 en un lecho fluidizado (máquina recubridora de bolas de la empresa Hüttlin) con una capa de la composición siguiente:

Componente	peso referido al núcleo
etilcelulosa (Aquacoat®)	20 %
citrato de trietilo	4 %
talco	10 %
agua destilada	cant. sufic.

Ejemplo 34

Se revisten los comprimidos de disgregación rápida del ej. 23 en un lecho fluidizado (máquina recubridora de bolas de la empresa Hüttlin) con una capa de composición siguiente:

Componente	peso referido al núcleo
etilcelulosa (Aquacoat®)	20 %
citrato de trietilo	4 %
cera montana glicolada	3 %
agua destilada	cant. sufic.

Ejemplo 35

Se revisten los comprimidos de disgregación rápida del ej. 1 en un lecho fluidizado (máquina recubridora de bolas de la empresa Hüttlin) en primer lugar con una capa de la composición siguiente:

Componente	peso referido al núcleo
laurato de PEG-32-glicerilo	2,5 %
agua destilada	cant. sufic.

ES 2 187 822 T5

A continuación se aplica una capa de la composición siguiente:

5	Componente	peso referido al núcleo
	etilcelulosa (Aquacoat®)	20 %
10	citrato de trietilo	4 %
	cera montana glicolada	3 %
15	agua destilada	cant. sufic.

20 Ejemplo 36

Se revisten los comprimidos de disgregación rápida del ej. 1 en un lecho fluidizado (máquina recubridora de bolas de la empresa Hüttlin) con una capa de la composición siguiente:

25	Componente	peso referido al núcleo
30	etilcelulosa (Aquacoat®)	20 %
	citrato de trietilo	4 %
35	cera montana glicolada	3 %
	laurato de PEG-32-glicerilo	2 %
40	agua destilada	cant. sufic.

45 Ejemplo 37

Se revisten los comprimidos de disgregación rápida del ej. 1 en un lecho fluidizado (máquina recubridora de bolas de la empresa Hüttlin) con una capa de la composición siguiente:

50	Componente	peso referido al núcleo
55	Eudragit RS	20 %
	citrato de trietilo	4 %
60	monoestearato de glicerina	0,75 %
	agua destilada	cant. sufic.

65

ES 2 187 822 T5

Ejemplo 38

Se revisten los comprimidos de disgregación rápida del ej. 1 en un lecho fluidizado (máquina recubridora de bolas de la empresa Hüttlin) con una capa de la composición siguiente:

Componente	peso referido al núcleo
hidroxipropilmetilcelulosa 2910	5 %
monoestearato de glicerina	0,5 %
Macrogol 6000	1 %
agua destilada	cant. sufic.

Ejemplo 39

Se revisten los comprimidos de disgregación rápida del ej. 1 en un lecho fluidizado (máquina recubridora de bolas de la empresa Hüttlin) con una capa de la composición siguiente:

Componente	peso referido al núcleo
Eudragit L30 D	20 %
citrato de trietilo	4 %
monoestearato de glicerina	1 %
Polysorbat 80	0,02
agua destilada	cant. sufic.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 187 822 T5

TABLA 2

Ejemplo	Tiempo de retardo [min]	Liberación >50 [min] (contada desde el inicio)
27	40	50
28	120	120
29	180	150
30	180	120
31	60	40
32	180	100
33	100	80
34	50	30
35	15	5
36	90	45
37	40	120
38	5	10
39	>120 min en jugo gástrico artificial	10 min en jugo gástrico artificial

REIVINDICACIONES

1. Formas de administración farmacéutica del tipo comprimidos (pellets) que contienen uno o varios principios
5 activos y por lo menos un agente de redondeo, que actúa como agente retardante de la disgregación y que es necesario para la fabricación de los comprimidos por extrusión, un agente expansivo ("explosivo") de tabletas y por lo menos un auxiliar elegido entre tensioactivos y ligantes o combinaciones de estos auxiliares, siendo el ligante la polivinilpirrolidona.
- 10 2. Forma de administración farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el agente de redondeo que contiene es celulosa microcristalina.
3. Forma de administración farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque los comprimidos contienen un tensioactivo.
- 15 4. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 3, que contiene celulosa microcristalina, uno o varios agentes expansivos, uno o varios tensioactivos y/o uno o varios ligantes, así como eventualmente una o varias cargas de relleno y eventualmente uno o varios agentes filmógenos.
- 20 5. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 4, **caracterizada** porque como principio activo contiene el carvedilol, el bezafibrato, la glibenclamida o la torasemida.
6. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 5, **caracterizada** porque la porción de principio activo puede situarse hasta en el 80%.
- 25 7. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 6, **caracterizada** porque el período de disgregación de los comprimidos no supera los 30 minutos.
8. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 7, **caracterizada** porque los comprimidos están revestidos con una capa o película que retrasa la liberación del principio activo.
- 30 9. Forma de administración farmacéutica según la reivindicación 8, **caracterizada** porque el inicio de la liberación del principio activo tiene lugar al cabo de un período de tiempo comprendido entre 10 minutos y 5 horas.
- 35 10. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 9, **caracterizada** porque el agente expansivo es la carboximetilcelulosa sódica, el almidón de maíz modificado o el carboximetil-almidón sódico.
11. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 10, **caracterizada** porque el tensioactivo es el cloruro de benzalconio, copolímeros de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno), ésteres de polietilenglicol-glicerilo, dodecilsulfato sódico o estearato de PEG-400.
- 40 12. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 11, **caracterizada** porque la carga de relleno es un hidrato de carbono, p.ej. azúcar, con preferencia glucosa, lactosa o sacarosa; un alcohol de azúcar, p.ej. la manita o la sorbita; almidón; derivados de almidón o fosfato dibásico de calcio.
- 45 13. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 12, que contiene del 5 al 70% en peso, con preferencia del 15 al 25% en peso de celulosa microcristalina.
14. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 13 que contiene del 5 al 50% en peso, con preferencia del 15 al 25% en peso de un agente expansivo (explosivo) de tabletas.
- 50 15. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 14, que contiene del 0,1 al 20% en peso, con preferencia del 2 al 10% en peso de tensioactivos.
- 55 16. Forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 15, que contiene del 1 al 10% en peso, con preferencia del 3 al 7% en peso de ligante.
17. Procedimiento de fabricación de forma de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 16, **caracterizado** porque se mezclan los principios activos con los auxiliares, después se granulan, se extruyen y se redondean para obtener comprimidos (pellets) y después eventualmente se presentan en forma de tabletas, cápsulas o bolsitas y/o eventualmente se revisten los comprimidos o las tabletas con capas idóneas (filmógenas).
- 60 18. Procedimiento según la reivindicación 17, **caracterizado** porque los comprimidos contienen como materiales de revestimiento con preferencia la etilcelulosa o los copolímeros de metacrilato.
- 65 19. Procedimiento según la reivindicación 17 ó 18, **caracterizado** porque los comprimidos contienen como material de revestimiento de capas o películas fácilmente solubles con preferencia la etilcelulosa o los copolímeros de metacrilato de aminoalquilo.

ES 2 187 822 T5

20. Procedimiento según una de las reivindicaciones de 17 a 19, **caracterizado** porque, como materiales de revestimiento solubles en función del pH, los comprimidos contienen derivados de ácidos dicarboxílicos de compuestos de celulosa y copolímeros de ácido metacrílico.

5 21. Procedimiento según una de las reivindicaciones de 17 a 20, **caracterizado** porque los materiales de revestimiento como aditivos de la película contienen del 0,1 al 50% de plastificantes, del 0,1 al 70% de antiadhesivo y del 0,1 al 50% de aditivos reguladores de la difusión del agua hacia el núcleo de los comprimidos.

10 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones de 17 a 21, **caracterizado** porque, como plastificante, los comprimidos contienen con preferencia glicéridos de ácidos grasos acetilados, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributyl, ftalato de dibutyl, ftalato de dietyl, ftalato de dimethyl, triacetato de glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, copolímeros de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno), aceite de ricino, citrato de triethyl o citrato de tributyl.

15 23. Procedimiento según una de las reivindicaciones de 17 a 22, **caracterizado** porque los comprimidos contienen como plastificante con preferencia el citrato de triethyl.

20 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones de 17 a 23, **caracterizado** porque, como antiadhesivo, los comprimidos contienen talco, Aerosil, ácido silícico micronizado o caolín.

25 25. Procedimiento según una de las reivindicaciones de 17 a 24, **caracterizado** porque, como aditivos que regulan la difusión del agua hacia el núcleo del comprimido, los comprimidos contienen con preferencia cera montana glicolada, monoestearato de glicerina, ácido esteárico o derivados de ácido esteárico o bien ésteres de polietilenglicerilo, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo o palmitato de cetilo.

30 26. Uso de uno o varios agentes expansivos de tabletas, combinados con uno o varios tensioactivos y/o un ligante para la fabricación de formas de administración farmacéutica según una de las reivindicaciones de 1 a 16.

35

40

45

50

55

60

65