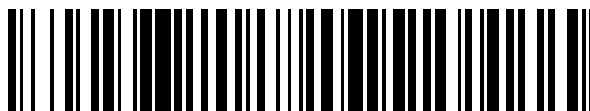


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 120**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2015 PCT/EP2015/001357**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16015814**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2015 E 15735852 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3174532**

54 Título: **Tipos de poli (alcohol vinílico) en forma de polvo, que pueden comprimirse directamente**

30 Prioridad:

30.07.2014 EP 14002664

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

10.03.2021

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**OGNIBENE, ROBERTO;
BAUER, FINN;
WEDEL, THORSTEN y
MODELMOG, GUENTER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 811 120 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

Tipos de poli(alcohol vinílico) en forma de polvo, que pueden comprimirse directamente

La presente invención se refiere a mezclas previas para la preparación de comprimidos que contienen principio activo, que contienen poli(alcoholes vinílicos) (PVA). El objeto de la invención son también comprimidos que contienen principio activo, que contienen una correspondiente mezcla previa.

Estado de la técnica

Los poli(alcoholes vinílicos) (PVA) son polímeros sintéticos que están a disposición en distintas calidades en particular con respecto a grado de polimerización y viscosidad. Básicamente, los poli(alcoholes vinílicos) (PVA) son polímeros flexibles, sintéticos que se obtienen mediante hidrólisis alcalina de poli(acetato de vinilo). El poli(acetato de vinilo) se obtiene a su vez mediante una polimerización por radicales a partir de acetato de vinilo. Mediante distintas longitudes de onda y distintos grados de hidrólisis de los poli(acetatos de vinilo) pueden obtenerse poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de distintas propiedades físicas. Los PVA se usan en particular como agentes formadores de película, geles adherentes y como moduladores de la viscosidad en una pluralidad de campos de aplicación por ejemplo lacas, papeles, materiales textiles, productos cosméticos así como en productos farmacéuticos incluyendo sistemas de administración de fármacos, etc.

De especial interés para la industria farmacéutica es el uso de los PVA en las preparaciones farmacéuticas tal como por ejemplo en productos oftálmicos, como agentes formadores de película para comprimidos recubiertos, como aglutinantes en granulados o como componente de revestimiento en apósitos así como también en sistemas de suministro de fármacos. Es especialmente muy interesante el uso de distintos tipos de PVA en la formulación de formas de administración farmacéuticas orales sólidas con una liberación del principio activo prolongada por ejemplo en los denominados "comprimidos retard". En estos comprimidos se encuentra el principio activo distribuido finamente en una matriz de PVA. Se consigue una liberación del principio activo retardada en tales formulaciones farmacéuticas que contienen polímero debido a que los comprimidos no se disuelven directamente en presencia de líquido, tal como en la boca o tracto gastro-intestinal, sino que se hinchan y el principio activo se libera en primer lugar paulatinamente mediante difusión.

Mediante tales comprimidos modificados de manera galénica es posible liberar el principio activo de la forma de administración de un modo controlado durante un tiempo más largo en el organismo, para mantener debido a ello un nivel en sangre del medicamento terapéuticamente eficaz durante un espacio de tiempo más largo (varias horas). Las dos ventajas esenciales de tales formulaciones retardadas son –a diferencia de los comprimidos con una liberación del principio activo inmediata tras la ingesta– por un lado la evitación de niveles en sangre/plasma del API indeseados eventualmente también tóxicos, como también una reducción de la frecuencia de ingesta de los comprimidos (por ejemplo en lugar de 3 veces al día tan sólo 1 vez al día) y por consiguiente una mejora del denominado "cumplimiento por parte del paciente", que a su vez está unido con un resultado terapéutico mejorado del tratamiento medicamentoso.

Los poli(alcoholes vinílicos) conocidos, que están especificados para su uso en formulaciones farmacéuticas según las diferentes Farmacopeas (Farmacopea Europea, Ph. Eur.; Farmacopea Estadounidense (USP) y la Farmacopea Japonesa (JP o bien JPE), sin embargo no pueden prepararse para dar comprimidos o sólo en condiciones especiales directamente mediante acción de presión. Por tanto, un problema especial consiste en este contexto en preparar comprimidos de manera sencilla, que estén constituidos predominantemente por correspondientes PVA como vehículos del principio activo, en el que el principio activo está distribuido de manera homogénea. Una capacidad de tableteo directo de formulaciones que contienen PVA puede conseguirse habitualmente en presencia de proporciones más altas de otros aglutinantes, tal como lactosa, y de agentes lubricantes y eventualmente otros aditivos. Con frecuencia se preparan formulaciones, en las que se usan PVA como vehículo de principio activo, en presencia de soluciones acuosas o alcohólicas. Por ejemplo se conoce preparar correspondientes comprimidos con liberación del principio activo prolongada, comprimiéndose el principio activo y PVA en presencia de otros aditivos tras una granulación en húmedo. Esto último está unido con el inconveniente de que deben separarse de nuevo los disolventes necesarios con alto uso de energía.

Objetivo

Tal como resulta de lo descrito anteriormente, es deseable preparar una mezcla que puede comprimirse directamente para una matriz de preparación de comprimidos a base de poli(alcoholes vinílicos), que puede usarse para la preparación de formulaciones, en particular de comprimidos, con liberación de principio activo retardada. El objetivo de la presente invención es por consiguiente también facilitar comprimidos que contienen poli(alcoholes vinílicos) con liberación de principio activo retardada.

Mediante el uso de una combinación de poli(alcoholes vinílicos) de grano fino, dado el caso molidos, que presentan en sí solo una baja compresibilidad, con celulosas microcristalinas se obtiene ahora de manera sorprendente una mezcla que puede comprimirse directamente como matriz de preparación de comprimidos, que puede usarse para la preparación de formulaciones con liberación de principio activo retardada.

Breve descripción de la invención

Mediante la presente invención se facilita al experto en galénica una mezcla previa para la preparación de comprimidos que contienen principio activo, que contiene una co-mezcla de poli(alcoholes vinílicos) (PVA), que presentan tamaños de grano promedio $<100 \mu\text{m}$, y celulosas microcristalinas (MCC). Preferentemente son objeto de la presente invención aquellas mezclas previas que contienen celulosas microcristalinas con un tamaño de grano promedio de $\leq 150 \mu\text{m}$, preferentemente con un tamaño de grano promedio en el intervalo de $100 \mu\text{m}$ a $140 \mu\text{m}$. Presentan propiedades especialmente buenas las mezclas previas que pueden comprimirse directamente, en las que están contenidos poli(alcoholes vinílicos) con un tamaño de grano promedio en el intervalo de $80 \mu\text{m}$ a $90 \mu\text{m}$, de modo que la solución del objetivo de la presente invención se realiza en particular mediante correspondientes co-mezclas que pueden comprimirse directamente. En el caso de las mezclas previas se trata de acuerdo con la invención de co-mezclas de PVA con celulosas microcristalinas en la relación en peso de 2:1 a 1:2, preferentemente en una relación de 2:1 a 1:1. De acuerdo con la invención, en el caso de las mezclas previas se trata de co-mezclas de celulosas microcristalinas (MCC) y poli(alcoholes vinílicos) (PVA) adecuados para el retardo de principios activos, cumpliendo estos últimos los requerimientos de las Farmacopeas (Ph. Eur., USP/NF y JPE). Las mezclas previas de acuerdo con la invención en forma de co-mezclas contienen celulosas microcristalinas (MCC) y poli(alcoholes vinílicos) (PVA) adecuados para el retardo de principios activos de los tipos 18-88, 26-88 y 40-88 de acuerdo con los requerimientos de las Farmacopeas Ph. Eur., USP/NF y JPE, así como del tipo 28-99 de acuerdo con los requerimientos de JPE y Ph. Eur. Preferentemente están constituidas estas co-mezclas por celulosas microcristalinas (MCC) y poli(alcoholes vinílicos) (PVA) adecuados para el retardo de principios activos de los tipos PVA 26-88 y PVA 40-88. Las correspondientes mezclas previas pueden moldearse mediante compresión con una fuerza de presión de 20 kN para dar comprimidos con durezas de $>380 \text{ N}$, que presentan una friabilidad $\leq 0,1 \%$ en peso. Mediante compresión con una fuerza de presión de 10 kN pueden moldearse éstas para dar comprimidos con durezas de $>178 \text{ N}$, que presentan una friabilidad $\leq 0,1 \%$ en peso.

Sin embargo son objeto de la presente invención también comprimidos que contienen principio activo, que contienen una matriz de soporte que está constituida por poli(alcoholes vinílicos) y celulosas microcristalinas. Muestran propiedades especialmente buenas los correspondientes comprimidos con liberación de principio activo prolongada, que contienen una mezcla previa de este tipo de celulosas microcristalinas (MCC) y poli(alcoholes vinílicos) (PVA) tal como se han caracterizado anteriormente, en una cantidad del 1 - 99 % en peso, preferentemente en una cantidad del 5 - 95 % en peso, de manera muy especialmente preferente en una cantidad del 10 - 90 % en peso, con respecto al peso total del comprimido. De manera ventajosa pueden obtenerse a partir de las mezclas previas de acuerdo con la invención comprimidos que contienen principio activo mediante compresión con bajas fuerzas de presión, requiriendo los comprimidos, que presentan altas durezas de comprimido, bajas fuerzas de expulsión. Los correspondientes comprimidos que contienen principio activo pueden obtenerse mediante compresión con una fuerza de presión de 20 kN con durezas de $>380 \text{ N}$ y una friabilidad $\leq 0,1 \%$ en peso a partir de las mezclas previas de acuerdo con la invención, o bien con una fuerza de presión de 10 kN pueden obtenerse comprimidos con durezas de $>178 \text{ N}$ y una friabilidad $\leq 0,1 \%$ en peso. El objeto de la presente invención son en particular comprimidos que contienen principio activo con liberación de principio activo retardada, que contienen por un lado las mezclas previas descritas anteriormente y principios activos de la clase BCS I o bien solos o en combinación con otros principios activos.

Descripción detallada de la invención

Mediante el uso de una combinación de poli(alcoholes vinílicos) de grano fino, dado el caso molido, que presentan en sí sólo una baja compresibilidad, con celulosas microcristalinas se obtiene ahora de manera sorprendente una mezcla que puede comprimirse directamente como matriz de preparación de comprimidos, que puede usarse para la preparación de formulaciones con liberación de principios activos retardada. Para el experto en galénica es especialmente deseable el uso de PVA de grano fino como matrices de retardo, dado que la finura de grano permite la preparación de mezclas más homogéneas con el principio activo que va a retrasarse. Las mezclas homogéneas son a su vez importantes para la exactitud de la dosificación individual ("*content uniformity*"), es decir, éstas son importantes para la distribución de siempre la misma cantidad de principio activo en cada comprimido individual. Además, las partículas de PVA de grano fino y la superficie de partícula grande unida a ello conducen con su uso en un comprimido tras la humectación de los comprimidos en el tracto gastro-intestinal a una formación de capa de gel más homogénea, de manera que puede conseguirse una difusión más reproducible y dado el caso también prolongada del principio activo mediante este gel.

Mediante ensayos se ha mostrado que las propiedades de compresión directa de materiales dependen en particular de sus propiedades de partícula. Un papel decisivo además de la morfología de la partícula y la fragilidad lo desempeña en este contexto sobre todo el tamaño de partícula. En este caso se ha mostrado que el tamaño de grano de las matrices de retardo a base de PVA es especialmente importante, y si bien se influye en la homogeneidad de la distribución de principio activo en la matriz, así como el efecto de retardo, sin embargo en particular también en la compresibilidad de la matriz.

Para someter a estudio la influencia de la distribución de tamaño de grano y determinar tamaños de grano promedio especialmente ventajosos se muelen en frío las calidades de polivinilo certificadas farmacológicamente PVA 26-88 y 40-88 con distintas condiciones para dar en cada caso 3 fracciones con distintos tamaños de grano/distribuciones de grano (fracción 1: 85-89 μm ; fracción 2: 116-129 μm y fracción 3: 207-245 μm). Estas fracciones de molienda se someten a pruebas de compresibilidad en combinación con tres tipos de celulosa microcristalina que pueden obtenerse en el comercio de distintos tamaños de grano promedio (Vivapur® 105: $\sim 25 \mu\text{m}$; Vivapur® 102: $\sim 100 \mu\text{m}$ y Vivapur® 200:

~250 µm).

Mediante los estudios se ha encontrado de manera sorprendente que todas las fracciones de partículas de PVA en combinación con una calidad de MCC de grano fino (~25 µm) debido al comportamiento de flujo muy malo no pueden prepararse para dar comprimidos. Con el uso de tipos de MCC con un tamaño de grano promedio de 100 µm o bien 250 µm pueden obtenerse, con capacidad de flujo suficiente, comprimidos de buenas durezas y con bajo desgaste.

Mediante los ensayos con las calidades PVA 26-88 y PVA 40-88 se ha encontrado que cuanto más duros se obtengan los comprimidos, más finos se molían los polvos de PVA.

Por ejemplo, en los ensayos con mezclas de las dos fracciones de polvo finas PVA 26-88 y PVA 40-88 (85-89 µm) con el Vivapur® 102 (~100 µm) se obtienen las durezas de comprimidos máximas claramente superiores a 500 N con una fuerza de presión de 30 kN. Por el contrario, con el uso de las fracciones de PVA más gruesas, es decir polvos con tamaños de partícula promedio de 116-129 µm, o bien de 207-245 µm, se obtienen comprimidos claramente más blandos. Así se obtienen comprimidos con una dureza de <300 N con una fuerza de presión de 30 kN con el uso de PVA 40-88 con una fracción de grano en el intervalo de 207-245 µm, cuando se usa la celulosa microcristalina Vivapur® 200 con un tamaño de grano promedio de ~250 µm. Los correspondientes resultados están representados a continuación en diagramas de compresibilidad.

En particular se ha mostrado que tendencialmente combinaciones con la celulosa microcristalina habitual en el comercio Vivapur® 102 con un tamaño de grano promedio de ~100 µm presentan una compresibilidad mejor que mezclas con el Vivapur® 200 con un tamaño de grano promedio de ~100µm ~250 µm.

Tal como muestran los ensayos, mediante las propiedades de compresión especialmente buenas de un poli(alcohol vinílico) con tamaños de grano promedio <90 µm, preferentemente en el intervalo de 80 a 90 µm, se facilitan al experto en galénica poli(alcoholes vinílicos) que pueden usarse sin granulación previa en un proceso de compresión directo para la preparación de comprimidos y mediante los cuales se obtienen comprimidos retard con propiedades galénicas óptimas. En particular pueden obtenerse por medio de estos PVA tratados previamente comprimidos con alta dureza y baja friabilidad. Estas propiedades de comprimidos son especialmente ventajosas en la manipulación posterior de los comprimidos, tal como dado el caso coloración deseada en instalaciones de lacado giratorias, en particular sin embargo durante el envasado en blíster, embotellado y transporte, sin embargo también en el uso por los pacientes, por ejemplo durante la expulsión de los comprimidos de los envases tipo blíster.

Las condiciones para la preparación de tales fracciones de grano de PVA especiales y sus compresibilidades especialmente buenas resultan de los ejemplos dados a continuación.

Figuras:

Figura 1 y figura 2: Las figuras figura 1 y figura 2 muestran caracterizaciones de los distintos poli(alcoholes vinílicos) PVA 26-88 y 40-88 con distintos tamaños de partícula mezclados con MCC y Parateck LUB MST mediante aplicación de fuerza de presión frente a la dureza de comprimido.

Ejemplos

La presente descripción permite al experto usar la invención de manera general. También sin otras realizaciones se parte, por tanto, de que un experto puede usar la descripción anterior en el alcance más amplio.

En el caso de posibles confusiones se entiende de por sí recurrir a las publicaciones citadas y bibliografía de patentes dado el caso citadas. De manera correspondiente a esto se consideran estos documentos como parte de la divulgación de la presente descripción.

Para el mejor entendimiento y para la ilustración de la invención se proporcionan a continuación ejemplos que se encuentran en el contexto del área de protección de la presente invención. Estos ejemplos sirven también para la ilustración de posibles variantes. Debido a la vigencia general del principio de la invención descrito, los ejemplos no son adecuados sin embargo para reducir el área de protección de la presente solicitud sólo a éstos.

Además se entiende por el experto de por sí que tanto en los ejemplos dados como también en la restante descripción, las cantidades de componentes contenidas en las composiciones suman en total siempre sólo hasta el 100 % en peso o bien % en mol con respecto a la composición total y no pueden superar esto, aunque puedan resultar valores más altos de los intervalos de porcentaje indicados. Siempre que no se indique de otra manera, se consideran por tanto las indicaciones en % como % en peso o en mol, con excepción de relaciones que están reproducidas en indicaciones en volumen.

Las temperaturas dadas en los ejemplos y la descripción así como en las reivindicaciones se aplican en °C.

Aparatos/procedimientos para la caracterización de las propiedades de materia

1. Densidad aparente: de acuerdo con la norma DIN EN ISO 60: 1999 (versión alemana) - indicación en "g/ml"

2. Densidad de masa apisonada: de acuerdo con la norma DIN EN ISO 787-11: 1995 (versión alemana) - indicación en "g/ml"

3. Ángulo de talud: de acuerdo con la norma DIN ISO 4324: 1983 (versión alemana) - indicación en "grado"

4. Superficie determinada de acuerdo con BET: evaluación y realización de acuerdo con la bibliografía "BET Surface Area by Nitrogen Absorption" de S. Brunauer *et al.* (Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1938) Aparato: ASAP 2420 empresa Micromeritics Instrument Corporation (EE.UU.); nitrógeno; pesada inicial: aprox. 3,0000 g; calentamiento: 50 °C (5 h); tasa de calentamiento 3 K/min; indicación del valor medio aritmético de tres determinaciones

5. Determinación del tamaño de partícula a través de difracción láser con dispersión en seco: Mastersizer 2000 con unidad de dispersión Scirocco 2000 (empresa Malvern Instruments Ltd. RU), determinaciones con 1, 2 y 3 bar de contrapresión; evaluación Fraunhofer; dispersante RI: 1.000, límites de obscuración: 0,1-10,0 %, tipo de bandeja: uso general, tiempo de fondo: 7500 ms, tiempo de medición: 7500 ms, realización de acuerdo con la norma ISO 13320-1 así como las indicaciones del manejo técnico y las especificaciones del fabricante del aparato; indicaciones en % en vol.

6. Determinación del tamaño de partícula a través de difracción láser con dispersión en húmedo: Mastersizer 2000 con unidad de dispersión en húmedo Hydro 2000SM (empresa Malvern Instruments Ltd. RU); medio de dispersión aceite de silicona muy fluido (fabricante: Evonic Goldschmidt GmbH, Alemania; designación del fabricante: Tegiloxan3, número de artículo del fabricante: 9000305); dispersante RI: 1.403; velocidad de agitador: 2500 rpm; tipo de bandeja: uso general; tiempo de fondo: 7500 ms; tiempo de medición: 7500 ms; límites de obscuración: 7,0-13,0 %; realización de acuerdo con la norma ISO 13320-1 así como las indicaciones del manejo técnico y las especificaciones del fabricante del aparato; indicaciones en % en vol.

Realización: la célula de suspensión se llena con el aceite de silicona muy fluido, se añade en porciones la muestra hasta alcanzar el intervalo de obscuración pretendido (7,0-13,0 %) y tras 2 minutos de tiempo de espera comienza la medición.

Determinación del tamaño de partícula:

mediante tamizado en seco a través de una torre de tamizado: Retsch AS 200 control, empresa Retsch (Alemania); cantidad de sustancia: aprox. 110,00 g; tiempo de tamizado: 30 minutos; intensidad de amplitud: 1 mm; intervalo: 5 segundos; tamices de análisis con tejido de alambre de acuerdo con la norma DIN ISO 3310; ancho de tamiz (en µm): 710, 600, 500, 400, 355, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50, 32; indicación de la distribución de cantidad por fracción de tamiz en las tablas como "% en peso de la pesada inicial"

7. Las pruebas de tableteo se realizan de la siguiente manera:

Las mezclas de acuerdo con las composiciones indicadas en la parte de ensayo se mezclan durante 5 minutos en un recipiente de acero inoxidable cerrado (capacidad: aprox. 2 l, altura: aprox. 19,5 cm, diámetro: aprox. 12 cm de medida exterior) en una mezcladora de tambaleo de laboratorio (Turbula T2A, empresa Willy A. Bachofen, Suiza).

Como estearato de magnesio se usa Parteck LUB MST (estearato de magnesio vegetal) EMPROVE exp Ph. Eur., BP, JP, NF, FCC n.º de artículo 1.00663 (Merck KGaA, Alemania) que se depositó a través de un tamiz de 250 µm.

La compresión para dar comprimidos de 500 mg (11 mm de punzón, redondos, planos, con funda) se realiza en una máquina de tableteo excéntrica instrumentada Korsch EK 0-DMS (empresa Korsch, Alemania) con el sistema de evaluación Catman 5.0 (empresa Hottinger Baldwin Messtechnik - HBM, Alemania).

Por cada fuerza de presión sometida a prueba (ajustes teóricos: ~5, ~10, ~20 y ~30 kN; las fuerzas de presión reales medidas de manera eficaz están indicadas en los ejemplos) se preparan al menos 100 comprimidos para la evaluación de los datos de presión y los valores característicos galénicos.

Durezas del comprimido, diámetro y altura: Erweka Multichex 5.1 (empresa Erweka, Alemania); datos promedio (valores medios aritméticos) de en cada caso 20 mediciones de comprimido por fuerza de presión. Las mediciones se realizan un día tras la preparación del comprimido.

Abrasión del comprimido: aparato de prueba de friabilidad TA420 (empresa Erweka, Alemania); parámetros de aparato y realización de las mediciones de acuerdo con la Ph. Eur. 7ª edición "Friabilidad de comprimidos no recubiertos". Las mediciones se realizan un día tras la preparación del comprimido.

Masa del comprimido: Multichex 5.1 (empresa Erweka, Alemania) con balanza Sartorius CPA 64 (empresa Sartorius, Alemania). Indicación del valor promedio (valor medio aritmético) de la pesada de 20 comprimidos por fuerza de presión. Las mediciones se realizan un día tras la preparación del comprimido.

Caracterización de los materiales usados

1. Tipos de PVA usados y sus propiedades:

1.1 Materias primas para la molienda

1.1.1. PVA 26-88: poli(alcohol vinílico) 26-88, adecuado para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph. Eur., USP, JPE, n.º artículo 1.41352, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

1.1.2. PVA 40-88: poli(alcohol vinílico) 40-88, adecuado para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph. Eur., USP, JPE, n.º artículo 1.41353, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

Estos tipos de PVA se encuentran como partículas de grano grueso –varios milímetros de tamaño– que no pueden usarse en esta forma como una matriz de tableteado que puede comprimirse directamente.

- 5 Las partículas grandes no permiten un llenado reproducible de las matrices del punzón y por consiguiente tampoco un peso del comprimido constante con altas velocidades de rotación de las máquinas de tableteado (de marcha concéntrica). Además, sólo los PVA de grano fino pueden garantizar una distribución homogénea del principio activo – sin la aparición de efectos de disgregación– en los comprimidos; esto es absolutamente necesario para garantizar la exactitud de dosificación individual del principio activo (*content uniformity*) en cualquier comprimido producido.
- 10 Adicionalmente puede garantizarse sólo mediante un PVA de grano fino también la formación de gel homogénea necesaria para la liberación retardada reproducible en todo el cuerpo del comprimido.

Por estos motivos deben triturarse, es decir molerse los tipos de PVA de grano grueso anteriormente mencionados antes de su uso como matrices de liberación retardada que pueden comprimirse directamente.

- 15 Para determinar el tamaño de partícula o bien la distribución de tamaño de partícula óptimos con respecto a la compresibilidad de los dos tipos de PVA se generaron en cada caso 3 fracciones de grano de distinto tamaño de grano mediante molienda en frío.

1.2 Tipos de PVA molido

1.2.1. PVA 26-88 molido, de poli(alcohol vinílico) 26-88 n.º de artículo 1.41352 con las fracciones de grano promedio Dv50 (difracción láser; dispersión en seco)

Fracción 1: Dv50 84,88 - 87,60 µm

Fracción 2: Dv50 120,28 - 123,16 µm

Fracción 3: Dv50 206,86 - 224,48 µm

- 20 1.2.2. PVA 40-88 molido, de poli(alcohol vinílico) 40-88 n.º de artículo 1.41353 con las fracciones de grano promedio Dv50 (difracción láser; dispersión en seco)

Fracción 1: Dv50 85,84 - 87,37 µm

Fracción 2: Dv50 115,97 - 120,52 µm

Fracción 3: Dv50 206,83 - 211,55 µm

Molienda:

- 25 La molienda de los tipos de PVA se realiza en un molino de chorro en espiral Aeroplex tipo 200 AS de la empresa Hosokawa Alpine, Augsburg, Alemania con nitrógeno líquido como molienda en frío de 0 °C a menos 30 °C. Las distintas fracciones de partícula se generan de manera empírica en particular mediante variación de la temperatura de molienda, es decir mediante controles en proceso continuos del tamaño de partícula se varían las condiciones de molienda hasta que se obtiene la granulación deseada.

- 30 Las propiedades del producto resultantes de los tipos de PVA molidos, en particular los valores característicos del polvo tal como densidad aparente, densidad de masa apisonada, ángulo de talud, superficie BET, volumen de poros BET así como las distribuciones de tamaño de partícula resultan de las siguientes tablas:

Densidad aparente, densidad de masa apisonada, ángulo de talud, superficie BET, volumen de poros BET:

(Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Densidad aparente (g/ml)	Densidad de masa apisonada (g/ml)	Ángulo de talud (°)
PVA 26-88* 1º fracción	0,51	0,70	36,7
PVA 26-88* 2º fracción	0,54	0,72	34,2
PVA 26-88* 3º fracción	0,57	0,74	35,2
PVA 40-88* 1º fracción	0,51	0,70	34,0
PVA 40-88* 2º fracción	0,53	0,71	35,0

ES 2 811 120 T3

PVA 40-88* 3º fracción	0,56	0,72	33,8
* PVA molido			

5

Muestra	Superficie BET (m ² /g)	Volumen de poros BET (cm ³ /g)
PVA 26-88* 1º fracción	0,35	0,0019
PVA 26-88* 2º fracción	0,26	0,0015
PVA 26-88* 3º fracción	0,20	0,0011
PVA 40-88* 1º fracción	0,33	0,0018
PVA 40-88* 2º fracción	0,22	0,0016
PVA 40-88* 3º fracción	0,19	0,0011
* PVA molido		

10

Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en seco (1 bar de contrapresión):

Indicaciones en µm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90	Dv95
PVA 26-88* 1º fracción	17,39	24,78	38,52	45,59	52,97	87,60	161,70	285,80	526,72
PVA 26-88* 2º fracción	22,81	33,47	53,87	64,26	74,92	123,16	213,12	320,40	394,31
PVA 26-88* 3º fracción	34,27	51,46	85,84	104,56	124,33	210,80	350,73	499,99	593,56
PVA 40-88* 1º fracción	16,33	23,54	37,10	44,13	51,49	85,96	156,09	245,33	304,05
PVA 40-88* 2º fracción	21,56	31,96	51,45	61,20	71,15	115,97	200,37	299,76	364,57
PVA 40-88* 3º fracción	37,50	56,52	92,13	110,24	128,68	206,83	334,62	472,78	559,87
* PVA molido									

Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en seco (2 bar de contrapresión):

15

Indicaciones en µm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90	Dv95
PVA 26-88* 1º fracción	16,15	23,53	37,22	44,26	51,56	85,05	151,30	240,02	305,79
PVA 26-88* 2º fracción	21,04	31,58	52,06	62,54	73,32	122,08	213,33	320,49	390,77
PVA 26-88* 3º fracción	31,97	48,56	81,95	100,26	119,78	206,86	350,52	508,72	613,02
PVA 40-88* 1º fracción	15,46	22,54	36,12	43,27	50,77	85,84	156,51	247,86	309,84
PVA 40-88* 2º fracción	20,84	31,22	51,29	61,57	72,13	120,52	215,62	344,29	457,95
PVA 40-88* 3º fracción	36,99	55,90	92,07	110,69	129,66	209,09	336,49	472,11	556,60
* PVA molido									

Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en seco (3 bar de contrapresión):

Indicaciones en µm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

ES 2 811 120 T3

Muestra	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90	Dv95
PVA 26-88* 1º fracción	15,99	23,44	37,29	44,35	51,65	84,88	150,53	237,38	299,34
PVA 26-88* 2º fracción	20,77	31,28	51,54	61,82	72,37	120,28	210,97	317,50	386,93
PVA 26-88* 3º fracción	33,68	52,28	90,41	111,23	132,97	224,48	367,96	518,55	611,79
PVA 40-88* 1º fracción	15,50	22,86	36,99	44,35	52,00	87,37	158,92	250,34	310,78
PVA 40-88* 2º fracción	20,62	31,15	51,23	61,23	71,61	117,75	203,67	303,91	368,85
PVA 40-88* 3º fracción	37,26	56,18	92,22	110,98	130,24	211,55	340,76	475,48	558,34
* PVA molido									

Distribución de partículas determinada a través de tamizado de torre:

Indicaciones en porcentaje en peso (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	<32 µm	32-50 µm	50-75 µm	75-100 µm	100-150 µm	150-200 µm	200-250 µm
PVA 26-88* 1º fracción	1,8	15,2	16,1	18,2	23,1	12,0	5,7
PVA 26-88* 2º fracción	3,8	7,7	13,2	14,6	20,8	16,9	10,1
PVA 26-88* 3º fracción	0,5	5,2	7,4	10,0	15,7	12,8	14,1
PVA 40-88* 1º fracción	2,2	14,9	16,9	17,6	20,0	13,6	6,5
PVA 40-88* 2º fracción	1,0	12,8	14,6	15,9	21,9	14,5	8,6
PVA 40-88* 3º fracción	0,8	2,3	6,4	9,7	15,2	14,2	15,5

Muestra	250-300 µm	300-355 µm	355-400 µm	400-500 µm	500-600 µm	600-710 µm	>710 µm
PVA 26-88* 1º fracción	2,5	1,7	1,1	1,0	0,6	0,6	0,4
PVA 26-88* 2º fracción	4,9	3,1	1,8	2,0	0,4	0,4	0,3
PVA 26-88* 3º fracción	9,7	8,3	5,0	8,9	1,8	0,4	0,2
PVA 40-88* 1º fracción	3,0	2,0	1,1	1,1	0,8	0,2	0,1
PVA 40-88* 2º fracción	4,1	2,5	1,4	1,6	0,4	0,5	0,2
PVA 40-88* 3º fracción	11,8	9,5	5,0	7,9	1,4	0,2	0,1

* PVA molido

5 **2. Celulosas microcristalinas (MCC)**

2.1 Vivapur® tipo 200, celulosa microcristalina, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Alemania

2.2 Vivapur® tipo 102 Premium, celulosa microcristalina, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Alemania

Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en seco (1 bar de contrapresión):

Indicaciones en μm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Vivapur® 102	31,56	53,04	66,00	79,89	135,87	215,53	293,94
Vivapur® 200	49,25	97,09	125,64	152,47	245,21	375,17	507,15

Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en seco (2 bar de contrapresión):

5 Indicaciones en μm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Vivapur® 102	27,55	45,97	57,41	70,40	127,29	208,92	288,93
Vivapur® 200	44,08	86,21	113,63	140,90	235,62	365,86	497,34

Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en seco (3 bar de contrapresión):

Indicaciones en μm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Vivapur® 102	23,61	38,84	48,19	59,22	114,76	198,37	278,99
Vivapur® 200	138,43	73,36	97,85	124,94	223,50	356,46	490,73

10 Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en húmedo (en aceite de silicona muy fluido):

Indicaciones en μm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Vivapur® 102	28,28	47,27	58,07	69,46	119,03	200,35	285,42
Vivapur® 200	33,53	59,12	74,18	90,77	171,42	302,56	434,89

3. Materiales restantes

15 3.1 Parateck LUB MST (estearato de magnesio vegetal) EMPROVE exp Ph. Eur., BP, JP, NF, FCC n.º artículo 1.00663 (Merck KGaA, Alemania)

3.2 Dióxido de silicio coloidal, altamente disperso adecuado para su uso como excipiente EMPROVE exp Ph. Eur., NF, JP, E 551 n.º artículo 1.13126 (Merck KGaA, Alemania)

Resultados de ensayo

20 Mediante los siguientes ensayos se encontró que la granulación del PVA usado tiene una influencia considerable sobre el comportamiento de prensado (relación de fuerza de presión-dureza de comprimido).

A) Resultado:

25 Se encontró que las co-mezclas a base de poli(alcoholes vinílicos) molidos con un Dv50 de 70-90 μm en comparación con fracciones de grano de PVA más gruesas en combinación con celulosas microcristalinas (MCC) presentan una compresibilidad especialmente buena. Así pueden obtenerse en el ejemplo A1 durezas de comprimido de >400 N con 20 kN de fuerza de presión e incluso durezas de >500 N con 30 kN de fuerza de presión. También en el ejemplo A3 se consiguen durezas de comprimidos de >350 N (con 20 kN de fuerza de presión) o bien >450 N (con 30 kN de fuerza de presión).

Estas co-mezclas de PVA-MCC especiales son especialmente muy adecuadas con ello como matrices para la formulación de comprimidos retard en combinación con principios activos que de por sí pueden comprimirse mal en el tableteado directo.

B) Modo de procedimiento:

- 5 1. Preparación de las mezclas que están constituidas por las dos celulosas microcristalinas del mercado con las respectivas fracciones de grano de PVA en la relación de cantidad 1:1.
2. Tras mezclado durante 5 minutos en la mezcladora Turbula se añade el 0,25 % en peso de dióxido de silicio altamente disperso y se mezcla otra vez durante 5 minutos. Después se deposita la mezcla a través de un tamiz manual de 800 µm.
- 10 3. Tras adición del 0,25 % en peso de Parateck® LUB MST se mezcla otra vez durante 5 minutos y a continuación se comprime.
4. La caracterización de comprimidos se realiza en cuanto a los parámetros dureza del comprimido, masa del comprimido, altura del comprimido, abrasión del comprimido así como fuerza de expulsión necesaria.

C) Resultados de ensayo:

15 **1a. Preparación de las mezclas de la celulosa microcristalina Vivapur® 102 Premium con las 3 fracciones de grano de PVA 26-88 y PVA 40-88**

20 Descripción general: las fracciones de grano respectivas de PVA 26-88 y PVA 40-88 se depositan para la separación de proporciones gruesas, y aglomerados eventuales a través de un tamiz manual de 800 µm. 300 g de este producto tamizado se introducen mediante pesada en un recipiente de mezclado Turbula de 2 l, se añaden 300 g de la correspondiente celulosa microcristalina Vivapur® 102 Premium y se mezclan durante 5 min en una mezcladora Turbula T2A.

Tabla 1a: Composición de las co-mezclas de las fracciones de PVA molidas con la celulosa microcristalina Vivapur 102 Premium

Composición	50 % en peso de PVA	50 % en peso de MCC
Ejemplo A1	PVA 26-88* 1º fracción	Vivapur® 102 Premium
Comparación B1	PVA 26-88* 2º fracción	Vivapur® 102 Premium
Comparación C1	PVA 26-88* 3º fracción	Vivapur® 102 Premium
Ejemplo A2	PVA 40-88* 1º fracción	Vivapur® 102 Premium
Comparación B2	PVA 40-88* 2º fracción	Vivapur® 102 Premium
Comparación C2	PVA 40-88* 3º fracción	Vivapur® 102 Premium
*: PVA molido		

25

1b. Mezclas con dióxido de silicio altamente disperso

Para la mejora de la capacidad de flujo se añaden a los ejemplos y comparaciones en cada caso el 0,25 % en peso de dióxido de silicio altamente disperso y se mezclan otra vez durante 5 minutos.

1c. Compresión de estas mezclas y caracterización de comprimidos

30 Descripción general: por cada 498,75 g de las co-mezclas preparadas anteriormente de los ejemplos A1 y A2 o bien las comparaciones B1, C1, B2 y C2 se mezclan en un recipiente de mezclado Turbula con 1,25 g de estearato de magnesio, de nuevo se mezclan durante 5 min. en una mezcladora Turbula T2A y se tabletean en una prensa excéntrica Korsch EK 0-DMS.

Tabla 1b: Datos de tableado de las co-mezclas de las fracciones de PVA molidas con la celulosa microcristalina Vivapur® 102 Premium

Leyenda:							
A: fuerza de presión [kN]				B: dureza del comprimido tras 1 día [N]			
C: masa del comprimido [mg]				D: altura del comprimido [mm]			
E: abrasión [%]				F: fuerza de expulsión (N)			
Muestra	A		B	C	D	E	F
	teórico	real					
Ejemplo A1	5	5,3	104,8	501,4	5,6	0,05	113,8
	10	9,8	226,8	503,8	4,9	0	114,0
	20	19,9	465,2	506,1	4,5	0	66,1
	30	29,7	593,5	505,2	4,4	0	50,0
Comparación B1	5	5,0	75,6	496,1	5,6	0,13	104,4
	10	9,9	177,9	495,3	4,9	0	109,3
	20	20,9	372,6	496,8	4,5	0	67,3
	30	29,8	459,6	497,6	4,4	0	55,4
Comparación C1	5	4,9	55,6	499,6	5,5	0,25	108,7
	10	10,6	144,6	500,8	4,8	0	116,2
	20	19,8	278,0	500,2	4,5	0	84,3
	30	30,7	388,5	498,2	4,3	0	68,0
Ejemplo A2	5	5,0	92,4	497,7	5,5	0,05	111,9
	10	9,5	207,2	496,7	4,8	0	118,6
	20	20,9	447,7	498,7	4,3	0	68,4
	30	28,0	544,4	500,3	4,3	0	55,3
Comparación B2	5	5,2	80,3	497,8	5,7	0,04	117,9
	10	9,3	171,7	499,6	5,1	0	126,4
	20	18,7	360,7	502,1	4,6	0	85,6
	30	28,4	495,4	507,0	4,6	0	63,9
Comparación C2	5	5,4	53,7	502,5	5,7	0,28	104,1
	10	9,9	119,2	502,6	5,1	0	114,4

	20	19,6	255,4	497,3	4,6	0	84,4
	30	27,1	326,8	496,7	4,5	0	71,5

En la figura 1 están representados gráficamente los perfiles de fuerza de presión-dureza del comprimido muy distintos para la mejor ilustración.

5 **2a. Preparación de las mezclas de la celulosa microcristalina Vivapur® 200 con las 3 fracciones de grano de PVA 26-88 y PVA 40-88**

Descripción general: las respectivas fracciones de grano de PVA 26-88 y PVA 40-88 se depositan para la separación de proporciones gruesas y aglomerados eventuales a través de un tamiz manual de 800 µm. 300 g de este producto tamizado se introducen mediante pesada en un recipiente de mezclado Turbula de 2 l, se añaden 300 g de la celulosa microcristalina Vivapur® 200 y se mezclan durante 5 min en una mezcladora Turbula T2A.

10 **Tabla 2a: Composición de las co-mezclas de las fracciones de PVA molidas con la celulosa microcristalina Vivapur® 200**

Composición	50 % en peso de PVA	50 % en peso de MCC
Ejemplo A3	PVA 26-88* 1º fracción	Vivapur® 200
Comparación B3	PVA 26-88* 2º fracción	Vivapur® 200
Comparación C3	PVA 26-88* 3º fracción	Vivapur® 200
Ejemplo A4	PVA 40-88* 1º fracción	Vivapur® 200
Comparación B4	PVA 40-88* 2º fracción	Vivapur® 200
Comparación C4	PVA 40-88* 3º fracción	Vivapur® 200
*: PVA molido		

2b. Mezclas con dióxido de silicio altamente disperso

15 Para la mejora de la capacidad de flujo se añaden a los ejemplos y comparaciones en cada caso el 0,25 % en peso de dióxido de silicio altamente disperso y se mezclan otra vez durante 5 minutos.

2c. Compresión de estas mezclas y caracterización de comprimidos

20 Descripción general: por cada 498,75 g de las co-mezclas preparadas anteriormente de los ejemplos A3 y A4 o bien las comparaciones B3, C3, B4 y C4 se mezclan en un recipiente de mezclado Turbula con 1,25 g de estearato de magnesio, de nuevo se mezclan durante 5 min. en una mezcladora Turbula T2A y se tabletean en una prensa excéntrica Korsch EK 0-DMS.

Tabla 2b: Datos de tableteado de las co-mezclas de las fracciones de PVA molidas con la celulosa microcristalina

Leyenda:							
A: fuerza de presión [kN]		B: dureza del comprimido tras 1 día [N]					
C: masa del comprimido [mg]		D: altura del comprimido [mm]					
E: abrasión [%]		F: fuerza de expulsión [N]					
Muestra	A		B	C	D	E	F
	teórico	real					
Ejemplo A3	5	5,1	72,7	494,3	5,6	0,19	108,1
	10	10,0	183,5	493,5	4,9	0	115,7

ES 2 811 120 T3

Muestra	A		B	C	D	E	F
	teórico	real					
	20	19,9	387,8	495,8	4,5	0	74,4
	30	29,6	507,8	494,2	4,3	0	59,1
Comparación B3	5	5,0	58,0	500,4	5,6	0,27	102,2
	10	9,9	145,0	500,2	5,0	0	109,6
	20	20,2	309,1	501,4	4,5	0	72,7
	30	29,7	416,6	502,5	4,5	0	60,6
Comparación C3	5	5,0	39,7	495,6	5,5	1,53	98,6
	10	10,1	100,3	495,6	4,9	0,01	109,2
	20	20,9	211,4	497,8	4,5	0	79,0
	30	30,1	295,4	497,6	4,4	0	68,2
Ejemplo A4	5	5,0	70,1	498,9	5,5	0,27	108,7
	10	9,8	179,6	499,8	4,8	0	119,3
	20	20,9	391,4	501,6	4,4	0	75,8
	30	29,5	491,6	503,1	4,3	0	62,9
Comparación B4	5	5,1	53,2	497,0	5,7	0,42	105,8
	10	10,0	138,7	498,0	5,0	0,01	118,6
	20	18,8	281,7	493,6	4,6	0	82,4
	30	29,1	389,4	491,1	4,5	0	64,9
Comparación C4	5	5,3	35,5	498,7	5,7	1,96	92,3
	10	10,2	87,8	501,1	5,1	0	103,0
	20	19,3	176,7	502,6	4,7	0	80,7
	30	28,5	242,2	502,9	4,6	0	67,4

En la figura 2 están representados gráficamente los perfiles de fuerza de presión-dureza del comprimido muy diferentes para la mejor ilustración.

REIVINDICACIONES

1. Mezcla previa para la preparación de comprimidos que contienen principio activo, que contiene una co-mezcla de poli(alcoholes vinílicos) (PVA), que presentan tamaños de grano promedio <100 µm, y celulosas microcristalinas (MCC).
- 5 2. Mezcla previa de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene celulosas microcristalinas con un tamaño de grano promedio de ≤150 µm, preferentemente con un tamaño de grano promedio en el intervalo de 100 µm a 140 µm.
3. Mezcla previa de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que contiene poli(alcoholes vinílicos) con un tamaño de grano promedio en el intervalo de 80 µm a 90 µm.
4. Mezcla previa de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizada porque se trata de una co-mezcla que puede comprimirse directamente.
- 10 5. Mezcla previa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque se trata de co-mezclas de PVA con celulosas microcristalinas en la relación en peso de 2:1 a 1:2, preferentemente en una relación de 2:1 a 1:1.
6. Mezcla previa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque se trata de co-mezclas de celulosas microcristalinas (MCC) y poli(alcoholes vinílicos) (PVA) adecuados para el retardo de principios activos, en la que estos últimos cumplen los requerimientos de las Farmacopeas Ph. Eur., USP/NF y JPE.
- 15 7. Mezcla previa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque se trata de co-mezclas de celulosas microcristalinas (MCC) y poli(alcoholes vinílicos) (PVA) adecuados para el retardo de principios activos de los tipos 18-88, 26-88 y 40-88 de acuerdo con los requerimientos de las Farmacopeas Ph. Eur., USP/NF y JPE, así como del tipo 28-99 de acuerdo con los requerimientos de JPE y Ph. Eur.
- 20 8. Mezcla previa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque se trata de co-mezclas de celulosas microcristalinas (MCC) y poli(alcoholes vinílicos) (PVA) adecuados para el retardo de principios activos de los tipos PVA 26-88 y PVA 40-88.
9. Mezcla previa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, que puede moldearse mediante compresión con una fuerza de presión de 20 kN para dar comprimidos con durezas de >380 N, que presentan una friabilidad ≤0,1 % en peso.
- 25 10. Mezcla previa de PVA de grano fino y MCC de grano fino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, que puede moldearse mediante compresión con una fuerza de presión de 10 kN para dar comprimidos con durezas de >178 N, que presentan una friabilidad ≤0,1 % en peso.
11. Comprimido que contiene principio activo, que contiene una matriz de soporte que está constituida por una mezcla previa de PVA de grano fino y MCC de grano fino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 10.
- 30 12. Comprimido que contiene principio activo de acuerdo con la reivindicación 11 con liberación de principio activo prolongada, que contiene una mezcla previa de celulosas microcristalinas (MCC) y poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 8.
13. Comprimidos que contienen principio activo de acuerdo con la reivindicación 9, que contienen una mezcla previa que puede comprimirse directamente de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 8 en una cantidad del 1 - 99 % en peso, preferentemente en una cantidad del 5 - 95 % en peso, de manera muy especialmente preferente en una cantidad del 10 - 90 % en peso con respecto al peso total del comprimido.
- 35 14. Comprimidos que contienen principio activo de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, que se obtienen mediante compresión con fuerzas de presión bajas con altas durezas de comprimidos y requieren bajas fuerzas de expulsión.
15. Comprimidos que contienen principio activo de acuerdo con la reivindicación 11, que se obtienen mediante compresión con una fuerza de presión de 20 kN con durezas de >380 N y presentan una friabilidad ≤0,1 % en peso.
- 40 16. Comprimidos que contienen principio activo de acuerdo con la reivindicación 11, que mediante compresión con una fuerza de presión de 10 kN se obtienen comprimidos con durezas de >178 N y presentan una friabilidad ≤0,1 % en peso.
17. Comprimidos que contienen principio activo de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 11 a 15 con liberación de principio activo retardada, que contienen principios activos de la clase BCS I o bien solos o en combinación con otros principios activos.
- 45

Fig. 1

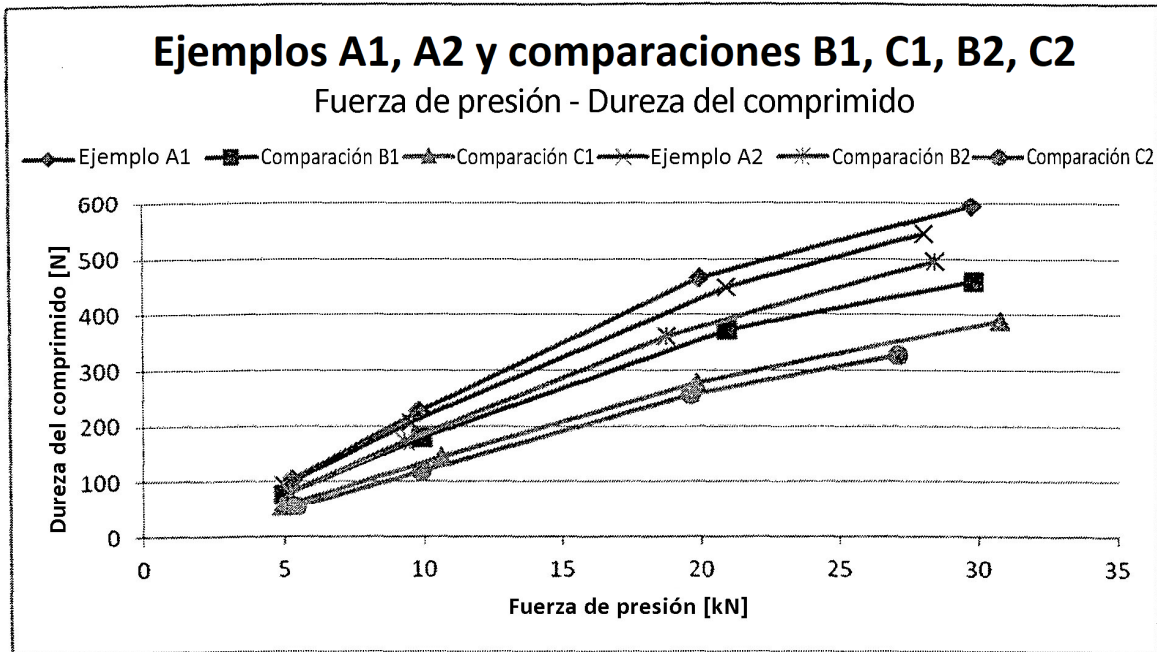


Fig. 2

