(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 796 055**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2015** **PCT/FR2015/051149**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015** **WO15170038**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2015** **E 15723273 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** **EP 3139905**

(54) Título: **Co-granulados de goma xantana y de goma acacia**

(30) Prioridad:

05.05.2014 FR 1454061

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2020

(73) Titular/es:

SOCIÉTÉ D'EXPLOITATION DE PRODUITS POUR LES INDUSTRIES CHIMIQUES SEPPIC (100.0%)
75 Quai d'Orsay
75321 Paris cedex 07, FR

(72) Inventor/es:

LEFEBVRE, SANDRA

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 796 055 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

Co-granulados de goma xantana y de goma acacia

La invención tiene por objeto co-granulados de goma xantana y de goma acacia, que tienen un diámetro medio comprendido entre 50 µm y 1000 µm, caracterizados por que la relación másica entre la goma xantana y la goma acacia varía de 4/1 a 1/1, utilizados para la preparación de composiciones farmacéuticas, de composiciones de complementos alimenticios o de composiciones alimenticias en forma de comprimidos de liberación prolongada (denominados también de efecto retardado) y su procedimiento de preparación.

Dichas composiciones farmacéuticas, composiciones de complementos alimenticios o composiciones alimenticias contienen un principio farmacológicamente activo y/o un agente nutricional, y se utilizan, por ejemplo, cuando se desea administrar un medicamento a un paciente durante un período prolongado sin requerir que el paciente tome dosis repetidas a intervalos reducidos.

El "Handbook of pharmaceutical excipients 7th Edition, 2012" describe las diferentes aplicaciones posibles de la goma xantana. Esta última es ampliamente utilizada como agente espesante. Se han puesto de relieve asociaciones sinérgicas entre la goma xantana y los galactomananos (goma guar, goma de algarrobo, goma cassia…) que permiten obtener geles de muy alta viscosidad.

La goma xantana es un excipiente conocido en el campo farmacéutico y de la nutrición por su utilización en la formulación de comprimidos de liberación prolongada (denominados también matrices hidrófilas). En el libro “Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice. Edited by Hong Wen - Kinam Park. Sept 2010”, se da una definición de comprimido de liberación prolongada.

Se trata de un comprimido formulado de tal manera que el principio activo se libera durante un período de tiempo definido después de la exposición a un medio acuoso o después de la administración por vía oral. Un comprimido de este tipo está constituido de manera tradicional por un principio activo o una mezcla de principios activos y/o por un agente nutricional o una mezcla de agentes nutricionales, por al menos un polímero espesante, por aditivos tecnológicos, como por ejemplo un agente diluyente, un agente lubricante, un agente de flujo y se fabrica por compresión directa de la mezcla del conjunto de sus componentes.

La compresión directa es un procedimiento de puesta en forma galénica particularmente interesante porque hace intervenir un número limitado de operaciones y de componentes y, en consecuencia, necesita para su realización instalaciones menos costosas que para un procedimiento de preparación de comprimidos por granulación húmeda. .

A través de las publicaciones: "Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethylcellulose as matrices for controlled-release drug delivery I, Compaction and in vitro drug release behavior", International Journal of Pharmaceutics 129 (1996) 233-241; y "Swelling and drug release behaviour of xanthan gum matrix tablets", International Journal of Pharmaceutics 120 (1995) 63-72, Mohammad Mahiuddin Takudar de la Faculté de Louvain ha estudiado ampliamente la formulación de comprimidos de liberación prolongada utilizando la goma xantana como polímero espesante. Las combinaciones de goma xantana/galactomananos han sido ensayadas también por diferentes científicos.

Las gomas hidrófilas naturales o sintéticas que son polisacáridos de alto peso molecular son conocidas como excipientes farmacéuticos, pero no todas las gomas son utilizables en las composiciones de efecto prolongado en los procedimientos de compresión en seco para preparar comprimidos.

Estos polisacáridos son o bien de origen microbiano, y por lo tanto se obtienen por fermentación de un hidrato de carbono asimilable por un microorganismo apropiado (ejemplo: la goma xantana obtenida a partir de *Xanthomonas campestris*), o bien de origen natural como, por ejemplo, las gomas guar y de algarroba.

Las gomas xantanas también son excipientes conocidos por su posible utilización en el campo farmacéutico, especialmente para la constitución de matrices destinadas a la preparación de formas de liberación controlada. Sin embargo, las gomas hidrófilas en general y la goma xantana en particular generalmente no se utilizan en el estado de pregranulado.

El documento EP0805676 describe la utilización de goma xantana, sobre todo en un alto contenido (generalmente en un contenido de aproximadamente 30% en masa por 100% de la masa total del comprimido) que conduce a una matriz hidrófila, que presenta sin embargo numerosos defectos, tales como malas propiedades mecánicas...

Un objetivo de la presente invención es preparar un comprimido de efecto prolongado que pueda ser fabricado sin dificultad por compresión directa y que presente buenas propiedades de liberación del principio activo y mejores propiedades mecánicas que los descritos en la técnica actual, por ejemplo, en la patente EP0805676.

Esta es la razón por la cual la presente invención tiene por objeto un co-granulado de goma xantana y de goma acacia, caracterizado por que la relación másica entre la goma xantana y la goma acacia varía de 4/1 a 1/1, y que tiene un diámetro medio comprendido entre 50 µm y 1000 µm.

En los productos que son objeto de la presente invención, por goma xantana se designa un heteropolímero de osas y de ácidos urónicos, obtenido por la fermentación aeróbica de bacterias del género *Xanthomonas campestris*. Su estructura consiste en una cadena principal de unidades de β-D-glucosa unidas entre sí por los carbonos 1 y 4.

Se prevé un triholósido conectado a las dos unidades de glucosa de la cadena principal, de forma alternativa regular; cada conexión consiste en un triholósido compuesto de dos manosas y un ácido glucurónico, del tipo: β-D-Man*p*-(1 → 4)-β -D-GlcA*p*-(1 → 2)-α-D-Man*p*-(1 → 3).

Las gomas xantanas están disponibles en forma de una sal de sodio, de potasio o de calcio, y se caracterizan por un peso molecular comprendido entre 1.000.000 y 50.000.000.

Las gomas xantanas están representadas, por ejemplo, por los productos vendidos con el nombre comercial Rhodicare™ por la compañía Rhodia Chimie y con la marca Keltrol™ CG-T por la compañía CP-KELCO.

En los productos que son objeto de la presente invención, por goma acacia se designa un heteropolímero de osas y ácidos urónicos, complejo ramificado cuya cadena principal consiste en unidades de β-D-galactosa unidas entre sí por los carbonos 1 y 3.

Las cadenas conectadas a la cadena principal están constituidas por unidades de β-D-galactosa unidas entre sí por los carbonos 1 y 6, y llevan también unidades de α-arabinosa y, en menores proporciones, unidades de β-glucoronosilo. Tanto la cadena principal como las cadenas colgantes contienen unidades de α-L-arabinosilos, α-L-ramnopiranosilos, β-D-glucuronopiranosilos y 4-O-metil-β-D-glucuronopiranosilos.

La goma acacia se designa también con la denominación "goma arábiga" y representa un exudado de savia descendente solidificada, amalgamada naturalmente o por incisión sobre el tronco y al pie de los árboles de la familia de las acacias.

La goma acacia utilizada en la presente invención está representada, por ejemplo, por el producto vendido bajo el nombre comercial Efficacia™ M por la compañía Colloïdes Naturels International.

Según un aspecto particular, la presente invención tiene por objeto:

- Un co-granulado tal como se ha definido antes, que tiene un diámetro medio comprendido entre 100 µm y 300 µm, preferiblemente igual a aproximadamente 150 µm.

- Un co-granulado tal como se ha definido antes, caracterizado por que como máximo el 4% en masa de las partículas del co-granulado tienen un diámetro medio superior a 500 µm y de 65% a 90% en masa de las partículas del co-granulado. tienen un diámetro medio superior a 80 µm. (Farmacopea Europea 8ª Edición 2014 (método 2.9.38.)).

- Un co-granulado tal como se ha definido antes, que tiene una densidad aparente comprendida entre 0,3 mg/mL y 0,8 mg/mL y preferiblemente comprendida entre 0,35 mg/mL y 0,7 mg/mL (Farmacopea Europea 8ª Edición 2014 (método 2.9.34.)).

- Un co-granulado tal como se ha definido antes, caracterizado por que la relación másica entre la goma xantana y la goma acacia varía de 4/1 a 1/1 y preferiblemente es igual a 3/1.

La presente invención tiene también por objeto:

- Una composición que comprende al menos un comprimido que contiene al menos un principio activo y/o al menos un agente nutricional, caracterizado por que dicho comprimido comprende de 15% a 50% en masa de co-granulados, y preferiblemente de 20% a 40%, tales como los definidos anteriormente.

- Una composición tal como se ha definido antes, caracterizada por que el comprimido comprende además al menos un excipiente elegido entre al menos: un diluyente, un agente lubricante, un agente de cohesión.

- Una composición tal como se ha definido antes, caracterizada por que comprende para 100% de su masa de 20% a 35% en masa de co-granulados tales como los definidos precedentemente, de 0,1% a 60% en masa de un principio activo y/o de un agente nutricional, de 10% a 50% en masa de agente diluyente o de cohesión, de 0,5% a 3% en masa de agente lubricante.

- Una composición tal como se ha definido antes, caracterizada por que es una composición farmacéutica, una composición de complemento alimenticio o una composición alimenticia que tiene un efecto de liberación prolongada.

La presente invención tiene también por objeto:

- Un procedimiento para la preparación de una composición tal como se define en una de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos una etapa de compresión directa de una mezcla que comprende de 15% a 50% en peso de co-granulados, tales como los definidos precedentemente, preferiblemente de 20% a 40%, y de al menos un principio activo y/o de al menos un agente nutricional.

- Un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, en el que dicha composición comprende además al menos un excipiente elegido entre al menos: un diluyente, un agente lubricante, un agente de cohesión.

La presente invención tiene también por objeto:

La utilización de al menos un co-granulado tal como se ha definido precedentemente, para la fabricación de una composición farmacéutica, de una composición de complemento alimenticio o de una composición alimenticia tal como la definida en una de las reivindicaciones anteriores .

Los comprimidos de la composición objeto de la presente invención se caracterizan por:

- Una resistencia a la rotura lo más alta posible (idealmente> 90 N);

- Una friabilidad lo más baja posible (idealmente < 0,5%);

- Una liberación progresiva del principio activo después de la exposición a un medio acuoso (tiempo de disgregación del comprimido > 1 h).

Los comprimidos de liberación prolongada producidos con los co-granulados que comprenden goma xantana y goma acacia presentan propiedades mecánicas claramente superiores a los comprimidos de liberación prolongada fabricados solamente con la goma xantana en forma de polvo o solamente con la goma xantana granulada (véase el ejemplo 2).

El co-granulado de la presente invención contendrá para 100% de su masa como mínimo 20% en masa de goma acacia y, por lo tanto, como máximo 80% en masa de goma xantana.

Este contenido mínimo de 20% en masa de goma acacia permite garantizar que los comprimidos de liberación prolongada fabricados presentan una alta resistencia a la rotura (véase el ejemplo 1).

El co-granulado de la presente invención contendrá para 100% de su masa como mínimo 50% en masa de goma xantana. Este contenido mínimo de 50% en masa de goma xantana permite garantizar una liberación progresiva del principio activo después de la exposición a un medio acuoso (véase el ejemplo 3).

En el marco de la presente invención, el término "co-granulado" significa, no una simple mezcla de al menos dos compuestos sino una combinación en la que los compuestos están íntimamente unidos. En otras palabras, los constituyentes esenciales de los co-granulados están al menos físicamente unidos entre sí.

La preparación de los co-granulados de la presente invención se puede hacer por todos los medios disponibles para poner en contacto una solución de goma acacia y las partículas sólidas de goma xantana (granulador, lecho de aire fluidizado, atomizador, tambor giratorio, torres de atomización…).

Hay numerosos procedimientos descritos en la literatura para preparar co-granulados.

Entre estos procedimientos conocidos, se puede citar el documento US 3 551133 que describe un procedimiento de preparación de co-granulados de goma xantana y goma de algarroba a partir de la pulverización de una solución acuosa de una mezcla en polvo de las dos gomas sobre granuladores de bandeja inclinada o de disco.

El documento GB-2086204 describe un procedimiento del mismo tipo.

Según el documento EP-206 368, se pulveriza una solución de gomas sobre un lecho fluidizado de gomas.

El procedimiento de granulación preferido es, según la invención, el procedimiento según el cual se pulveriza sobre la goma xantana una solución de goma acacia en lecho fluidizado con ayuda de una corriente gaseosa y se obtienen los gránulos por secado.

Sin embargo, el comprimido de liberación prolongada puede contener además uno o varios excipientes farmacéuticamente y/o nutricionalmente aceptables, más particularmente agentes diluyentes, agentes de cohesión, agentes lubricantes.

Entre los agentes diluyentes que se pueden asociar en el comprimido de liberación prolongada, se pueden citar lactosa, sacarosa, manitol, xilitol, isomalt, hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina, almidones y más particularmente los almidones pregelatinizados, carbonatos de calcio y magnesio...

Entre los agentes lubricantes que se pueden asociar en el comprimido de liberación prolongada, se pueden citar estearato de magnesio, talco, estearilfumarato de sodio, aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico...

La presente invención se puede utilizar para la compresión directa de agentes nutricionales y de principios activos que pertenecen a todas las clases de medicamentos destinados a la administración por vía oral.

Entre los principios activos utilizados en las composiciones según la presente invención, se pueden citar fármacos antirreumáticos y antiinflamatorios no esteroideos (ketoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, indometacina, fenilbutazona, alopurinol…), analgésicos (paracetamol, fenacetina, aspirina…), antitusivos (codeína, codetilina, alimemazina…), esteroles (hidrocortisona, cortisona, progesterona, testosterona, triamcinolona, dexametasona, betametasona, parametasona, fluocinolona, beclometasona…), barbitúricos (barbital, alobarbital, fenobarbital, pentobarbital, amobarbital…), antimicrobianos (pefloxacino, esparfloxacino y derivados de la clase de las quinolonas, tetraciclinas, sinergistinas, metronidazol…), medicamentos destinados al tratamiento de alergias, antiasmáticos, vitaminas (vitamina A, vitamina E, vitamina del grupo D, vitamina K), antiespasmódicos y antisecretores (omeprazol), cardiovasculares y vasodilatadores cerebrales (quinacainol, oxprenolol, propanolol, nicergotina…), protectores cerebrales, protectores hepáticos, agentes terapéuticos del tracto gastrointestinal, vacunas, antihipertensivos y cardioprotectores tales como los betabloqueantes y los derivados nitrados. Entre los agentes nutricionales utilizados en las composiciones según la presente invención, se pueden citar las sales minerales (calcio, magnesio, hierro, zinc, sodio, potasio, cobre, manganeso…), extractos de plantas (bardana, borraja, melisa, lúpulo, lavanda, ortiga blanca, tallo de cereza, reina de los prados, ginseng, guaraná, jengibre, pasiflora, valeriana, espino, tilo, verbena…), ácidos grasos (omega 3, omega 6).

Según la invención, la operación de compresión que sigue a la mezcla de los excipientes y del principio activo o del agente nutricional generalmente se realiza bajo una fuerza que puede variar de 6 a 20 KN (medida a nivel del rodillo de compresión) y preferiblemente del orden de 8 a 12 kN.

Esta operación de compresión preferiblemente va precedida de una precompresión bajo una fuerza que puede variar de 0,5 a 2,5 kN.

Se pueden alcanzar altas velocidades de compresión gracias al procedimiento según la invención, sin que por ello se altere la calidad de los comprimidos. En particular, es posible alcanzar velocidades superiores a 150000 comprimidos por hora, sin causar escisiones.

Se entiende que los comprimidos obtenidos según la invención pueden ser eventualmente recubiertos con película según los métodos habituales. La operación de recubrimiento con película se ve facilitada por el hecho de que no interviene ninguna escisión a lo largo de la operación.

En el texto que sigue o que precede, salvo indicaciones contrarias, los porcentajes y partes se expresan en peso.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla, sin embargo.

Procedimiento de preparación de comprimidos:

Se mezclan previamente en un mezclador tipo Turbula T2C, 700 g de la mezcla de polvo constituida por un principio activo, en este caso cafeína sintética y los diferentes componentes de la matriz, a saber, el co-granulado de goma xantana-goma acacia, y eventualmente los otros excipientes, como por ejemplo el fosfato de calcio. La mezcla de polvo contiene también el agente lubricante, a saber, estearato de magnesio dosificado al 1% en peso en dicha mezcla.

La compresión se lleva a cabo bajo una fuerza de 8,5 kN (medida a nivel del rodillo de compresión) utilizando una máquina rotativa del tipo PICOLA NOVA que permite producir, a partir de la mezcla de polvo, 1000 comprimidos de 500 mg cada uno

Ejemplos:

Ejemplo 1:

Se fabricaron co-granulados que contenían diferentes relaciones másicas de goma xantana y goma acacia.

Los comprimidos de liberación prolongada se prepararon con estos co-granulados según la siguiente composición:

Composición de la mezcla:	Fórmula (%):
Co-granulados	35%
Cafeína sintética	20%
MCC (metil carboxi celulosa) Vivapur (JRS)	33%
Hidrogenofosfato de calcio dihidratado Ph. Eur. Emcompress (JRS)	11%
Estearato de Mg	1%

La resistencia a la rotura de los comprimidos se controló siguiendo los métodos de la Farmacopea Europea 8ª Edición 2014 (método 2.9.8.). Solo los co-granulados que tienen una relación másica entre la goma xantana y la goma acacia que varía de 4/1 a 1/1 son objeto de las reivindicaciones.

Composición másica del co-granulado:				
% xantana	100%	90%	80	75
% arábiga	0%	10%	20	25
Resistencia a la rotura de los comprimidos (N)	72	78	91	103

Un mínimo de 20% de goma acacia en el co-granulado permite obtener comprimidos cuya resistencia a la rotura es superior a 90 N.

Ejemplo 2:

Se formularon comprimidos de liberación prolongada con 2 tipos de gomas disponibles comercialmente:

- Goma xantana en polvo (diámetro medio de partícula: 74 µm)

- Goma xantana granulada (diámetro medio de partícula: 185 µm)

En paralelo, se fabricaron comprimidos de liberación prolongada con los co-granulados de goma xantana y de goma acacia (75/25 p/p) de diámetro medio: 150 µm.

Se utilizó la misma fórmula de compresión:

Composición de la mezcla:	Fórmula (%):
Co-granulados de xantana-acacia, o goma xantana polvo, o goma xantana granulada	35%
Cafeína sintética	20%
MCC Vivapur (JRS)	33%
Hidrogenofosfato de calcio dihidratado Ph. Eur. Emcompress (JRS)	11%
Estearato de Mg	1%

Las mezclas se comprimieron en la prensa rotativa PICOLA NOVA con los siguientes parámetros:

- 8 punzones con un diámetro de 11 mm

- peso teórico: 500 mg/comprimido

Se ensayaron diferentes fuerzas de compresión.

La resistencia a la rotura de los comprimidos y su friabilidad se controlaron siguiendo los métodos de la Farmacopea Europea 8ª Edición 2014 (métodos 2.9.7 y 2.9.8.).

Se obtuvieron los siguientes resultados con la goma xantana en polvo:

Fuerza de compresión (kN)	Resistencia a la rotura de los comprimidos (N)	% de friabilidad de los comprimidos
11	43	1,4
13	57	1,2
18	73	0,7
23	82	0,6
25	87	0,6
27	92	0,6

Resultados con la goma xantana granulada:

Fuerza de compresión (kN)	Resistencia a la rotura de los comprimidos (N)	% de friabilidad de los comprimidos
9	54	1,1
13	63	1,0
15	75	0,8

20	80	0,8
23	88	0,7
26	92	0,8
29	92	0,8

Resultados con el co-granulado de goma xantana/acacia (75/25):

Fuerza de compresión (kN)	Resistencia a la rotura de los comprimidos (N)	% de friabilidad de los comprimidos
11	103	0,6
14	116	0,4
22	142	0,4
29	162	0,4

Las figuras 1 (dureza de los comprimidos en función de la fuerza de compresión) y 2 (friabilidad de los comprimidos en función de la fuerza de compresión) ilustran que, a la misma fuerza de compresión, los comprimidos fabricados con el co-granulado de goma xantana/goma acacia presentan propiedades mecánicas superiores a los comprimidos de goma xantana: una resistencia a la rotura más alta y una friabilidad más baja.

Esto es válido cualquiera que sea la granulometría de la goma xantana control (en polvo o granulada).

Ejemplo 3:

Se fabricaron co-granulados que contenían diferentes proporciones másicas de goma xantana y goma acacia. Se prepararon los comprimidos con estos co-granulados según la siguiente composición:

Composición de la mezcla:	Fórmula (%):
Co-granulados	35%
Cafeína sintética	20%
MCC Vivapur (JRS)	33%
Hidrogenofosfato de calcio dihidratado Ph. Europea Emcompress (JRS)	11%
Estearato de Mg	1%

El tiempo de disgregación de los comprimidos se controló siguiendo los métodos de la Farmacopea Europea 8ª Edición 2014 (método 2.9.1.). Sólo los co-granulados que tienen una relación másica entre la goma xantana y la goma acacia que varía de 4/1 a 1/1 son objeto de las reivindicaciones.

Composición másica del co-granulado			
% de goma xantana	100%	75	50
% de goma acacia	0%	25	50
Tiempo de disgregación de los comprimidos	> 7 horas	6,5 horas	90 minutos

Un mínimo de 50% de goma xantana en el co-granulado permite obtener comprimidos de liberación prolongada.

REIVINDICACIONES

1. Co-granulado de goma xantana y de goma acacia que tiene un diámetro medio comprendido entre 50 µm y 1000 µm, caracterizado por que la relación másica entre la goma xantana y la goma acacia varía de 4/1 a 1/1.

2. Co-granulado según la reivindicación 1, que tiene un diámetro medio comprendido entre 100 µm y 300 µm, preferiblemente igual a aproximadamente 150 µm.

3. Co-granulado según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que como máximo 4% en masa de las partículas del co-granulado tienen un diámetro medio superior a 500 µm y de 65% a 90% en masa de las partículas del co-granulado tienen un diámetro medio superior a 80 µm.

4. Co-granulado según una de las reivindicaciones precedentes, que tiene una densidad aparente comprendida entre 0,3 mg/mL y 0,8 mg/mL y preferiblemente comprendida entre 0,35 mg/mL y 0,7 mg/mL.

5. Co-granulado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la relación másica entre la goma xantana y la goma acacia es igual a 3/1.

6. Composición que comprende al menos un comprimido que contiene al menos un principio activo y/o al menos un agente nutricional, caracterizado por que dicho comprimido comprende de 15% a 50% en masa de co-granulados, y preferiblemente de 20% a 40%, tales como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Composición según la reivindicación precedente, caracterizada por que el comprimido comprende además al menos un excipiente elegido entre al menos: un diluyente, un agente lubricante, un agente de cohesión.

8. Composición según la reivindicación 7, caracterizada por que comprende para el 100% de su masa de 20% a 35% en masa de co-granulados tales como los definidos en una de las reivindicaciones 1 a 5, de 0,1% a 60% en masa de un principio activo y/o de un agente nutricional, de 10% a 50% en masa de agente diluyente o de cohesión, de 0,5% a 3% en masa de agente lubricante.

9. Composición según una de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizada por que es una composición farmacéutica, una composición de complemento alimenticio o una composición alimenticia que tiene un efecto de liberación prolongada.

10. Procedimiento de preparación de una composición tal como se define en una de las reivindicaciones 6 a 9, que comprende al menos una etapa de compresión directa de una mezcla que comprende de 15% a 40% en peso de co-granulados tales como los definidos en una de las reivindicaciones 1 a 5, preferiblemente de 20% a 40%, y de al menos un principio activo y/o al menos un agente nutricional.

11. Procedimiento según la reivindicación precedente, en el cual dicha composición comprende además al menos un excipiente seleccionado entre al menos: un diluyente, un agente lubricante, un agente de cohesión.

12. Utilización de al menos un co-granulado tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de una composición farmacéutica, de una composición de complemento alimenticio o una composición alimenticia tal como se define en una de las reivindicaciones 6 a 9.

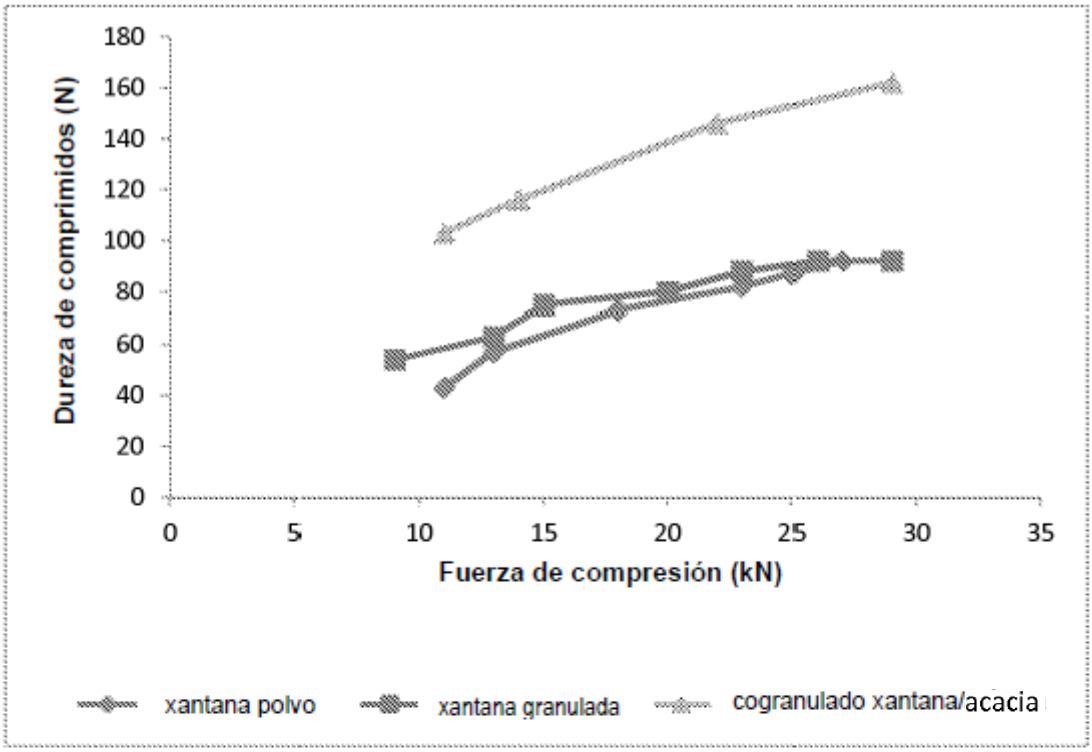

FIGURA 1

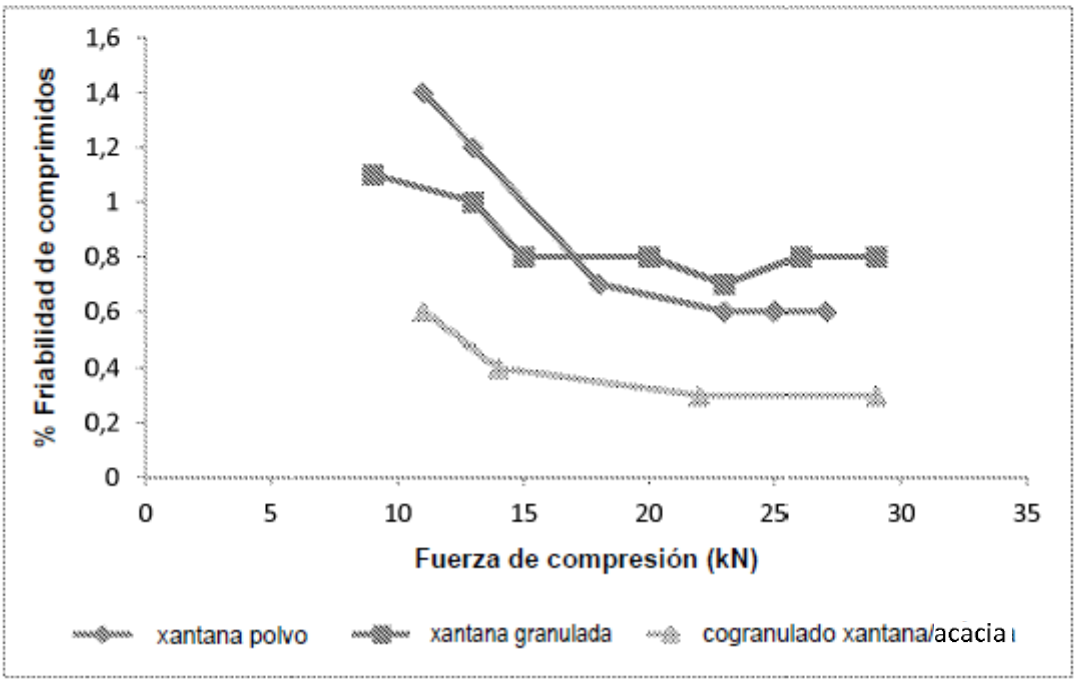

FIGURA 2