

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 145**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06700941 .5**

96 Fecha de presentación: **24.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1843754**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2007**

54 Título: **NUEVA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE CANDESARTÁN CILEXETILO
COMO SUSTANCIA CRISTALINA LIPÓFILA.**

30 Prioridad:
26.01.2005 SI 200500021

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.12.2011

73 Titular/es:
**LEK PHARMACEUTICALS D.D.
VEROVSKOVA 57
1526 LJUBLJANA, SI**

72 Inventor/es:
**JERALA-STRUKELJ, Zdenka y
LEGEN, Igor**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 371 145 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

Nueva composición farmacéutica que contiene candesartán cilexetilo como sustancia cristalina lipófila

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención procedente del campo de la industria farmacéutica se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden sustancias lipófilas farmacéuticamente activas, que son susceptibles de degradación mientras se formulan, esto es durante el procedimiento de incorporar la sustancia mencionada anteriormente en una composición, particularmente en una forma de dosificación acabada, preferiblemente en comprimidos. En particular, la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden una sustancia lipófila activa, que es candesartán cilexetilo, y opcionalmente otro ingrediente farmacéutico activo, y a procedimientos para su preparación. Específicamente, la invención se refiere al uso de pequeñas cantidades de carragenina en el procedimiento para la fabricación de las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El candesartán cilexetilo es un ejemplo de una sustancia lipófila usada como un agente antihipertensivo y sus usos terapéuticos se divulgaron en US 5.196.444, que también divulgaba una forma cristalina de candesartán cilexetilo. Se cree que los cristales de candesartán cilexetilo se deforman por la presión elevada durante la formación de comprimidos, lo que provoca la degradación/descomposición de la sustancia activa durante el procesamiento y/o el almacenamiento y/o a la temperatura elevada, lo que puede manifestarse como disminución de su contenido o incremento de la cantidad de impurezas o sustancias relacionadas. US 5.534.534 describe la incorporación de una sustancia oleosa que tiene un punto de fusión inferior en una formulación que contiene candesartán cilexetilo. El punto de fusión de dicha sustancia oleosa seleccionada de hidrocarburos, ácidos grasos superiores, alcoholes superiores, ésteres de ácido graso de alcoholes polihidroxilados, éteres alcohólicos superiores de alcoholes polihidroxilados y polímeros o copolímeros de óxido de alquileo varía de 20 a 90°C. Sin querer limitarse por la teoría, se cree que la sustancia oleosa probablemente se funde durante la formación de comprimidos como resultado de la temperatura aumentada provocada por la fricción entre las partículas y que esta sustancia fundida probablemente atenúa la fricción entre los cristales de candesartán cilexetilo y/o entre los cristales de candesartán cilexetilo y otras partículas de la mezcla de formación de comprimidos y por consiguiente minimiza los desórdenes cristalinos de los cristales de candesartán cilexetilo. El mismo enfoque podría usarse en la fabricación de una composición farmacéutica de agente antihipertensivo en combinación con un diurético tal como hidrocloreuro de manidipina o hidrocloreotiazida.

30 DIVULGACION DE LA INVENCION

La presente invención divulga nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden candesartán cilexetilo y opcionalmente otro ingrediente farmacéutico activo tal como un diurético, y procedimientos para su preparación.

35 La presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1. Por otra parte, proporciona una composición farmacéutica en forma de un comprimido de acuerdo con la reivindicación 5. Más aún, proporciona el uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 8 y de una carragenina de acuerdo con la reivindicación 9. La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica estable mediante formación de comprimidos de acuerdo con la reivindicación 10. Las realizaciones preferidas se indican en las subreivindicaciones.

La composición farmacéutica sólida comprende de 2 a 20% de una carragenina.

40 La carragenina se usa en una cantidad preferida de alrededor de 10% a 1000% en peso relativo a la sustancia activa, preferiblemente en una cantidad comparable, mientras que el ingrediente farmacéutico activo es candesartán cilexetilo, y otro ingrediente farmacéutico activo opcional es preferiblemente hidrocloreotiazida o hidrocloreuro de manidipina.

45 Específicamente, una composición farmacéutica sólida comprende candesartán cilexetilo, preferiblemente en una cantidad de hasta 20% en peso y hasta 20% en peso de una carragenina y de 40 a 80% en peso de uno o más diluyentes y de 2 a 25% en peso de uno o más desintegrantes y hasta 5% en peso de uno o más aglutinantes.

50 Lo más específicamente, la composición farmacéutica sólida comprende candesartán cilexetilo y opcionalmente hidrocloreotiazida y hasta 20%, preferiblemente hasta 10%, más preferiblemente entre 2% y 5% en peso de una carragenina y de 40 a 80% en peso de uno o más diluyentes y de 2 a 25% en peso de uno o más desintegrantes y hasta 5% en peso de uno o más aglutinantes, preferiblemente, comprende de 1 a 20% en peso de candesartán cilexetilo, de 1 a 20% en peso de carragenina, de 40 a 80% en peso de uno o más diluyentes, de 2% a 25% en peso de uno o más desintegrantes y de 0,5% a 5% en peso de uno o más aglutinantes.

La composición comprenderá de 1 a 20% en peso de candesartán cilexetilo, opcionalmente de 1% a 20% en peso de hidrocortizida y de 1 a 20% en peso de carragenina.

La composición descrita anteriormente puede comprender adicionalmente de forma conjunta de 40 a 80% en peso de lactosa y almidón, de 2% a 25% en peso de carboximetilcelulosa sódica y de 0,5% a 5% en peso de povidona.

5 Preferiblemente, la composición farmacéutica estará en forma de un comprimido, que comprende entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% en peso de candesartán cilexetilo y entre 2% y 20% de carragenina. Más preferiblemente, adicionalmente del ingrediente activo y la carragenina, comprenderá uno o más ingredientes inactivos seleccionados del grupo que consiste en lactosa, almidón, povidona, carboximetilcelulosa sódica y estearato magnésico.

10 Etapas específicas en el procedimiento descrito anteriormente son:

- a) proporcionar un granulado que comprende candesartán cilexetilo;
- b) mezclar dicho granulado con uno o más componentes, donde uno de los componentes es carragenina;
- c) formar como comprimidos la mezcla obtenida en la etapa previa.

15 La composición farmacéutica que comprende candesartán cilexetilo y carragenina de acuerdo con la invención es adecuada para el uso en el tratamiento de la hipertensión.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se han desarrollado formulaciones de un ingrediente farmacéutico activo, según se describe anteriormente, preparando composiciones farmacéuticas que comprenden entre los excipientes sustancias hidrófilas, preferiblemente sustancias con propiedades hidrocoloidales que se seleccionan convenientemente de polisacáridos naturales o sintéticos con propiedades adecuadas, tales como capacidad de hinchamiento en disolventes acuosos que estabilizan los ingredientes farmacéuticos activos mencionados anteriormente contra la degradación o la descomposición durante la fabricación de una composición farmacéutica y/o durante el almacenamiento y/o a temperaturas elevadas. Un ejemplo preferido de tal excipiente estabilizante es la carragenina, que se añade preferiblemente al granulado en cantidades relativamente pequeñas antes de la fabricación de una forma de dosificación sólida acabada. En un ejemplo específico, la carragenina presente en una composición farmacéutica que comprende candesartán cilexetilo permite la aplicación de bajas presiones durante el procedimiento de formación de comprimidos sin afectar a la calidad de los comprimidos. Las presiones se seleccionan para que sean suficientemente bajas para evitar los trastornos cristalinos de las partículas de candesartán cilexetilo, tales como por debajo de 20 kN, preferiblemente por debajo de 10 kN, en ciertas realizaciones preferiblemente por debajo de 7 kN.

30 Las carrageninas poseen propiedades hidrófilas (lo que significa que interactúan con agua de un modo que, por ejemplo, se mezclan libremente con ella y/o se hinchan en ella y/o forman un gel, la absorben) y propiedades hidrocoloidales (que significa que forman una dispersión coloidal, y/o que forman un gel coloidal cuando se dispersan en agua) y preferiblemente tienen un p. f. por encima de 90°C (p. ej., no se observan cambios endotérmicos significativos en el termograma de DSC para la carragenina al calentar hasta aproximadamente 100°C). Las carrageninas son polisacáridos naturales extraídos de algas. Consisten en los ésteres de sulfato de copolímeros de galactosa y 3,6-anhidrogalaactosa, con enlaces alfa-1,3 y beta-1,4 en el polímero. Pueden secarse y triturarse hasta especificaciones requeridas. Carrageninas típicas son vendidas, por ejemplo, bajo los nombres comerciales Gelcarin1 GP-379 NF, Gelcarin GP-812 NF y Gelcarin GP-911 NF, Viscarin1 GP-109 NF y Viscarin GP-209 NF de FMC Corp.

40 La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la presente invención comprende un ingrediente farmacéutico activo en una cantidad hasta 80%, preferiblemente hasta 25%, más preferiblemente de 1 a 10% en peso, opcionalmente en combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos en un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad relativamente baja de hasta 20%, preferiblemente de 2 a 20%, preferiblemente menor de 10%, lo más preferiblemente aproximadamente 5% de carragenina. El vehículo farmacéutico puede comprender adecuadamente otros ingredientes inactivos, preferiblemente de 10 a 80%, más preferiblemente de 40 a 60%, de uno o más diluyentes o cargas, tales como monohidrato de lactosa, de 2 a 25%, más preferiblemente por encima de 10%, de uno o más desintegrantes, tales como almidón o carboximetilcelulosa sódica, hasta 5%, preferiblemente hasta 2,5%, de uno o más aglutinantes adecuados, tales como povidona, uno o más deslizantes, pigmentos y cualesquiera otros excipientes comúnmente usados.

50 Otros ingredientes inactivos (excipientes) opcionales pueden funcionar como diferentes cargas, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes y/o excipientes que mejoran la absorción de fármacos desde el tracto gastrointestinal. Las cargas pueden seleccionarse de celulosa microcristalina, celulosa en polvo, lactosa, almidón,

almidón pregelatinizado, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, fosfato cálcico, hidrogenofosfato cálcico, silicato de aluminio, cloruro sódico, cloruro potásico, carbonato cálcico, sulfato cálcico, dextratos, dextrina, maltodextrina, palmitoestearato de glicerol, aceite vegetal hidrogenado, caolín, carbonato magnésico, óxido magnésico, polimetacrilatos, talco y otros. Cargas preferidas son almidón y monohidrato de lactosa. Aglutinantes adecuados pueden ser almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, ácido algínico, alginato sódico, goma arábica, carbómero, dextrina, etilcelulosa, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, jarabe de glucosa, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, polimetacrilatos. Preferiblemente, se usan almidón y polivinilpirrolidona. Desintegrantes adecuados pueden seleccionarse de almidón, almidón pregelatinizado, almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa cálcica, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, poliacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, ácido algínico, alginato sódico, dióxido de silicio coloidal, goma guar, silicato de magnesio y aluminio, y otros. Un desintegrante preferido es la carboximetilcelulosa sódica. Deslizantes adecuados pueden ser estearato magnésico, estearato cálcico, estearato de aluminio, ácido esteárico, ácido palmítico, cetanol, estearol, polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares, trisilicato magnésico, fosfato cálcico, dióxido de silicio coloidal, talco, celulosa en polvo, almidón y otros. Lubricantes adecuados pueden seleccionarse de ácido esteárico, calcio, magnesio, zinc o estearato de aluminio, talco siliconizado, monoestearato de glicerol, palmitoestearato de glicerol, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, aceite mineral ligero, polietilenglicol, benzoato sódico, laurilsulfato sódico, estearilfumarato sódico, talco y otros. Un lubricante preferido es el estearato magnésico. Mejoradores de la absorción adecuados pueden seleccionarse de agentes tensioactivos, ácidos grasos, glicéridos de cadena media, detergentes esteroideos (sales de sales biliares), acilcarnitina y alcanoilcolina (ésteres de carnitina y colina y ácidos grasos con cadena media y cadena larga), derivados acilados en N de alfa-aminoácidos y derivados acilados en N de aminoácidos no alfa, quitosanos y otros polímeros mucoadhesivos.

Esta invención es en una realización específica un comprimido oralmente administrable que comprende las siguientes cantidades de candesartán cilexetilo: 2, 4, 8, 16 o 32 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse como sigue: En una granuladora equipada con agitador, una mezcla en polvo de uno o más excipientes, tales como diluyentes, desintegrantes, aglomerantes, se carga junto con un ingrediente farmacéutico activo. La mezcla se granula con un líquido de granulación y a la mezcla que se granula o a los gránulos se añade carragenina como sustancia estabilizante, opcionalmente junto con cualesquiera otros excipientes comúnmente usados. Finalmente, los comprimidos se elaboran mediante un procedimiento de formación de comprimidos suave, esto es uno en el que la presión principal está en un máximo de 20 kN, preferiblemente 10 kN.

En una realización específica de la invención, una mezcla de lactosa con candesartán cilexetilo, almidón de maíz, povidona y pigmento se granula con agua y se seca en un lecho fluido para dar gránulos. A los gránulos secados se añaden carragenina, carboximetilcelulosa sódica y estearato magnésico. La formación de comprimidos de la mezcla así obtenida se realiza en una máquina de formación de comprimidos giratoria con troqueles de cara plana de 10 mm de diámetro usando el máximo de presión principal 10 kN.

Más específicamente, la presente invención se refiere en una realización a una combinación de dos ingredientes activos, por ejemplo candesartán cilexetilo como un antagonista de angiotensina II con hidroclorotiazida como un diurético para alcanzar efectos sinérgicos especialmente notables. Los comprimidos se preparan según se describe previamente cuando el segundo ingrediente activo, solo o mezclado con algunos otros excipientes, se añade adecuadamente a la mezcla para formar un granulado o al granulado ya formado. Está presente hidroclorotiazida al 3-10% p/p en los comprimidos.

Dentro del alcance de la invención también hay alternativas, tales como la compresión directa de polvos o la preparación de pellas y su incorporación en una forma de dosificación acabada.

La presente invención se ejemplifica en los siguientes ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenden candesartán cilexetilo:

Ejemplos

Ejemplo 1: Candesartán cilexetilo 32 mg

Dosis	32 mg	%
Candesartán cilexetilo	32,00 mg	10,0

(continuación)

Dosis	32 mg	%
Monohidrato de lactosa	217,00 mg	67,8
Almidón de maíz	40,00 mg	12,5
Óxido férrico amarillo	0,40 mg	0,1
Povidona	9,60 mg	3,0
Carragenina	12,00 mg	3,8
Carboximetilcelulosa sódica	8,00 mg	2,5
Estearato magnésico	1,00 mg	0,3
Total	320,00 mg	100,0

Ejemplo 2: Candesartán cilexetilo 16 mg

Dosis	16 mg	%
Candesartán cilexetilo	16,00 mg	10,0
Monohidrato de lactosa	108,50 mg	67,8
Almidón de maíz	20,00 mg	12,5
Óxido férrico amarillo	0,20 mg	0,1
Povidona	4,80 mg	3,0
Carragenina	6,00 mg	3,8
Carboximetilcelulosa sódica	4,00 mg	2,5
Estearato magnésico	0,50 mg	0,3
Total	160,00 mg	100,0

5

Ejemplo 3: Candesartán cilexetilo 8 mg

Dosis	8 mg	%
Candesartán cilexetilo	8,00 mg	5,0
Monohidrato de lactosa	116,60 mg	72,9
Almidón de maíz	20,00 mg	12,5

(continuación)

Dosis	8 mg	%
Óxido férrico amarillo	0,10 mg	0,1
Povidona	4,80 mg	3,0
Carragenina	6,00 mg	3,7
Carboximetilcelulosa sódica	4,00 mg	2,5
Estearato magnésico	0,50 mg	0,3
Total	160,00 mg	100,0

Ejemplo 4: Candesartán cilexetilo 4 mg

Dosis	4 mg	%
Candesartán cilexetilo	4,00 mg	2,5
Monohidrato de lactosa	120,70 mg	75,5
Almidón de maíz	20,00 mg	12,5
Povidona	4,80 mg	3,0
Carragenina	6,00 mg	3,7
Carboximetilcelulosa sódica	4,00 mg	2,5
Estearato magnésico	0,50 mg	0,3
Total	160,00 mg	100,0

5

Ejemplo 5: Candesartán cilexetilo 2 mg

Dosis	2 mg	%
Candesartán cilexetilo	2,00 mg	1,2
Monohidrato de lactosa	122,70 mg	76,8
Almidón de maíz	20,00 mg	12,5
Povidona	4,80 mg	3,0
Carragenina	6,00 mg	3,7
Carboximetilcelulosa sódica	4,00 mg	2,5
Estearato magnésico	0,50 mg	0,3
Total	160,00 mg	100,0

Ejemplo 6: Candesartán cilexetilo 32 mg

Dosis	32 mg	%
Candesartán cilexetilo	32,00 mg	8,0
Monohidrato de lactosa	279,25 mg	69,8
Almidón de maíz	50,00 mg	12,5
Óxido férrico amarillo	0,50 mg	0,1
Povidona	12,00 mg	3,0
Carragenina	15,00 mg	3,8
Carboximetilcelulosa sódica	10,00 mg	2,5
Estearato magnésico	1,25 mg	0,3
Total	400,00 mg	100,0

Comprimidos que comprenden, además de candesartán cilexetilo, otro ingrediente activo más, por ejemplo un diurético tal como manodipina o hidroclorotiazida, pueden prepararse según se describe en los siguientes ejemplos:

5 Ejemplo 7: Candesartán 8 mg/ Hidroclorotiazida 12,5 mg

Dosis	8 mg
Candesartán cilexetilo	8,00 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg
Monohidrato de lactosa	104,10 mg
Almidón de maíz	20,00 mg
Óxido férrico amarillo	0,10 mg
Povidona	4,80 mg
Carragenina	6,00 mg
Carboximetilcelulosa sódica	4,00 mg
Estearato magnésico	0,50 mg
Total	160,00 mg

Ejemplo 8: Candesartán 16 mg/ Hidroclorotiazida 12,5 mg

Dosis	16 mg
Candesartán cilexetilo	16,00 mg

(continuación)

Dosis	16 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg
Monohidrato de lactosa	96,10 mg
Almidón de maíz	20,00 mg
Óxido férrico amarillo	0,10 mg
Povidona	4,80 mg
Carragenina	6,00 mg
Carboximetilcelulosa sódica	4,00 mg
Estearato magnésico	0,50 mg
Total	160,00 mg

5 La carragenina se ha probado satisfactoriamente, según se demostraba mediante los siguientes datos de estabilidad: durante el almacenamiento a 60°C durante 14 días, el comprimido preparado con carragenina (Ejemplo comparativo) contiene 5,34% de productos de degradación relacionados con el candesartán cilexetilo, mientras que el comprimido preparado con carragenina (Ejemplo 1) sólo contiene 1,63% de productos de degradación relacionados con el candesartán cilexetilo.

Ejemplo comparativo: Candesartán cilexetilo 32 mg sin carragenina

Materiales	Por comprimido
Candesartán cilexetilo	32,00 mg
Monohidrato de lactosa	196,80 mg
Laurilsulfato sódico	3,20 mg
Celulosa microcristalina	64,00 mg
Povidona	9,60 mg
Aerosil	0,8 mg
Almidón glicolato sódico	12,60 mg
Estearato Mg	1,00 mg
Total	320,00 mg

REIVINDICACIONES

1. La composición farmacéutica sólida que comprende candesartán cilexetilo y opcionalmente otro ingrediente farmacéutico activo y hasta 20% en peso de una carragenina y de 40 a 80% en peso de uno o más diluyentes y de 2 a 25% en peso de uno o más desintegrantes y hasta 5% en peso de uno o más aglutinantes.
- 5 2. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende de 1 a 20% en peso de candesartán cilexetilo, de 1 a 20% en peso de carragenina, de 40 a 80% en peso de uno o más diluyentes, de 2% a 25% en peso de uno o más desintegrantes y de 0,5% a 5% en peso de uno o más aglutinantes.
- 10 3. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las dos reivindicaciones previas, caracterizada porque comprende de 1 a 20% en peso de candesartán cilexetilo, opcionalmente de 1% a 20% en peso de hidrocortizida y de 1 a 20% en peso de carragenina.
4. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con las reivindicaciones previas, caracterizada porque comprende adicionalmente de forma conjunta de 40 a 80% en peso de lactosa y almidón, de 2% a 25% en peso de carboximetilcelulosa sódica y de 0,5% a 5% en peso de povidona.
- 15 5. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% en peso de candesartán cilexetilo y entre 2% y 20% de carragenina.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación previa, caracterizada porque la cantidad de carragenina es aproximadamente 4%.
- 20 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación previa, caracterizada porque comprende adicionalmente uno o más ingredientes inactivos seleccionados del grupo que consiste en lactosa, almidón, povidona, carboximetilcelulosa sódica y estearato magnésico.
8. Uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, para la fabricación de un medicamento.
9. Uso de carragenina en la fabricación de una composición farmacéutica estable que comprende candesartán cilexetilo.
- 25 10. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica estable mediante formación de comprimidos, proporcionando en primer lugar un granulado que comprende candesartán cilexetilo, caracterizada porque la carragenina se añade al granulado antes de la formación de comprimidos y porque se elabora mediante el procedimiento de formación de comprimidos en el que la presión principal está a un máximo de 20 kN.
- 30 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque contiene las siguientes etapas:
- a) proporcionar un granulado que comprende candesartán cilexetilo;
 - b) mezclar dicho granulado con uno o más componentes, donde uno de los componentes es carragenina;
 - c) formar como comprimidos la mezcla obtenida en la etapa previa.