

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 963 886**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 31/18** (2006.01)

**A61K 31/4725** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2018 PCT/EP2018/078372**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2019 WO19076966**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2018 E 18785395 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2023 EP 3697392**

54 Título: **Comprimidos que contienen tamsulosina y solifenacina**

30 Prioridad:

**17.10.2017 EP 17196922**

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

**03.04.2024**

73 Titular/es:

**SYNTHON B.V. (100.0%)  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:

**VELADA CALZADA, JOSE;  
KUMAR, ROHIT;  
ALVAREZ FERNANDEZ, LISARDO y  
GAGO GUILLAN, MANOLO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 963 886 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

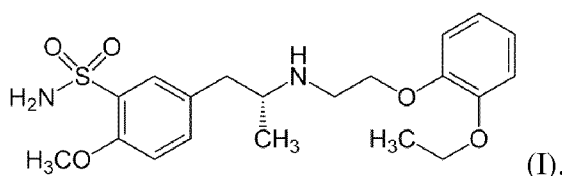
Comprimidos que contienen tamsulosina y solifenacina

5 **Antecedentes de la presente invención**

La tamsulosina es un compuesto químico conocido que tiene actividad bloqueadora alfa-adrenérgica y que es útil para el tratamiento de insuficiencias cardíacas e hiperplasia prostática benigna (HPB).

10 Tamsulosina es el nombre común de (R)-5-[2-[[2-(2-etoxifenoxi)etil]amino]propil]-2metoxi-bencenosulfonamida.

Tiene la estructura de fórmula (I):



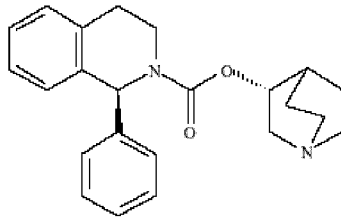
15 Se divulga en los documentos EP 34432 y US 4.731.478. La tamsulosina es un potente agente farmacéuticamente activo y normalmente se administra en cantidades inferiores a 1 mg al día, normalmente 0,4 mg.

20 Varios medicamentos que comprenden tamsulosina, específicamente clorhidrato de tamsulosina, se comercializan actualmente. El primer medicamento disponible comercialmente que comprende tamsulosina (Omnice, Flomax, comercializados desde 1993) eran cápsulas de gelatina llenas de gránulos que contenían tamsulosina (0,4 mg de concentración).

25 Se introdujo en el mercado europeo una formulación en comprimidos de liberación controlada (Omnice OCAS®, Mapelor OCAS®) que también contiene 0,4 mg de clorhidrato de tamsulosina. Se supone que el comprimido tiene menos o ningún efecto alimentario en comparación con la formulación en cápsula. Este medicamento en comprimido comercializado utiliza el sistema de administración de fármacos denominado OCAS® (sistema de absorción controlada por vía oral), que permite la liberación gradual de un fármaco a medida que el comprimido viaja a través del tracto digestivo, incluyendo el colon. La patente relevante que cubre la administración de fármacos OCAS® es una familia de patentes basada en el documento WO 94/06414 (EP 661045, US 6436441). En general, el OCAS® comprende un fármaco, un polímero formador de hidrogel y un aditivo hidrófilo altamente soluble en agua (una "base hidrófila"), lo cual es importante para ayudar a la rápida penetración del agua en el núcleo. El concepto es que la preparación absorbe agua a medida que entra y pasa a través del tracto digestivo superior, de manera que el polímero hinchable en agua experimenta una gelificación sustancialmente completa (es decir, al menos un 70 %). A medida que la preparación continúa por el tracto digestivo, su superficie gelificada continúa erosionándose constantemente, manteniendo de este modo la liberación del fármaco incluso en el tracto digestivo inferior, por ejemplo, en el colon.

40 Un polímero formador de hidrogel preferido de acuerdo con el documento US 6.436.441 es un poli(óxido de etileno), especialmente uno que tenga un peso molecular de no menos de 2 millones. En el documento WO 2007/131804 se desveló otra propuesta para la administración de tamsulosina en todo el tracto digestivo a partir de una formulación en comprimido. La composición comprende a) 0,1 a 1 % en peso de tamsulosina, preferentemente clorhidrato de tamsulosina; b) 40-80 % en peso de una composición formadora de matriz hinchable en agua que comprende (i) un polímero hidrófilo hinchable sensible al pH, que es un polímero de ácido poliacrílico reticulado y preferentemente es carbómero, y (ii) un polímero hidrófilo hinchable insensible al pH, que preferentemente es un polímero lineal tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), especialmente una HPMC de alto peso molecular; y c) opcionalmente un aglutinante insoluble en agua. Si bien los comprimidos del documento WO 2007/131804 presentan un buen perfil de liberación de tamsulosina, el diseño del comprimido (composición, tamaño, forma, etc.) nuevamente requiere un cuidadoso equilibrio de propiedades; y lograr una liberación suficiente en el colon suele ser problemático para este tipo de comprimidos de liberación controlada.

50 La solifenacina se describe químicamente como (1R)-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo. Tiene la estructura de fórmula (II):



(II).

5 La solifenacina es un antagonista competitivo del receptor muscarínico de acetilcolina que pertenece a la clase de antiespasmódicos urinarios. La solifenacina se comercializa con el nombre comercial Vesicare® como un comprimido recubierto con película que contiene 5 mg o 10 mg de succinato de solifenacina. El comprimido está aprobado para el tratamiento sintomático de la incontinencia urgente y/o del aumento de la frecuencia y urgencia urinarias, como puede ocurrir en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

10 El documento WO2010051996 enseña que los agentes antimuscarínicos se pueden combinar con adrenorreceptores alfa para tratar los síntomas del tracto urinario inferior asociados con la hiperplasia prostática benigna (STUI/HPB). Tanto la solifenacina como la tamsulosina se divulgan específicamente como ejemplos de agentes antimuscarínicos y adrenorreceptores alfa.

15 En el documento WO2010090172 se divulga un comprimido relacionado con una composición farmacéutica que combina una porción de liberación modificada que comprende tamsulosina y un polímero que forma un hidrogel con una porción de liberación inmediata que comprende solifenacina. En esta solicitud se explica que cuando se utiliza la formulación comercial de solifenacina Vesicare®, que contiene lactosa monohidrato, almidón, hipromelosa y estearato de magnesio; se reduce la velocidad de disolución de la solifenacina. El documento WO2010090172 enseña que si al menos se utiliza una sustancia hidrófila del grupo que consiste en D-manitol, maltosa, polietilenglicol y polivinilpirrolidona (PVP) en la parte de liberación inmediata de solifenacina, este problema se soluciona.

25 Sin embargo, la maltosa es un azúcar reductor conocido por dar problemas de estabilidad en compuestos con aminos primarias y secundarias, debido a las reacciones de Maillard. La tamsulosina tiene aminos secundarias que pueden reaccionar con la maltosa. Por otro lado, se sabe que la PVP tiene peróxidos como impurezas que pueden provocar problemas de estabilidad.

30 Por tanto, en vista de la técnica anterior citada anteriormente, todavía existe la necesidad de composiciones farmacéuticas alternativas que comprendan tamsulosina y solifenacina que sean estables y adecuadas para su uso a escala comercial.

**Breve descripción de la presente invención**

La presente invención proporciona una composición de comprimido multicapa como se define en la reivindicación 1.

35 Dicha composición farmacéutica puede usarse como medicamento, particularmente en el tratamiento de síntomas de almacenamiento de moderados a graves (urgencia, aumento de la frecuencia de la micción) y síntomas de micción asociados con la hiperplasia prostática benigna (HPB).

**Descripción detallada de la presente invención**

40 La presente invención proporciona una composición de comprimido multicapa como se define en la reivindicación 1.

45 Normalmente, un comprimido multicapa se produce mediante la compactación de diferentes mezclas en forma de varias capas en un solo comprimido. Generalmente consiste en capas distintas paralelas con dos o más API, opcionalmente junto con capas de placebo funcionales o no funcionales. Las capas de placebo no funcionales pueden evitar la interacción entre diferentes capas incompatibles. Más preferentemente, el comprimido de la invención es un comprimido bicapa. Los comprimidos bicapa son adecuados para la liberación secuencial y simultánea de dos API diferentes. En ese caso, una capa es de liberación inmediata y otra capa es de liberación controlada. Un comprimido bicapa según la presente invención contiene una parte de liberación controlada que comprende de 0,4 a 1,6 mg de tamsulosina y una parte de liberación inmediata que comprende de 1 a 30 mg de solifenacina y un diluyente que es insoluble en agua. La dosis preferida de tamsulosina es 0,4 mg; las dosis preferidas de solifenacina son 6 y 10 mg. Las formas actualmente preferidas son comprimidos bicapa que comprenden 0,4/6 mg de tamsulosina y solifenacina respectivamente.

55 Cada capa comprende diferentes excipientes, para dar propiedades adecuadas para la compresión, lubricación, unión, como conoce bien el experto en la materia.

En un comprimido que comprende dos API, no es inusual que las dos API interactúen entre sí o con los excipientes

de una u otra capa. Esto puede provocar problemas de estabilidad. Por ejemplo, cuando la maltosa, el azúcar reductor de la técnica anterior, se usa, puede ocurrir la reacción de Maillard.

5 En la solicitud WO2010091172, se utilizaron azúcares y moléculas solubles en agua como excipientes en la parte de liberación inmediata de solifenacina del comprimido bicapa para aumentar la estabilidad de la tamsulosina.

10 Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han descubierto que una formulación que contiene un diluyente insoluble en agua en una cantidad del 80 al 95 % p/p con respecto al peso total de la parte de liberación inmediata del comprimido, en donde el diluyente insoluble es una combinación de fosfato dicálcico y celulosa microcristalina, tiene un efecto de estabilización sobre la formulación de tamsulosina salvaguardando las propiedades de disolución de la porción de liberación controlada de tamsulosina durante el período de estabilidad. Asimismo, mejora la estabilidad de la porción de liberación inmediata de solifenacina.

15 Los diluyentes son cargas que se utilizan para aumentar el volumen a granel de un comprimido o cápsula. Al combinar un diluyente con el principio farmacéutico activo, al producto final se le da el peso y el tamaño adecuados para ayudar en la producción y manipulación.

20 La expresión "insoluble en agua" tal como se utiliza en el presente documento significa que la solubilidad en agua del diluyente es inferior a 0,05 g/100 ml de agua, medido a 20 °C a 1 atm de presión.

Para obtener el efecto de estabilización, la cantidad de diluyente oscila del 80 al 95 % p/p con respecto al peso total de la parte de liberación inmediata del comprimido.

25 El diluyente insoluble en agua que se debe utilizar de acuerdo con la presente invención es una combinación de fosfato dicálcico y celulosa microcristalina.

El fosfato dicálcico se puede utilizar en su forma anhidra o como hidrato. El fosfato dicálcico tiene buenas propiedades de compactación y buenas propiedades de flujo del material de grado grueso.

30 La celulosa microcristalina y el fosfato dicálcico se utilizan juntos como diluyente insoluble en agua, por ejemplo, como en el Avicel DG disponible comercialmente, que es un polvo que contiene un 75 % de celulosa microcristalina y un 25 % de fosfato dicálcico anhidro. Cuando se utilizan MCC y fosfato dicálcico, se mejora la estabilidad del comprimido bicapa de la invención.

35 La composición de comprimido de la presente invención contiene además al menos un deslizante en la parte de liberación inmediata del comprimido con un área de superficie específica <400 m<sup>2</sup>/g una cantidad del 0,05 al 10 % p/p con respecto al peso de la parte de liberación inmediata del comprimido, siendo el deslizante dióxido de silicio.

Se añade un deslizante para mejorar la fluidez de la parte de liberación inmediata del comprimido multicapa.

40 En la presente invención se utiliza dióxido de silicio porque reduce las fuerzas de atracción de Van der Waals entre los excipientes y la solifenacina, lo que da como resultado una fluidez mejorada. También mejora la uniformidad del contenido de solifenacina en la mezcla en polvo. Se prefiere un intervalo del 0,1 al 5 % p/p, incluso se prefiere más un intervalo del 0,2 al 2 % p/p de deslizante con respecto al peso total de la parte de liberación inmediata del comprimido.

45 Para evitar interacciones con la liberación de tamsulosina, se desea un tiempo de disgregación rápido de la parte de liberación inmediata del comprimido. Para lograr este objetivo se añade disgregante a la formulación de la parte de liberación inmediata.

50 Los disgregantes son agentes que se añaden a las formulaciones de comprimidos para promover la ruptura del comprimido (y de los "lingotes" de la cápsula) en fragmentos más pequeños en un ambiente acuoso, aumentando de este modo el área de superficie disponible y promoviendo una liberación más rápida de la sustancia farmacológica.

55 Los ejemplos adecuados de agente disgregantes para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen crospovidona, almidón, croscarmelosa de sodio y mezclas de los mismos. En una realización preferida se utiliza croscarmelosa sódica como disgregante para evitar impurezas de oxidación. De acuerdo con la invención se utiliza un intervalo del 1 al 10 % p/p de disgregantes, más preferido es un intervalo del 2 al 5 % con respecto al peso total de la parte de liberación inmediata del comprimido.

60 La parte de liberación inmediata del comprimido multicapa de acuerdo con la presente invención comprende además un lubricante y puede comprender otros excipientes como, por ejemplo, aglutinantes.

65 Los aglutinantes garantizan que se puedan formar comprimidos y gránulos que tengan la resistencia mecánica deseada o requerida, y dan volumen a comprimidos de baja dosis activa. Los aglutinantes que son adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen povidona, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio.

La composición de comprimido de la invención también contiene un lubricante. Los lubricantes se utilizan generalmente para reducir la fricción por deslizamiento. En particular, para disminuir la fricción en la interfaz entre la superficie del comprimido y la pared del troquel durante la expulsión y reducir el desgaste de punzones y troqueles. De acuerdo con la invención se utiliza un intervalo del 0,25 al 5 % p/p de lubricantes, más preferido es un intervalo del 0,5 al 2,5 % con respecto al peso total de la parte de liberación inmediata del comprimido.

Los lubricantes adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado y fumarato de glicerina. Preferentemente, el estearato de magnesio se utiliza como lubricante.

La parte de liberación controlada de acuerdo con la presente invención, que comprende tamsulosina, puede comprender cualquiera de los excipientes descritos anteriormente. Preferentemente, la parte de liberación controlada del comprimido bicapa comprende un polímero formador de hidrogel y al menos un diluyente que tiene una solubilidad en agua inferior a 0,2 g/ml a una temperatura de 20 °C. Un polímero formador de hidrogel es un polímero que al entrar en contacto con un medio acuoso se hidrata rápidamente para formar una capa de gel. Ejemplos de estos polímeros son polietilenoóxido (tal como PEO 7.000.000), hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxietilcelulosa. Un polímero formador de hidrogel preferido es PEO 7.000.000.

Los diluyentes que tienen una solubilidad en agua inferior a 0,2 g/ml a una temperatura de 20 °C se seleccionan preferentemente del grupo de carbonato de calcio, carbonato de magnesio o fosfato dicálcico o celulosa microcristalina (MCC). Lo más preferentemente, se utiliza MCC como diluyente.

El comprimido bicapa de la presente invención es estable y muestra un perfil de disolución *in vitro* en donde la tamsulosina se libera al menos un 20 % en 4 horas, al menos un 45 % en 8 horas y al menos un 80 % después de 20 horas cuando la composición se somete a un estudio de disolución en 500 ml de tampón fosfato (pH 6,8) usando un aparato USP II a 50 rpm a 37 °C.

El término "estable", tal como se utiliza en el presente documento, significa que los comprimidos cumplen con la pureza y las especificaciones de disolución cuando se someten a un estudio de estabilidad de 6 meses en condiciones de estabilidad acelerada de 40 °C y 75 % de humedad relativa.

En una realización preferida de la invención, la parte de solifenacina del comprimido tiene una velocidad de disolución del 70 % o más en 10 min, incluso más preferido del 80 % o más en 10 minutos, cuando la composición se somete a un estudio de disolución en 900 ml de agua utilizando un aparato USP II a 50 rpm a 37 °C.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden preparar usando métodos y equipos convencionales bien conocidos en la técnica, tales como granulación en húmedo, granulación en seco o mezcla. La granulación en húmedo se utiliza para preparar la parte de liberación inmediata del comprimido multicapa.

La presente invención se refiere además a una composición de comprimido como se describe anteriormente en el presente documento, en donde la parte de liberación inmediata se prepara mediante un proceso de granulación en húmedo, proceso que comprende las etapas de:

- a. Mezclar solifenacina con el diluyente insoluble en agua;
- b. Granular la mezcla resultante con un disolvente de granulación;
- c. Secar el granulado resultante y cribarlo si corresponde;
- d. Mezclar adicionalmente el granulado obtenido con excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla adicional.

Los disolventes adecuados para realizar la granulación en húmedo son agua o alcoholes o mezclas de los mismos. Se prefieren los alcoholes. Cuando se utilizan alcoholes, el proceso de secado es más rápido. Asimismo, cuando se usa alcohol, el medicamento contiene menos impurezas. El alcohol preferido es el etanol. El alcohol más preferido es el etanol al 96 %.

Típicamente, la parte de liberación controlada de acuerdo con la presente invención se prepara mediante un proceso de granulación en húmedo en lecho fluido, proceso que comprende las etapas de:

- a. Disolver tamsulosina en líquido de granulación;
- b. Pulverizar solución de tamsulosina sobre diluyente para granular y después secar los gránulos resultantes;
- c. Cribar los gránulos secos;
- d. Mezclar los excipientes extragranulares que incluyen un polímero formador de hidrogel.

En los comprimidos multicapa la interacción de las diferentes API puede resultar en problemas de estabilidad. Para evitar estos problemas, las partículas de tamsulosina y/o solifenacina pueden estar opcionalmente recubiertas. Otra opción es recubrir los gránulos de solifenacina y/o tamsulosina obtenidos en los procesos anteriores. Asimismo, se puede añadir una capa no funcional (capa sin API) entre la capa de tamsulosina y solifenacina para evitar las

interacciones de los dos fármacos. Esta capa no funcional puede comprender excipientes tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, derivados de celulosa como MCC o derivados de fosfatos como fosfato dicálcico, se prefieren derivados de celulosa y fosfatos.

5 El aparato y método usados en la etapa de formar el comprimido multicapa son bien conocidos en la técnica. Los comprimidos de dos capas se pueden preparar laminando la porción de liberación modificada y la porción de liberación inmediata, o comprimiendo la porción de liberación modificada y posteriormente comprimiendo la porción de liberación inmediata; añadiendo eventualmente una capa libre de fármaco entre la porción de liberación modificada y la porción de liberación inmediata.

10 Ejemplos de una máquina formadora de comprimidos incluyen una máquina formadora de comprimidos rotatoria multicapa.

15 El comprimido multicapa puede recubrirse además con una película.

La composición de comprimido de la presente invención es adecuada para su uso como medicamento, por ejemplo, para el tratamiento de síntomas de almacenamiento de moderados a graves (urgencia, aumento de la frecuencia de la micción) y síntomas de micción asociados con la hiperplasia prostática benigna (HPB).

20 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar el alcance de la presente invención pero sin limitarse al mismo.

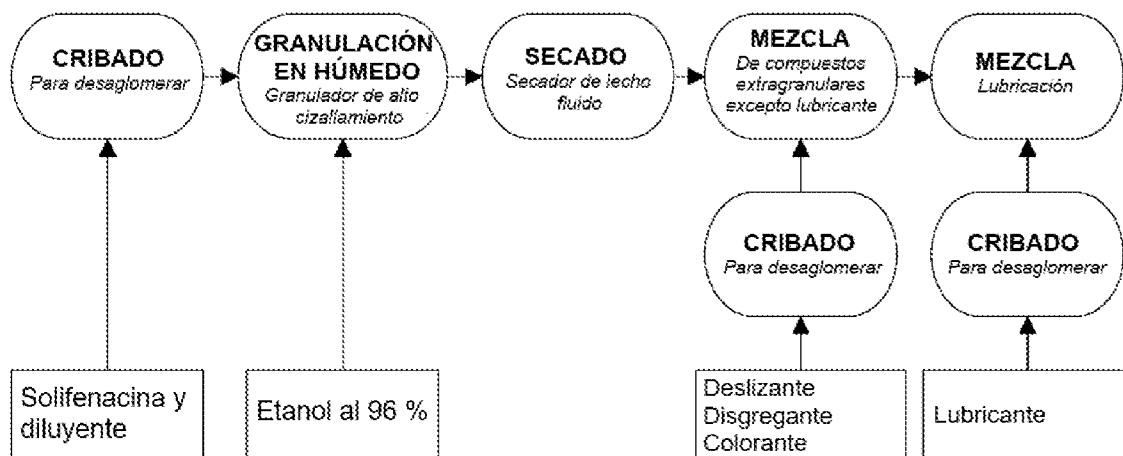
**Preparación de la parte de liberación inmediata del comprimido multicapa**

Ejemplos 1

25 Tabla 1 - Ejemplos de fórmulas cualitativas y cuantitativas 1

<b>Granulación en húmedo en presencia de etanol</b>		
<b>Componente/Función</b>	<b>mg</b>	<b>% de capa de liberación inmediata</b>
Succinato de solifenacina/API	6,0	6,0 %
Celulosa microcristalina 75 %: Fosfato dicálcico dihidratado 25 % (Avicel DG)/diluyente	89,3	89,3 %
Croscarmelosa de Na/disgregante	3,0	3,0 %
<b>Granulación en húmedo en presencia de etanol</b>		
<b>Componente/Función</b>	<b>mg</b>	<b>% de capa de liberación inmediata</b>
Dióxido de silicio (Aerosil)/deslizante	0,6	0,6 %
Estearato de magnesio/lubricante	1,0	1,0 %
Óxido de hierro (rojo)	0,1	0,1 %
Etanol al 96 %		c.s.
<i>Contenido en peso total</i>	<i>100,0</i>	<i>100,0 %</i>

La parte de liberación inmediata del Ejemplo 1 se preparó según el proceso representado en el siguiente esquema:



Ejemplos 1a

Tabla 2 - Ejemplos 1a de fórmula cualitativa y cuantitativa

<b>Granulación en húmedo en presencia de etanol</b>		
<b>Componente/Función</b>	<b>mg</b>	<b>% de capa de liberación inmediata</b>
Succinato de solifenacina/API	6,0	3,60 %
Celulosa microcristalina 75 %: Fosfato dicálcico dihidratado 25 % (Avicel DG)/diluyente	152,82	91,73 %
Croscarmelosa de Na/disgregante	5,0	3,00 %
Dióxido de silicio (Aerosil)/deslizante	1,0	0,60 %
Estearato de magnesio/lubricante	1,66	1,00 %
Óxido de hierro (rojo)	0,12	0,07 %
Etanol al 96 %		c.s.
<i>Contenido en peso total</i>	<i>166,60</i>	<i>100,00 %</i>

Preparación de la parte de liberación controlada del comprimido multicapa

5

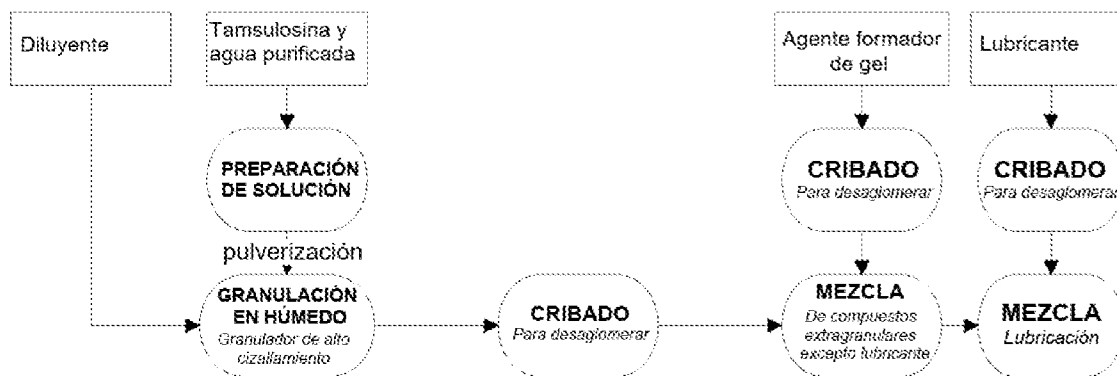
Ejemplo 2:

Tabla 3 - Ejemplo 2 de fórmula cualitativa y cuantitativa

<b>Componentes</b>	<b>mg/comprimido</b>	<b>% capa de liberación controlada</b>
<b>Intragranular</b>		
Tamsulosina.HCl	0,4	0,17
Celulosa microcristalina	40,4	16,83
<b>Extragranular</b>		
PEO 7.000.000	198,0	82,5
Estearato de magnesio	1,2	0,5

10

La parte de liberación controlada del Ejemplo 2 se preparó según el proceso representado en el siguiente esquema:



15 Formación en comprimido del comprimido multicapa

Utilizando una máquina formadora de comprimidos rotativa multicapa, una parte de la porción de liberación modificada (del ejemplo 2) y una parte de la porción de liberación inmediata (del ejemplo 1) se formaron en comprimidos bicapa, para obtener una composición farmacéutica para administración oral de la presente invención que contiene 0,4 mg de tamsulosina y 6 mg de succinato de solifenacina.

20

Con este propósito, la tamsulosina se comprime, posteriormente se comprime la capa de fosfato dicálcico y finalmente se añade la capa de solifenacina.

**REIVINDICACIONES**

1. Un comprimido multicapa que comprende:

- 5 • Una parte de liberación controlada que comprende clorhidrato de tamsulosina; y
- Una parte de liberación inmediata elaborada mediante granulación en húmedo que comprende:
  - 10 a) Succinato de solifenacina;
  - b) Un diluyente insoluble en agua en una cantidad del 80 al 95 % p/p con respecto al peso total de la parte de liberación inmediata del comprimido, en donde el diluyente insoluble es una combinación de fosfato dicálcico y celulosa microcristalina
  - 15 c) Un deslizante con una superficie específica  $\leq 400$  m<sup>2</sup>/g en una cantidad del 0,05 al 10 % p/p con respecto al peso de la parte de liberación inmediata del comprimido, siendo el deslizante dióxido de silicio;
  - d) Un disgregante en una cantidad del 1 al 10 % p/p con respecto al peso total de la parte de liberación inmediata del comprimido.
  - 20 e) Un lubricante en un intervalo del 0,25 al 5 % p/p con respecto al peso total de la parte de liberación inmediata del comprimido.

2. Un comprimido según la reivindicación 1, en donde el disgregante es croscarmelosa sódica.