



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 294**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04730797 .0**  
96 Fecha de presentación : **03.05.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1622587**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2006**

54 Título: **Preparación farmacéutica sólida que contiene sales de levotiroxina y/o liotironina.**

30 Prioridad: **02.05.2003 AT A 667/2003**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**24.08.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**24.08.2010**

73 Titular/es: **Globopharm Pharmazeutische  
Produktions- und Handelsgesellschaft mbH  
Bräunlichgasse 40-42  
2700 Wiener Neustadt, AT**

72 Inventor/es: **Burghart, Walter;  
Burghart, Kurt y  
Raneburger, Johannes**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 344 294 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

Preparación farmacéutica sólida que contiene sales de levotiroxina y/o liotironina.

5 La invención se refiere a una preparación farmacéutica sólida que contiene sales hidrosolubles de levotiroxina y/o de liotironina como sustancia activa.

10 Las hormonas tiroideas del tipo mencionado en lo que precede se comercializan confeccionadas de diversas formas. Las tabletas convencionales de hormonas de glándula tiroides requieren una serie de medidas a efectos de asegurar que la sustancia activa se distribuya homogéneamente sobre todas las tabletas de una carga y que a lo largo del tiempo la sustancia activa se encuentre presente con la misma concentración. Los problemas de este tipo relacionados con la denominada "uniformidad del contenido" también abarcan una serie de problemas con la estabilidad de la sustancia activa. Así por ejemplo, se sabe que cuando las sales sódicas de levotiroxina-Na o bien liotironina-Na se presentan en forma de sales potásicas, son insolubles en agua y ya no pueden ponerse a disposición de manera eficaz al organismo. 15 Además se ha descubierto una inestabilidad, y en especial una inestabilidad bajo condiciones de almacenamiento, en función de humedad, temperatura y luz. Por ello se han emprendido numerosos ensayos para elevar la estabilidad de las tabletas de hormonas de la glándula tiroides, habiéndose llevado a cabo hasta la actualidad la tentativa de elevar la estabilidad mediante la adición de sustancias auxiliares que influyen positivamente sobre la estabilidad. A tal efecto, en el documento US 5,225,204 se ha propuesto aplicar, además de las correspondientes sales sódicas, polivinilpirrolidona hidrosoluble, y adsorber la mezcla en un portador celulósico, para seguidamente formar una tableta, un polvo o una 20 cápsula.

25 En el documento US 5,635,209, además de la sal sódica de levotiroxina Na también se emplea ioduro de sodio así como un agente de desintegración (para lograr una disolución rápida) y un agente lubricante.

En el documento US 5,958,979 en calidad de componente estabilizante se propone tiosulfato de sodio.

30 Del documento US 6,399,101 se comprueba que la utilización de celulosa silicada microcristalina aportaría algunas ventajas.

Si bien todos estos ensayos permiten reconocer una determinada mejora de la estabilidad, lo mismo que anteriormente no es posible asegurar una suficiente estabilidad a lo largo del intervalo de almacenamiento requerido; además, no se garantiza sin más una homogeneidad duradera difícil de respetar, en especial si se tiene en cuenta la dosificación relativamente baja de las hormonas de glándula tiroides. 35

Por lo general la levotiroxina Na se encuentra presente en forma de un pentahidrato estable a temperatura ambiente. A temperatura ambiente, un pentahidrato de este tipo tiene una actividad de agua medida, de aproximadamente 0,4 a 0,6. En este caso, bajo la expresión "actividad de agua" se entiende la humedad de equilibrio; a una humedad relativa del 50% medida a una determinada temperatura le corresponde una actividad de agua de 0,5. 40

Ahora bien, la invención tiene por objetivo garantizar una estabilidad mejorada de la preparación farmacéutica, la posibilidad de producir la misma de manera rápida y sencilla, una homogeneidad mejorada de la distribución de la sustancia activa, así como una rápida disolución de la sustancia activa (biodisponibilidad óptima), ello lo más independientemente posible de aditivos auxiliares y en especial sin la adición de sustancias auxiliares que presuntamente mejoran la estabilidad. Para lograr este objetivo la preparación farmacéutica sólida conforme a la invención consiste esencialmente en que la actividad de agua de la preparación farmacéutica está ajustada en valores inferiores a 0,4, preferiblemente en calores de 0,1 a 0,3, medidos a temperatura ambiente. Específicamente, se ha comprobado de manera sorprendente que si se retira por lo menos un mol de agua de la sustancia activa habitualmente presente como pentahidrato, es posible elevar considerablemente la estabilidad, debiéndose prestar atención solamente a que en lo que sigue, durante la elección de las sustancias auxiliares que eventualmente deban aplicarse, deben evitarse sustancias auxiliares higroscópicas, a efectos de impedir una renovada incorporación de agua. Este efecto sorprendente se atribuye a que en el pentahidrato habitualmente presente uno de los moles de agua no se halla presente como un hidrato clásico, sino en forma de clúster, a diferencia de los 4 moles de agua restantes. Es precisamente esta agua procedente de los 4 moles de agua la que puede fugarse fácilmente en la fase gaseosa, pero de la misma manera volver a almacenarse fácilmente en la forma de clúster en los cristales de levotiroxina. Con ello el mol de agua presente en forma de clúster puede moverse con una relativa facilidad y sólo está débilmente ligado al cristal, lo que también se demuestra por intermedio de una actividad de agua correspondientemente elevada a temperatura ambiente. Si bien la sustancia activa de por sí es suficientemente estable a pesar de este quinto mol de agua, que puede moverse con una relativa facilidad, esta agua, volátil y fácilmente móvil, no ligada en el cristal con las sustancias auxiliares usuales necesarias para la fabricación de las tabletas, conduce a que este mol de agua del clúster interactúe, en especial para la disolución de las proporciones de sustancias auxiliares y las proporciones de sustancias auxiliares disueltas en combinación con el agua de clúster libre influya sobre la estabilidad de la levotiroxina Na en un grado que ya no es aceptable. La liotironina Na también contiene hasta 4% de agua y su estabilidad muestra el mismo comportamiento que la levotiroxina Na. De manera sorprendente se ha comprobado ahora que si esta agua, que presenta una movilidad relativamente fácil, es removida por reducción de la actividad de agua a temperatura ambiente, a valores inferiores a 0,4, y en especial a valores de 0,1 a 0,3, se garantiza la correspondiente estabilidad bajo condiciones de almacenamiento, también sin aditivos auxiliares estabilizantes especiales. En caso de un secado no controlado y disminución de las actividades de agua a valores inferiores a 0,1, la levotiroxina Na pasa a un estado amorfo, por lo que se hace nuevamente inestable. Junto con ello se 65

## ES 2 344 294 T3

modifica también el comportamiento de solubilidad en sentido negativo, empeorándose la disolución. En este caso, las actividades de agua óptimas indicadas pueden lograrse sea mediante una correspondiente elaboración seca durante la fabricación de las tabletas, mediante la aplicación de materiales de partida secos correspondientes a una actividad de agua controlada, añadiéndose en el mezclado también la sustancia activa en forma correspondientemente sólida (actividad de agua), y seguidamente se tabletea en forma directa, o mediante un secado de la mezcla de tabletas hasta lograr la correspondiente actividad de agua, o mediante un secado posterior selectivo de las tabletas terminadas. Desde el punto de vista práctico, la fabricación de tabletas con actividades de agua tan reducidas no es de una realización fácil - debe prestarse mucha atención a la aplicación homogénea de la sustancia activa sobre un portador con la mayor superficie posible. Mediante la adición de cantidades correspondientes en agente para la desintegración de las tabletas es posible lograr una adaptación fina hasta lograr actividades de agua en el entorno de 0,1. Si una tableta de este tipo, que puede presentar por ejemplo una actividad de agua de 0,1 a 0,3, seguidamente también se envasa herméticamente, puede asegurarse una suficiente estabilidad y aptitud de almacenamiento. Además de la posibilidad de un envasado correspondientemente hermético es también posible obtener la óptima actividad de agua por el hecho de que las sustancias auxiliares, predominantemente o exclusivamente no higroscópicas, conocidas por sus bajas actividades de agua a temperatura ambiente, como por ejemplo el manitol y similares, se utilizan en la fabricación de las tabletas y seguidamente se envasan las tabletas en envases blister usuales.

El problema de la disolución rápida de la sustancia activa, y con ello de una biodisponibilidad rápida y completa, no siempre garantizadas en el caso de las composiciones conocidas, puede resolverse de una manera especialmente sencilla aplicando la sustancia activa homogéneamente sobre un portador o vehículo soluble en agua. Un portador soluble en agua de este tipo tiene posteriormente, después de la administración de las tabletas, el efecto de que la sustancia activa se disuelve de manera rápida y fiable, sin que sea necesario aplicar agentes de desintegración, ya que la sustancia activa, poco soluble en agua, distribuido finamente sobre el portador soluble en agua, pasa rápidamente a la solución junto con el portador soluble en agua. En este caso, como portador soluble en agua se emplea ventajosamente manitol.

Para contrarrestar el problema de la caída de la actividad debida a la formación de sales no solubles en agua, es ventajoso tener en cuenta el correspondiente contenido de calcio en los materiales portadores, sustancias auxiliares, o solventes empleados. En este caso se acierta de manera ventajosa con la configuración de manera que el portador sea tratado con una cantidad de EDTA-Na que esencialmente se corresponde al contenido de  $\text{Ca}^{++}$  en el portador y eventualmente de un agregado adicional de ácido cítrico, a efectos de asegurar que los inevitables iones  $\text{Ca}^{++}$ , que se presentan en especial en los portadores solubles en agua, no puedan activarse de manera perturbadora. El tratamiento tiene lugar a partir de solución acuosa, caso éste en el que siempre hay que asegurar la remoción del agua hasta lograr la actividad de agua prefijada. En su conjunto es posible asegurar la homogeneidad deseada, la solubilidad deseada y en especial la solubilidad junto con la formación de una solución límpida, una producción rápida y una mayor estabilidad debida a la modalidad de trabajo exenta de agua, haciendo que la preparación se halle presente en forma de tabletas y haya sido confeccionada con sustancias auxiliares no higroscópicas y/o en un envase con una permeabilidad baja o nula al vapor de agua.

En lo esencial, el procedimiento conforme a la invención para la producción sencilla y rápida de una preparación farmacéutica del tipo mencionado arriba se caracteriza porque se carga o bien se rocía un manitol portador con una solución metanólica o alcohólica de la sustancia activa, después de lo cual se retira por evaporación el solvente alcohólico hasta lograr un factor de agua inferior a 0,4, en especial inferior a 0,3, y seguidamente se tabletea eventualmente bajo adición de estearato de Mg como agente lubricante. Gracias a la utilización de solvente alcohólico y en especial de soluciones metanólicas o etanólicas de las sales sódicas se garantiza una correspondiente distribución homogénea de la sustancia activa en el portador. Con ello es posible evitar los problemas relacionados con la distribución homogénea de la sustancia activa en las tabletas ("uniformidad del contenido"). Después de la evaporación del solvente se asegura una correspondiente distribución homogénea de la sal hidrosoluble en el portador y por el hecho de que ahora se supervisa o controla el mantenimiento del factor de agua requerido, es posible lograr directamente el producto estable. En este caso, la evaporación de la humedad residual, conjuntamente con el proceso de secado para la evaporación del solvente, a saber el metanol o etanol, para la sal hidrosoluble de levotiroxina Na o bien de liotironina Na, conduce rápidamente al mantenimiento del factor de agua deseado, pudiéndose observar en especial en el caso de las soluciones metanólicas o etanólicas, como consecuencia de la evaporación, una especie de efecto de remolque o arrastre para la evacuación del agua excedente, por lo que tiene lugar un secado rápido.

Si como consecuencia del procedimiento de tableteo deba prescindirse de otras sustancias auxiliares, como por ejemplo agentes de desintegración higroscópicas para las tabletas, puede procederse empleando como portador manitol directamente tableteable, en especial Pearlitol. En la elección de los agentes auxiliares de tableteo eventualmente requeridos, debe prescindirse en cada caso de la utilización de sustancias higroscópicas, a efectos de evitar un rehumedecimiento. Es ventajoso que a tal efecto se proceda de manera de emplear agentes auxiliares hidrófobos como por ejemplo estearato de Mg, a título de agente auxiliar de tableteo, en especial de agente lubricante.

A efectos de asegurar, como mencionado arriba, que los iones  $\text{Ca}^{++}$  eventualmente contenidos en los materiales portadores no causen la formación de sales hidrosolubles de las hormonas, puede procederse de manera tal que el portador, antes de su recubrimiento o bien de su rociado con la solución de sustancia activa, sea mezclado con EDTA-Na, eventualmente también con ácido cítrico adicionado, en una cantidad que sea suficiente para la formación de complejos de iones bivalentes del portador. Después del secado intermedio, que también tiene lugar a elevadas temperaturas, se retira la solución alcohólica de la sustancia activa. Directamente a continuación se añade otra cantidad de solución

## ES 2 344 294 T3

acuosa del complejo, como arriba descrito, a efectos de ligar los iones adicionalmente existentes del solvente o de los aparatos de la producción. En cada caso, la cantidad de EDTA-Na empleada para la formación del complejo de iones  $Ca^{++}$ , no debería emplearse en cantidades en exceso, ya que el EDTA-Na/ácido cítrico de por sí no eleva sin más la estabilidad de las sales de levotiroxina-Na ni de liotironina-Na.

Como alternativa es eventualmente posible mezclar el portador consistente en manitol, con almidón, guar u otros agentes auxiliares de la granulación, cargarlo con una solución metanólica o alcohólica de la sustancia activa y seguidamente granular de inmediato en húmedo con una solución acuosa que eventualmente contiene EDTA-Na y/o ácido cítrico. Se retira el agua por secado hasta obtener la correspondiente actividad de agua, eventualmente con ayuda mediante la subsiguiente adición de agente de desintegración. Después del mezclado conjunto con agente lubricante para el tableteado se producen tabletas de baja actividad de agua. El subsiguiente envasado preferido debería ser impermeable al agua. Las tabletas así fabricadas y almacenadas a 25°C presentan una estabilidad desusual.

La invención se explica seguidamente con mayor detenimiento con ayuda de ejemplos de realización y con ayuda de ensayos comparativos:

### Ejemplo 1

Se disolvieron las sales hidrosolubles de las sustancias activas en un solvente orgánico libre de agua, como por ejemplo metanol y etanol. Mediante vertido o rociado se humedeció un material portador poco higroscópico en forma de manitol (Pearlitol 400 DC) con la solución de sustancia activa. A continuación se removió el solvente por secado de capa de torbellino o por evacuación, aplicándose un factor de agua de 0,3 durante el proceso de secado. Para el tableteado se prescindió por completo de agente de desintegración. Como agente de lubricación para el tableteado se empleó estearato de magnesio.

En este ejemplo de realización se eligió la siguiente composición:

Pearlitol 400 DC	2.749 g
Metanol	60 g
Levotiroxina Na	1.632 g
Estearato de magnesio	32 g

La mezcla así obtenida pudo tabletearse directamente sin problemas, pudiéndose producir tabletas impecables desde el punto de vista aspecto, dureza, friabilidad y otros parámetros farmacéuticos. La desintegración de las tabletas tuvo lugar dentro de un minuto, formándose una solución que era límpida con la excepción del estearato de magnesio sobrenadante sobre la superficie del agua. En este caso hay que partir del supuesto que está dada una óptima biodisponibilidad de la sustancia activa, por cuanto con la excepción de pequeñas cantidades de estearato de magnesio insoluble no hay otras sustancias auxiliares insolubles presentes en la solución de la disolución.

Estas tabletas tenían un factor de agua de 0,2 para una temperatura ambiente de 25°C. La absorción de agua se verificó en un ensayo para un almacenamiento a 25°C, 60% de humedad relativa y un almacenamiento durante 24 h, en comparación con tabletas de una formulación convencional (que contiene por ejemplo agente de desintegración para tabletas, así como otros agentes auxiliares farmacéuticos), que también se habían secado previamente hasta obtener un factor de agua de 0,2. En el caso de la configuración conforme a la invención se observó una absorción de agua de solamente 0,11% y un factor de agua de 0,3, mientras que la formulación convencional alcanzó una absorción de agua de 0,75% (casi siete veces más) y un factor de agua de 0,5.

### Ejemplo 2

En el Ejemplo 2, antes de la aplicación de la solución consistente en metanol, levotiroxina Na, como ya se emprendió en el Ejemplo 1, se humedeció previamente con 60 g de metanol la misma cantidad de Pearlitol, a saber 2.749 g, y seguidamente se la expuso a un tratamiento preliminar con una solución de 40 g de agua, 0,12 g de ácido cítrico libre de agua y 4,0 g de EDTA-disodio. Se secó la mezcla obtenida de esta manera hasta un factor de agua de 0,2 a 0,25, y seguidamente se la tableteó, observándose una buena aptitud para el tableteado y una desintegración de las tabletas en un intervalo de tiempo de aproximadamente 1 minuto. Lo dicho para el Ejemplo 1 también rige en este caso. Lo mismo que en el Ejemplo 1, la sustancia activa se ha aplicado homogéneamente sobre el portador, y no existe ningún riesgo de un desmezclado ("uniformidad del contenido"). La protección adicional que confiere la solución aplicada del complejo contra los iones bivalentes, impide una correspondiente desactivación de la sustancia activa.

## ES 2 344 294 T3

### Ejemplo 3

En el Ejemplo 3 se llevaron a cabo dos procesos de secado, teniendo lugar un proceso de secado tanto después del tratamiento de Pearlitol con la solución de EDTA anteriormente descrita y metanol, después de lo cual tuvo lugar la aplicación de la sustancia activa con la solución metanólica descrita anteriormente simultáneamente con otra cantidad parcial de la solución de EDTA-disodio, a lo cual se empalmó un nuevo proceso de secado.

### Ejemplo 4

En este ejemplo se muestra que también en el caso de la producción con un procedimiento de granulación acuoso convencional y mediante la aplicación de sustancias auxiliares del tableteo tales como portador (manita), agente de granulación (guar), agente para la desintegración de tabletas (almidones de sodio carboximetilo), agente lubricante (estearato de magnesio y talco) así como agentes usuales para la formación de complejos (EDTA-Na, ácido cítrico) es posible producir una tableta cuya sustancia activa presenta una estabilidad desusual, si la actividad de agua ha sido regulada conforme al procedimiento (0,3) y se ha prestado atención a utilizar un subsiguiente envase hermético.

Para este ejemplo de realización se eligió la siguiente composición:

Manita	11,78944 kg
Guar	0,44 kg
Metanol	0,3 kg
Levotiroxina Na	0,00816 kg
Agua	2,5 kg
EDTA-Na	0,08 kg
Ácido cítrico	0,0024 kg
Almidón de sodio carboximetilo	1,2 kg
Talco	0,32 kg
Estearato de magnesio	0,16 kg

El portador mezclado con guar se cargó con la solución de sustancia activa y seguidamente se lo mezcló con una solución acuosa de EDTA-Na y ácido cítrico, y se lo granuló en húmedo, después de lo cual se secó hasta una actividad de agua inferior a 0,3. Las tabletas producidas con una actividad de agua de 0,45, puestas en blísteres de PVC y almacenadas durante 12 meses a 25°C bajo una humedad relativa del 60% muestran un contenido de sustancia activa de apenas 88,6% del valor declarado (partiéndose de 100%) por lo que ya no pueden comercializarse. Las mismas tabletas, secadas hasta una actividad de agua de 0,3, puestas en blísteres de PVC pero envasadas en sachets impermeables al agua, almacenadas durante 12 meses bajo las mismas condiciones, muestran, teniéndose en cuenta las variaciones normales del análisis, el contenido original de (99,6%). Por ello estas tabletas son sumamente estables.

Para los preparados correspondientes a los Ejemplos 1-3 resultaron las siguientes mejoras en cuanto a estabilidad, habiéndose determinado las mejoras de la estabilidad para diversas concentraciones de sustancias activas:

100  $\mu\text{g}$  de levotiroxina Na, humedad relativa 40-50% (factor de agua 0,4 a 0,5). La proporción de levotiroxina Na bajó después de 3 meses a 87% en peso, habiéndose elegido condiciones de almacenamiento de 40°C y una humedad relativa de 75%, para acelerar los resultados. En contraste a ello, los preparados que contienen 100  $\mu\text{g}$  de levotiroxina Na con un factor de agua de 0,3 presentaron todavía una actividad de 92,9% después de 3 meses. Las mismas condiciones de almacenamiento y mediciones para preparados con 160  $\mu\text{g}$  de levotiroxina Na dieron como 90,7 % en peso de actividad remanente con un factor de agua de 0,4 a 0,5, al cabo de 3 meses, mientras que con un factor de agua de 0,3 pudo asegurarse 95,2% en peso de la cantidad original. En el caso de preparados de combinación que contienen levotiroxina Na y liotironina Na se observaron resultados comparables, mientras que en el caso de un preparado que contiene 25  $\mu\text{g}$  de liotironina Na puro el contenido después de un 1 mes con un factor de agua de 0,4 a 0,5 ya había descendido a 87,2%, y en cambio con un factor de agua de 0,25 el correspondiente análisis después de 1 mes todavía señaló como activo el 97,7% de la cantidad empleada.

En resumen, un tableteo directo bajo condiciones secas ha demostrado ser un procedimiento de una modalidad especialmente rápida y especialmente sencilla para la producción de una composición correspondientemente homogénea y estable a largo plazo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación farmacéutica sólida que contiene sales hidrosolubles de levotiroxina y/o liotironina en calidad de sustancia activa, **caracterizada** porque la actividad de agua de la preparación farmacéutica está ajustada a valores inferiores a 0,4 y superiores a 0,1, medidos a temperatura ambiente.
- 10 2. Preparación farmacéutica conforme a la reivindicación 1, **caracterizada** porque la actividad de agua de la preparación farmacéutica está ajustada a valores de 0,1 a 0,3, medidos a temperatura ambiente.
- 15 3. Preparación farmacéutica conforme a la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque la sustancia activa proveniente de una solución metanólica/etanólica, está aplicada homogéneamente sobre un portador eventualmente mezclado con almidón, guar o auxiliares de granulación.
- 20 4. Preparación farmacéutica conforme a la reivindicación 1, 2 ó 3, **caracterizada** porque la sustancia activa está aplicada sobre un portador hidrosoluble.
- 25 5. Preparación farmacéutica conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque como portador hidrosoluble se empleó manitol.
- 30 6. Preparación farmacéutica conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque el portador ha sido tratado con una cantidad de EDTA-Na correspondiente al contenido de  $\text{Ca}^{++}$  del portador, y eventualmente con ácido cítrico.
- 35 7. Preparación farmacéutica conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque la preparación se encuentra presente en forma de tabletas y ha sido confeccionada con sustancias auxiliares no higroscópicas y/o en un envase cuya permeabilidad al vapor de agua es reducida o nula.
- 40 8. Procedimiento para producir una preparación farmacéutica conforme a una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque se recubre o bien rocía con un solución alcohólica de la sustancia activa un portador consistente en manitol, después de lo cual se retira el solvente alcohólico por evaporación hasta obtener un factor de agua inferior a 0,4, en especial inferior a 0,3 y superior a 0,1, y seguidamente se lo tabletea.
- 45 9. Procedimiento conforme a la reivindicación 8, **caracterizado** porque antes de la evaporación del solvente se aplica agua o una solución acuosa que contiene EDTA-Na y/o ácido cítrico.
- 50 10. Procedimiento conforme a la reivindicación 8 ó 9, **caracterizado** porque como portador se aplica manitol directamente tableteable, en especial Pearlitol.
- 55 11. Procedimiento conforme a la reivindicación 8, 9 ó 10, **caracterizado** porque como agentes auxiliares del tableteado, en especial como agentes lubricantes, se emplean agentes auxiliares hidrófobos como por ejemplo Mg-estearato.
- 60 12. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizado** porque antes de su recubrimiento o bien de su rociado con la solución de sustancia activa se mezcla el portador con EDTA-Na y eventualmente con ácido cítrico en una cantidad que es suficiente para formar un complejo de iones bivalentes del portador y de otras fuentes, como solventes.
- 65 13. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 8 a 12, **caracterizado** porque antes del mezclado con EDTA-Na y eventualmente con ácido cítrico se humedece el portador con metanol.
14. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 8 a 13, **caracterizado** porque la composición se mantiene libre de agentes auxiliares higroscópicos.
15. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 8 a 13, **caracterizado** porque la composición contiene agentes auxiliares higroscópicos pero está envasado en un envase hermético al vapor de agua.