



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 101**

51 Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03705420 .2**

96 Fecha de presentación : **29.01.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1469834**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2004**

54 Título: **Sistema oral de liberación controlada de fármacos en varias etapas.**

30 Prioridad: **01.02.2002 KR 10-2002-0005858**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.05.2011

73 Titular/es: **PACIFIC CORPORATION**
181, Hankang-ro 2-ka
Yongsan-ku, Seoul 140-777, KR

72 Inventor/es: **Park, Jin Woo;**
Bae, Joon Ho y
Kim, Jung Ju

74 Agente: **Sugrañes Moliné, Pedro**

ES 2 358 101 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

Sistema oral de liberación controlada de fármacos en varias etapas.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere, como sistema de administración oral de fármacos novedoso para la liberación controlada de fármacos, a una preparación para mantener la concentración del fármaco en la sangre a un determinado nivel durante un tiempo prolongado permitiendo que el fármaco se libere a una velocidad constante a través del control en varias etapas de la liberación del fármaco hasta la administración de la preparación.

10

Antecedentes de la técnica

Las formas de administración capaces de controlar la liberación del fármaco se convierten en parte importante del medicamento en términos de mejora del efecto del tratamiento, reducción de los efectos secundarios y conveniencia del paciente. Esta liberación controlada del fármaco se consigue mediante el diseño de un sistema que contiene el fármaco. La liberación controlada de fármacos produce muchas ventajas terapéuticas y el punto más importante es que el nivel en sangre de fármaco puede mantenerse durante un tiempo prolongado mientras se minimiza la fluctuación del nivel en sangre. Por consiguiente, el aspecto más importante en la preparación de liberación controlada es que permite que el fármaco se libere a una velocidad constante de la preparación y, en particular, debería liberarse de la preparación una cantidad de fármaco equivalente a la que se elimina del organismo y se absorbería de forma continua mientras pasa a través del tubo digestivo.

15

20

Las preparaciones de liberación controlada desarrolladas hasta el momento pueden dividirse en tres tipos, esto es, un tipo en el que las partículas que contienen el fármaco (gránulos) están recubiertas, el tipo de matriz principalmente a base de polímeros y el tipo basado en la presión osmótica y, entre estos, el comprimido en forma de matriz ha interesado en gran medida como sistema de administración de fármacos debido a la ventaja de su fácil fabricación. Cuando se compararon con los comprimidos, debido al tamaño y al aumento resultante del área superficial, los gránulos se desintegran relativamente rápido, lo que da lugar al inconveniente de un tiempo de liberación de fármaco corto en un organismo.

25

30

La mayoría de las preparaciones de matriz liberan el fármaco mediante difusión, y con respecto a la preparación de matrices, se han desarrollado diversas técnicas como la introducción de una capa de recubrimiento insoluble en agua sobre las partículas de la matriz en la que se dispersa el fármaco. En el caso de que los componentes de la capa de recubrimiento y de la matriz sean insolubles en el líquido corporal, la difusión del fármaco está controlada por los componentes de la capa de recubrimiento o de la matriz. La liberación del fármaco de dicha preparación tiene lugar mediante un gradiente de concentración del fármaco introducido mediante el agua que penetra en la preparación. Este tipo de liberación muestra una tendencia al descenso de la velocidad de liberación en la última etapa debido a la reducción gradual del gradiente de concentración y al aumento gradual de la distancia de difusión. Por consiguiente, la velocidad de liberación del fármaco no puede mantenerse a nivel constante ya que se reduce gradualmente en función del tiempo, no pudiendo finalmente mantener constante el nivel de fármaco en sangre.

35

40

Estos comprimidos de matriz simple sólo prolongan el periodo de liberación del fármaco y muestran el límite inherente de fármaco liberado por cinéticas de primer orden o una velocidad de (tiempo)^{0.5}. Para mantener una velocidad de liberación constante, se han intentado modificar las formulaciones de matriz previas. Los procedimientos representativos son reducir la velocidad inicial de liberación del fármaco introduciendo una capa de recubrimiento, para inducir una velocidad de liberación de orden cero mediante una estrategia morfológica para la preparación y combinar estos dos procedimientos. Otra estrategia es el procedimiento de mantener la velocidad de liberación constante permitiendo que se reduzca la distancia de difusión en función del tiempo mediante el uso de un polímero erosionable y expansible como componente principal de la matriz.

45

50

La mayoría de los complementos para la preparación de la matriz mediante recubrimiento fueron probados con un objetivo especial además del control de la velocidad de liberación, p. ej., comprimidos entéricos recubiertos o liberación retardada del fármaco en el colon. Como mejor ejemplo de estrategia morfológica para la preparación, pueden enumerarse un procedimiento de regulación del área de liberación introduciendo una capa hidrófila o hidrófoba sobre ambos lados de la capa que contiene el fármaco y un procedimiento de exposición de área constante del comprimido recubierto.

55

60

La formulación de matriz está compuesta principalmente por un fármaco y un polímero biocompatible y, en especial en una preparación de liberación controlada, el polímero tiene una función muy importante. La matriz polimérica con la característica de expansión y erosión consta de una capa de expansión, capa de difusión y capa de erosión y tiene la ventaja de que la velocidad de liberación del fármaco puede regularse a un nivel fijo en base a las velocidades de movimiento de la capa de expansión y de la capa de erosión. Sin embargo, también en caso del uso de polímero erosionable, el área de liberación se consume con el tiempo y esto lleva a un patrón de mecanismo de liberación de matriz típico donde la velocidad de liberación disminuye con la reducción del área de liberación. Para corregir este patrón de liberación del fármaco, se introdujeron una capa de recubrimiento y un factor capaz de controlar la expansión. En el documento USP 6.156.343 se retardaba la expansión y la liberación inicial usando alcohol polivinílico como material para el núcleo de la matriz y mediante la adición de una sal y la introducción de una capa de recubrimiento.

Sin embargo, además del sistema de matriz polimérica erosionable simple, la preparación no erosionable con capa de recubrimiento que comprende un polímero insoluble en agua, como una laca sigue siendo defectuosa para la

reducción dependiente del tiempo de liberación del fármaco, y la preparación osmótica es desventajosa por la complicación del sistema y a los problemas de coste.

Para superar la disminución de la liberación del fármaco con el tiempo, en el documento DE 1.767.765 se desarrollaban comprimidos multicapa, capas con diferente concentración de fármaco y en el documento DE 2.651.176 se diseñaba un comprimido en el que la concentración de fármaco podía aumentar desde la capa exterior hacia el centro. Sin embargo, como la preparación osmótica, el comprimido multicapa también tiene algunas desventajas, como la necesidad de una instalación especial y una fabricación complicada.

En el documento USP 4.252.786 se diseñaba una preparación en la que el núcleo del polímero expansible insoluble en agua se expande con la penetración de agua hasta que se rompe la capa de recubrimiento. Esta liberación pulsátil de fármaco es deseable para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco cuyo metabolismo de primer paso puede estar saturado y se descubrió que la liberación del fármaco a partir de la preparación es menos sensible al valor del pH del tubo digestivo. Esta preparación puede controlar libremente el retraso de la liberación de fármaco inicial, aun más, la liberación del fármaco tras la rotura de la capa de recubrimiento, todavía, depende del gradiente de concentración del fármaco.

En el documento USP 4.610.870 (Jain et al.) se describía un comprimido recubierto que mostraba una velocidad de liberación de orden cero. El núcleo de este comprimido incluye hidroxipropilmetilcelulosa y/o metilcelulosa, uno o más aglutinantes no expansibles y/o ceras aglutinantes, una o más cargas o excipientes inertes y uno o más lubricantes.

En el documento USP 4.252.786 de Weiss et al., se resolvía el problema de la liberación inicial rápida de la formulación expansible y erosionable mediante el recubrimiento del núcleo de la matriz expansible con una capa de recubrimiento de película hidrófoba capa de romperse. La liberación del fármaco en esta preparación tiene lugar mediante difusión a través de la capa de recubrimiento inicial no dañada y el núcleo se expande mediante la penetración continua de líquido externo, lo que lleva a la rotura de la capa de recubrimiento. A partir de aquí, el núcleo de la matriz expansible controla la liberación del fármaco. La liberación total del fármaco es continua en base a este control de liberación inicial y puede lograrse una liberación de orden cero.

Aunque estas dos patentes resolvían el problema de la liberación no lineal del fármaco que tenía lugar en el comprimido matriz expansible y erosionable introduciendo una capa de recubrimiento, sigue siendo sólo un comprimido recubierto sencillo, por tanto, no se consigue resolver la característica y las limitaciones básicas de la matriz expansible y erosionable. Adicionalmente, en el caso de un fármaco con alta hidrosolubilidad, no es eficaz para la liberación prolongada durante 24 h.

En los documentos USP N.º 4.309.404 y 4.248.857 (DeNeale et al.) se utilizaba carboxipolimetileno como sustancia para el núcleo y se introducía en el mismo un recubrimiento de sellado y un recubrimiento de azúcar, y en el documento USP N.º 4.309.405 (Guley et al.) se describía una formulación similar a la anterior, usando una combinación de hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa y polímero hidrófobo como sustancia central. Estas dos formulaciones mostraban un patrón de liberación de orden cero durante 12 h, aunque tras una liberación del fármaco inicial rápida durante 1 hora.

En el documento USP N.º 4.610.870 se describe un comprimido recubierto que muestra un patrón de liberación de orden cero durante 8 a 12 h, y la capa de recubrimiento de este comprimido inhibe la liberación rápida inicial mientras desaparece de forma gradual mediante la expansión de la capa central y, a continuación, el fármaco se libera con la erosión del núcleo.

En el documento USP N.º 5.464.633 se introducía una capa comprimida en lugar de una capa de recubrimiento al comprimido matriz central expansible y erosionable para modificar la velocidad de liberación del fármaco, previniendo de este modo la liberación rápida inicial del fármaco y, al mismo tiempo, se le dotaba de efecto de liberación mantenida durante un tiempo prolongado. En el caso de este comprimido multicapa, para eliminar la inconveniencia del recubrimiento del comprimido recubierto, se introdujo una capa comprimida, aún más, para la formación de un comprimido por capas comprimido eran necesarios una instalación especial y el cálculo complicado del área de liberación.

En el documento USP N.º 6.083.532 se compensaba el comportamiento dependiente de pH de la solubilidad del fármaco usando una combinación de una sustancia dependiente de pH y un polímero independiente de pH como constituyente de la matriz central. Estos intentos de modificar la liberación se hicieron para que la liberación no estuviera influida por el estado fisiológico individual del paciente y se aplica como medio para maximizar la acción del fármaco. Estas preparaciones pueden aplicarse sólo a un grupo específico de fármacos con dependencia específica de pH y, como el líquido externo penetra de forma continua dentro de la matriz, esta reacciona sensiblemente con el pH del tubo digestivo por lo que es difícil prever una liberación del fármaco fija de forma continua.

En el documento USP N.º 4.610.870 se usaba una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa como sustancia gelificante y se introducía una capa de recubrimiento compuesta de materiales hidrófilos e hidrófobos sobre el comprimido central. En base a este intento, se diseñó una preparación para la liberación de clorhidrato de procaína mediante una cinética de orden cero durante 8 a 12 h.

En el documento USP N.º 6.068.859 se describe una preparación de liberación controlada de azitromicina donde, para controlar la liberación del fármaco dependiente del tiempo, el fármaco se dispersó e incluyó en la matriz central que comprende cuatro tipos de sustancia gelificante hidrocoloidal y la liberación del fármaco se inducía mediante la erosión de la matriz y, cuando era necesario, se introducía una capa de recubrimiento. Como otro procedimiento, se introdujo una mezcla de partículas recubiertas y partículas sin capas de recubrimiento en una única cápsula o

comprimido para permitir que el fármaco se liberase mediante un canal de liberación formado a través de las partículas no recubiertas. Estas preparaciones se probaron para lograr una continuidad completa combinando cada porción con características diferentes, como un sistema multiparticulado, aunque es necesario el control de cada parte y de la proporción de mezcla de las mismas, de modo que son necesarias grandes cantidades de tiempo y esfuerzo.

El documento WO 99/47128 se refiere a un comprimido o cápsula como sistema de administración de liberación mantenida bifásica donde las partículas que comprenden un fármaco hidrófilo y un polímero hidrófobo se dispersan en un polímero hidrófilo. Este sistema se aplica a fármacos con una hidrosolubilidad elevada, como el clorhidrato de metformina, lo que hace que aumente el tiempo de liberación y aumente el tiempo de tránsito en el tubo digestivo superior mediante la expansión de la preparación. Aunque la liberación mantenida se consigue de forma eficaz a través del control de la difusión del fármaco mediante la aplicación adecuada de la fase discontinua de la sustancia hidrófila e hidrófoba, esta depende aun del gradiente de concentración. Por tanto, muestra la desventaja del efecto de descarga total debido a una liberación rápida inicial y a la reducción dependiente del tiempo de la velocidad de liberación. De este modo, muestra un efecto de liberación mantenida durante aproximadamente 10 h en el caso de fármacos con elevada hidrosolubilidad, lo que todavía representa un perfil de liberación típico para un comprimido matriz y, por tanto, no es eficaz en términos de administración de fármaco a largo plazo durante más de 24 h y de control de la velocidad de liberación.

Las técnicas convencionales descritas anteriormente experimentaban la dificultad de liberación del fármaco a una velocidad constante durante un tiempo prolongado debido a problemas sustanciales, como la reducción dependiente del tiempo del área de liberación del fármaco y el aumento de la distancia de difusión. En el caso de una preparación basada en la presión osmótica, podía inducirse la liberación de orden cero, pero tenía el problema de un proceso de fabricación complicado y alto coste de fabricación.

En el documento WO00/76481 se describen composiciones farmacéuticas orales de liberación controlada que contienen un principio activo en gránulos de una matriz lipófila inerte disperso en una matriz hidrófila externa. En el documento WO93/00889 se describe un procedimiento para la preparación de composiciones con una velocidad de disolución reducida en el estómago y una velocidad de disolución mayor en el intestino. Esto se consigue mediante la incorporación de un polímero gastroresistente en las pastillas/gránulos.

La presente invención tiene el objeto de proporcionar una preparación oral de liberación controlada de fármacos con un límite de solubilidad minimizado para aplicar el fármaco y una estabilidad mejorada, que puede liberar el fármaco a una velocidad constante durante un tiempo largo sin las desventajas de un proceso de producción complicado y un elevado coste de producción de la preparación osmótica o problemas sustanciales, como la reducción dependiente del tiempo del área de liberación del fármaco y el aumento de la distancia de difusión.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere, como sistema de administración oral de fármacos novedoso para el control de liberación de fármacos, a una preparación para mantener la concentración del fármaco en la sangre a un determinado nivel durante un tiempo prolongado permitiendo que el fármaco se libere a velocidad constante a través del control por etapas de la liberación del fármaco hasta la administración de la preparación. Más específicamente, la presente invención se refiere a una preparación oral de liberación controlada caracterizada por una liberación por etapas de gránulos a partir de una matriz y del fármaco a partir de los gránulos, que comprende:

(1) gránulos que comprenden un fármaco y un material vehículo con un tamaño de 0,1-1 mm, dicho material vehículo es un material hidrófobo en el caso de un fármaco con una hidrosolubilidad de 1 mg/ml o más, mientras que es material hidrófilo en el caso de un fármaco con una hidrosolubilidad menor de 1 mg/ml.

(2) una matriz en la que están incluidos dichos gránulos, que comprende polímeros expansibles y erosionables y materiales reguladores de la expansión; y

(3) una capa modificadora de la liberación que comprende un polímero modificador de la liberación hidrófobo, un polímero modificador de la liberación hidrófilo, un polímero modificador de la liberación dependiente de pH o una mezcla de los mismos.

En general, la expresión "muy soluble" se aplica a aquello que tiene una hidrosolubilidad de 1 mg/ml o más y no tiene límite superior de solubilidad. La preparación de la presente invención puede aplicarse a cualquier fármaco cuya hidrosolubilidad es de 1 mg/ml o más, por consiguiente, también puede aplicarse a un fármaco con una hidrosolubilidad de aproximadamente 1 g/ml.

La preparación de la presente invención también se aplica a un fármaco con hidrosolubilidad menor de 1 mg/ml además de un fármaco "muy soluble" y sin límite inferior de solubilidad. La preparación de la presente invención puede aplicarse a cualquier fármaco cuya hidrosolubilidad es menor de 1 mg/ml y, por consiguiente, también puede aplicarse a un fármaco con una hidrosolubilidad de aproximadamente 0,1 ng/ml.

Para la preparación de la presente invención se prefiere que del 50 al 100% del fármaco esté presente en gránulos, y el resto se encuentre dentro de la matriz erosionable o expansible o en la capa modificadora de la liberación, o dentro de la matriz y de la capa modificadora de la liberación en forma directamente dispersa.

La preparación oral de matriz expansible recubierta para el control de la liberación del fármaco según la presente invención, consta de tres componentes: (1) gránulos que contienen un fármaco; (2) matriz expansible y erosionable donde se incluyen los gránulos que contiene el fármaco y (3) una capa de recubrimiento alrededor de la matriz. Considerando el mecanismo de liberación del fármaco, la capa de recubrimiento proporciona un lapso de tiempo inicial durante una determinada cantidad de tiempo. Este es para una preparación entérica o para la liberación en un

sitio específico del organismo. Adicionalmente, la capa de recubrimiento funciona inhibiendo el efecto de descarga total de liberación del fármaco y elevando la estabilidad del fármaco durante su almacenamiento. Cuando dicha preparación de liberación controlada se expone al líquido corporal, la capa de recubrimiento desaparece con la expansión de la matriz interna tras la cantidad de tiempo determinada, lo que induce a la expansión y erosión activas de la matriz. La expansión y erosión de la matriz lleva a la liberación controlada de los gránulos incluidos en la matriz y, entonces, el fármaco se libera de forma controlada a partir de los gránulos. En caso de un sistema de matriz expansible convencional, la liberación directa del fármaco de la matriz interna lleva a la tendencia de la disminución dependiente del tiempo de la velocidad de liberación del fármaco, mientras que en el caso del sistema según la presente invención, el fármaco dentro de los gránulos se libera directamente dentro de la matriz y, al mismo tiempo, los gránulos que contienen el fármaco se liberan de forma continua y el fármaco se libera de los gránulos, es decir, liberación controlada en varias etapas, por consiguiente, aumenta el área de liberación del fármaco con el tiempo debido a que los gránulos acumulados compensan la reducción de la velocidad de liberación según la reducción del área superficial de la misma matriz erosionable, lo que lleva finalmente a la liberación del fármaco a una velocidad constante.

La primera constitución de la preparación según la presente invención son gránulos que comprenden un fármaco y un material vehículo, en la que el tamaño de dichos gránulos es de 0,1-1mm, dicho material vehículo es un material hidrófobo en el caso de un fármaco con hidrosolubilidad de 1 mg/ml o más y es material hidrófilo en el caso de un fármaco con hidrosolubilidad menor de 1 mg/ml.

En la preparación de la presente invención, se prefiere que en el caso en que el fármaco tenga una hidrosolubilidad dentro del intervalo de 1 mg/ml a 100 mg/ml, los gránulos que contienen el fármaco se preparan mediante granulación húmeda y en el caso en que el fármaco tenga una hidrosolubilidad de 100 mg/ml o más, los gránulos que contienen el fármaco se preparan como tal mediante la dispersión del fármaco en materiales hidrófobos fundibles formando los gránulos.

Adicionalmente, cuando la hidrosolubilidad del fármaco es menor de 1 mg/ml, se prefiere preparar los gránulos que contiene el fármaco según un procedimiento de dispersión sólida.

En el caso de un fármaco con hidrosolubilidad de 1 mg/ml o más, se prefiere que dicho material hidrófobo que forma los gránulos sea al menos uno seleccionado entre el grupo compuesto por ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes de ácidos grasos, mono, di y triglicéridos de ácidos grasos, ceras, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado y similares. Entre los ejemplos de alcoholes de ácidos grasos se incluyen alcohol cetosteárico, alcohol estearílico, alcohol laurílico, alcohol miristílico y similares. Entre los ejemplos de ésteres de ácidos grasos se incluyen monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerol, monoglicérido acetilado, triestearina, tripalmitina, cera de éster cetílico, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO™) y similares. Entre los ejemplos de ceras se incluyen cera de abeja, cera de carnauba, cera glico, cera de ricino y similares.

En el caso de fármacos con hidrosolubilidad menor de 1 mg/ml, para la preparación de la presente invención, es preferible que dicho material vehículo hidrófilo formado por gránulos sea al menos uno seleccionado entre el grupo compuesto por polialquilenglicol y polímero hidrófilo de carboxivinilo. Como ejemplo específico, pueden enumerarse el polietilenglicol con un peso molecular de 1.000-6000, carbómero (Carbopol™), carboximetilcelulosa cálcica y carboximetilcelulosa sódica.

Los gránulos de la preparación según la presente invención pueden comprender además otros aditivos y excipientes. Como ejemplo, pueden enumerarse lactosa, almidón, manitol, sacarosa, glucosa, sorbitol, fosfato cálcico dibásico dihidratado, fosfato cálcico dibásico anhidro, celulosa microcristalina (Avicel™), gelatina, polivinilpirrolidona y sales. Los gránulos pueden contener al menos uno de los siguientes aditivos. Adicionalmente, los gránulos pueden contener, si en necesario, carboximetilcelulosa sódica entrecruzada o polivinilpirrolidona entrecruzada, que acelera la desintegración de los gránulos y, para corregir la dependencia de pH del fármaco, pueden contener ácido inorgánico y su base conjugada o ácido orgánico (como ácido cítrico y ácido tartárico) y su base conjugada. Los gránulos preparados como se describe anteriormente son la parte que finalmente controla la liberación y absorción del fármaco. En caso de fármacos hidrófilos, el control se consigue mediante la difusión a través de una sustancia hidrófoba que forma los gránulos, mientras que en fármacos hidrófobos, la sustancia hidrófila que forma los gránulos, el entorno de hidratación establecido alrededor de los gránulos y el aumento del área superficial mejoran la humectabilidad del fármaco aumentando la hidrosolubilidad de la misma.

La constitución segunda de la preparación según la presente invención es la matriz que tiene dichos gránulos incluidos en la misma, que comprende polímero(s) expansible(s) y erosionable(s) y material(es) que regula(n) la expansibilidad.

Como el polímero expansible y erosionable que forma la matriz, para la formación de la matriz hidrogel, puede usarse al menos un compuesto seleccionado entre el grupo formado por hidroxialquilcelulosa, hidroxipropilalquilcelulosa, óxido de polialquileno, alginato sódico, povidona, alcohol polivinílico y carboximetilcelulosa sódica. En particular, se prefiere el uno de al menos uno seleccionado entre el grupo compuesto por hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, alginato sódico, povidona, alcohol polivinílico y carboximetilcelulosa sódica.

Además, la matriz puede adicionalmente incluir un adyuvante para la formación de la matriz expansible y erosionable, y puede usarse al menos uno seleccionado entre el grupo compuesto por carboximetilcelulosa sódica entrecruzada o polivinilpirrolidona entrecruzada, lactosa, almidón, manitol, sacarosa, glucosa, sorbitol, fosfato cálcico dibásico dihidratado, fosfato cálcico dibásico anhidro, celulosa microcristalina (Avicel™), gelatina, polivinilpirrolidona,

estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato sódico, talco, benzoato sódico, ácido bórico y sílice coloidal. También, la matriz puede contener una porción de fármaco contenida en gránulos.

El material regulador de la expansión entre dichos componentes de la matriz se usa para controlar el grado y la velocidad de expansión del polímero y, como material regulador de la expansión puede usarse carboximetilcelulosa sódica entrecruzada o polivinilpirrolidona entrecruzada, o una mezcla de ambas. Se prefiere usar el material regulador de la expansión en un contenido del 1 al 10% en peso con respecto al peso total de la matriz. El polímero expansible y erosionable que forma la matriz central proporciona, mediante su expansión, la hidratación del entorno alrededor de los gránulos dispersos dentro de la matriz. En particular, tiene la función de elevar la solubilidad del fármaco en el caso de gránulos que comprenden fármaco hidrófobo. Adicionalmente, cumple su función, derivada del control de la liberación del fármaco, controlando la regulación de los gránulos desde la superficie mediante erosión.

La tercera constitución de la preparación según la presente invención es la capa modificadora de la liberación, y comprende al menos un compuesto seleccionado entre el grupo formado por un polímero modificador de la liberación hidrófobo, un polímero modificador de la liberación hidrófilo y un polímero modificador de la liberación dependiente de pH.

En dicha capa modificadora de la liberación, el término "modificadora" significa que la liberación del fármaco a partir de la preparación se controla de nuevo mediante esta capa, es decir, la capa modificadora de la liberación.

Entre los polímeros modificadores de la liberación hidrófobos como materiales adecuados para la formación de la capa de recubrimiento se incluyen etilcelulosa, goma laca shellac y copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit RSTM o Eudragit RLTM) y puede usarse al menos uno de ellos.

Como material adecuado para formar la capa de recubrimiento, el polímero modificador de la liberación hidrófilo puede seleccionarse entre el grupo compuesto por hidroxialquilcelulosa e hidroxipropilalquilcelulosa y puede usarse al menos uno de ellos y, preferiblemente, seleccionarse entre el grupo compuesto por hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxipentilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropilpentilcelulosa.

Como material adecuado para la formación de la capa de recubrimiento, el polímero modificador de la liberación dependiente de pH incluye generalmente el uso de un polímero entérico. Específicamente, es posible enumerar los siguientes: ftalato de hidroxialquilcelulosa, ftalato de hidroxialquilmetilcelulosa, ftalato de acetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa sódico, ftalato de éster de celulosa, ftalato de éter de celulosa y copolímero aniónico de ácido metacrílico y metacrilato de metilo o etilo. Puede usarse al menos uno seleccionado entre el grupo compuesto por ellos. Como ejemplos de copolímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo o etilo, pueden enumerarse Eudragit L y S.

Dicha capa modificadora de la liberación puede incluir además un agente plastificante y, por ejemplo, puede seleccionarse entre el grupo compuesto por aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, ácido graso, triglicéridos y glicéridos sustituidos, polietilenglicol de peso molecular dentro del intervalo de 300 a 50.000 y sus derivados. Esta capa modificadora de la liberación, es decir, la capa de recubrimiento, tiene una función principal de control de la liberación del fármaco y funciona modificando la velocidad de liberación de orden cero del núcleo matriz. El uso de recubrimiento de polímero dependiente de pH o hidrófobo permite un sistema orientado hacia el objetivo. Para la capa de recubrimiento, los polímeros hidrófobo, hidrófilo y dependiente de pH se usan de forma individual o en una combinación de los mismos. La solución de recubrimiento incluye un agente plastificante en una proporción del 5 al 50% en peso de la sustancia de recubrimiento.

Se prefiere que dicha capa modificadora de la liberación represente del 1 al 20% en peso con respecto al peso total de la matriz. Para la preparación de la solución de recubrimiento, se utiliza agua o un solvente orgánico y como solvente orgánico adecuado puede usarse metanol, etanol, isopropanol, acetona, cloroformo, diclorometano y una mezcla de los mismos.

El sistema oral de liberación controlada de fármacos de la presente invención comprende gránulos que contienen una cantidad eficaz del fármaco, una matriz polimérica expansible y erosionable en la que los gránulos están incluidos y una capa de recubrimiento que rodea a la matriz central compuesta de los gránulos y la matriz. Es preferible que los gránulos que contienen el fármaco alcance del 50 al 80% en peso con respecto al peso total de la preparación.

En la preparación según la presente invención, los ejemplos del fármaco aplicable son los siguientes:

agentes terapéuticos para la aconuresis seleccionados entre oxibutinina y tolterodina;

bloqueantes de canales de calcio seleccionados entre nifedipina, verapamilo, isradipina, nilvadipina, flunarizina, nimodipina, diltiazem, nifedipina, nisoldipina, felodipina, amlodipina, cinarizina y pendilina;

antagonistas beta-adrenérgicos seleccionados entre propanolol y metoprolol;

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina seleccionados entre captopril, enalapril, ramipril, fosinopril, altiopril, benazeprilo, libenzapril, alaceprilo, citazapril, cilazaprilato, perindopril, zofedopril, lisinopril, imidapril, espirapril, rentiapril, delapril, alindapril, indalapril y quinalapril;

agentes antiinflamatorios no esteroideos seleccionados entre ceterolac, cetoprofeno, benoxaprofeno, caprofeno, flubiprofeno, fenoprofeno, suprofeno, fenbufeno, ibuprofeno, indoprofeno, naproxeno, miroprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, piroprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ahniprofeno, ácido buclocico, alclofenac, acematacina, aspirina, indometacina, ibufenac, isoxepac, profenac, fentiazac, clidanac, ixpinac, sulindac, toltemina, zomepirac, zindometacina, tenclofenac, tiopinac, ácido mefenamico, ácido flufenamico, ácido niflumico, ácido meclofenámico, ácido tolfenámico, diflufenisal, isoxicam y sudoxicam;

agentes terapéuticos para trastornos respiratorios seleccionados entre teofilina, salbutamol, aminofilina, dextrometorfán y pseudoefedrina;

analgésicos seleccionados entre tramadol, acetaminofeno, morfina, hidromorfona, oxicodona y propoxifeno;

5 fármacos psiconeuronales seleccionados entre fluoxetina, paroxetina, buspirona, bupropión, carmabacepina, carvidopa, levodopa, metilfenidato, trazodona, ácido valprórico, amitriptilina, carbamacepina, ergoloide, haloperidol y lorezepam;

antibióticos seleccionados entre azitromicina dihidratada, antibióticos cefa, claritromicina, doxiciclina y nitrofurantonina;

agente antihiperlipidémico seleccionado entre bezafibrato, fenofibrato, etofibrato y lovastatina;

10 agente antidiabético seleccionado entre gliburida, glipizida y metformina;

y ciclobenzaprina, favotidina, nizatidina, propafenona, clonazepam, hiosciamina, difenhidramina, olistat y doxazosina.

Es preferible que los gránulos se preparen mediante granulación húmeda, en el caso de un fármaco hidrosoluble.

15 Por ejemplo, se mezclan y combinan un fármaco, una sustancia formadora de gránulos como se describe anteriormente, y al menos una clase de aditivos mediante la adición de una solución aglutinante que comprende un polímero hidrófilo y agua o un solvente orgánico, como etanol anhídrido desnaturalizado, como líquido de granulación. Se añade líquido de granulación hasta que se forma la mezcla húmeda y, a continuación, la mezcla húmeda se pasa a través de un tamiz de malla de 6-18. Esta se seca en una estufa entre 24 y 60°C durante 12 a 24 h. Los gránulos secos se seleccionan con un tamiz de malla de 10-24.

20 En el caso de un fármaco que tiene una hidrosolubilidad de 50 mg/ml o más, para un retraso de la liberación eficaz, las partículas del fármaco pueden estar recubiertas con una sustancia hidrófoba mediante granulación por fusión. A una temperatura de al menos el punto de fusión del componente del sistema de administración, el fármaco y otros aditivos se mezclan, dispersan y enfrían lentamente para obtener un cuerpo sólido del sistema de administración y se obtienen gránulos mediante pulverización y selección.

25 En el caso de un fármaco hidrófobo, se prefiere que el fármaco, el componente granular descrito anteriormente y al menos un aditivo se mezclan y se funden al punto de fusión del componente granular para obtener la dispersión sólida. Por ejemplo, se añaden aditivos formadores de gránulos a la dispersión sólida formada hasta que se forman los gránulos. Los gránulos se seleccionan a través del tamiz de malla de 6-18 y, a continuación, se secan en una estufa entre 24 y 60°C durante 12 a 24 h. Los gránulos secos se seleccionan con un tamiz de malla de 10-24. Los gránulos preparados como se describe anteriormente se mezclan con el polímero expansible y erosionable y al menos una matriz formadora de aditivo. Se añade a la mezcla un lubricante y la mezcla final se prepara como un comprimido de matriz central sin capa de recubrimiento. La capa de recubrimiento se forma usando un polímero hidrófobo, un polímero hidrófilo y una sustancia entérica o dependiente de pH, individualmente o como una mezcla. Al menos un polímero para la formación de la capa de recubrimiento y el agente plastificante se fabrica en una forma dispersa en agua o solvente orgánica y, a continuación, la solución de dispersión se aplica sobre la matriz central preparada como anteriormente. El comprimido recubierto se seca finalmente en una estufa entre 40 y 50°C. Puede realizarse un recubrimiento de sellado para añadir estabilidad y color a la preparación. Para permitir que la concentración del fármaco alcance rápidamente el nivel en sangre eficaz, la capa de recubrimiento puede contener directamente del 1 al 20% del fármaco.

40 La liberación del fármaco a través del sistema de liberación controlada en varias etapas de la presente invención se controla mediante tres pasos.

En el primer paso, la capa de recubrimiento, es decir, la capa modificadora de la liberación, muestra un efecto retardante de la liberación intencionada durante una determinada cantidad de tiempo. En el caso de una capa de recubrimiento compuesta sólo por un polímero hidrófilo, el perfil de liberación general no se ve influido y se mantiene el patrón de liberación de la matriz central en sí, lo que lleva al mantenimiento de un perfil de liberación de orden cero durante periodos de 8 a 24 h o más. En el caso de que se use un polímero hidrófilo o entérico junto con el polímero hidrófobo, después de que se mantenga el retraso de la liberación durante un determinado periodo de tiempo, el líquido externo penetra a través de los poros formados por la disolución del polímero hidrófilo o entérico y el agente plastificante hidrófilo, y el líquido que ha penetrado empieza a expandir la matriz central. La presión de la expansión sobre la matriz central causa la desaparición de la capa de recubrimiento y hace que se produzca una liberación del fármaco de orden cero. Cuando se recubre con polímero entérico, no se produce liberación por debajo de pH 4,0, entonces a pH 4,0 o más, se inicia la liberación con la pérdida de la capa de recubrimiento.

50 En el segundo paso, se produce la expansión activa de la matriz central hasta la desintegración y disolución de la capa de recubrimiento y se lleva al establecimiento de la hidratación del entorno alrededor de los gránulos incluidos en la matriz. Cuando se inicia la erosión del componente de la matriz desde la superficie de la matriz expandida, los gránulos se liberan con una velocidad constante.

Para las preparaciones de la presente invención se prefiere que, mediante la erosión de la superficie de la matriz, del 0 al 20% del total de los gránulos se libera durante 0 a 4 h, del 0 al 50% se libera durante 0 a 8 h, del 0 al 70% se libera durante 0 a 16 h y del 0 al 100% se libera durante 0 a 24 h.

60 Finalmente, en el tercer paso el fármaco se libera por difusión a través de los poros formados en los gránulos y mediante la diferencia de presión osmótica frente al líquido externo.

El patrón de liberación del fármaco de la matriz central en sí mantiene la liberación de orden cero, y la introducción de la capa de recubrimiento induce el retraso por una determinada cantidad de tiempo llevando a la aparición intencionada del patrón bifásico de liberación de orden cero. La velocidad de liberación puede controlarse de varias

formas mediante la relación del componente granular que forma el sistema y la cantidad de gránulos, cantidad de polímero expansible y la relación de la matriz expansible con respecto a los gránulos, y la relación y cantidad de polímero hidrófobo, hidrófilo o entérico que forma la capa de recubrimiento.

5 El sistema preparado según la presente invención es un sistema oral de liberación controlada en varias etapas y adecuado para el diseño del sistema de liberación oral de fármacos que se toma una o dos veces al día, el cual presenta una liberación controlada durante un tiempo largo y sobre una diana específica para el fin terapéutico del fármaco. El fármaco se libera de los gránulos que se liberan de la matriz por expansión y erosión y la acumulación de los gránulos liberados permiten que el área superficial para la liberación del fármaco se mantenga a nivel constante. Por tanto, esto compensa la disminución de la velocidad de liberación del fármaco según la reducción del área superficial mediante erosión de la matriz, llevando a una liberación prolongada del fármaco a velocidad constante. Manteniendo la velocidad de liberación de orden cero se permite que el nivel de fármaco en sangre se mantenga a nivel estable durante mucho tiempo.

Mejor modo de realización de la invención

15 Los ejemplos dados a continuación son sólo para explicar la presente invención y, en cualquier caso, no deben contemplarse como limitación del alcance de la presente invención y a la vista de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones de la patente, los ejemplos y sus equivalentes son obvios para los expertos en la materia.

20 Ejemplos 1-5. Preparaciones de comprimido matriz central que contienen oxibutinina

Se mezclaron oxibutinina, behenato de glicerilo, solubilizante, aglutinante, agente regulador de la liberación y diluyentes inertes durante 10 min en estado seco. Tras añadir agua, la mezcla se granuló durante 5 min. Los gránulos formados de este modo se seleccionaron a través de un tamiz de malla de 18 y se secaron en una estufa entre 24 y 40°C durante 12 a 24 h. Los gránulos secos se seleccionaron con un tamiz de malla de 20. A los gránulos seleccionados se les añadió hidroxipropilmetilcelulosa, aglutinantes, agentes reguladores de la expansión y diluyentes y, continuación, se mezclaron durante 10 min. Finalmente, se les añadió lubricante y, a continuación, se mezclaron durante 5 min. La mezcla se comprimió para preparar los comprimidos. En la Tabla 1 a continuación se presentan los componentes del comprimido matriz central.

Tabla 1. Composiciones del comprimido matriz central que contienen oxibutinina

Componente (mg)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Clorhidrato de oxibutinina	5	5	5	5	5
Behenato de glicerilo	10	10	20	15	15
Fosfato cálcico dibásico dihidratado	35,9	45,9	55,9	56,85	28,425
Lactosa	-	-	-	-	28,425
Cloruro sódico	-	-	-	17,63	17,63
Dodecil sulfato sódico	0,1	0,1	0,1	0,15	0,15
Povidona	6	6	6	9	9
Carboximetilcelulosa sódica entrecruzada	-	-	-	-	15
Hidroxipropilmetilcelulosa	40	30	20	45	30
Estearato de magnesio	3	3	3	1,5	1,5
Total	100	100	100	150	150

30 Ejemplo experimental 1. Prueba de disolución de las preparaciones de los ejemplos 1-5

El perfil de liberación del comprimido matriz central preparado en dichos ejemplos 1-5 se determinó mediante el

procedimiento de prueba de disolución de la USP en condiciones de líquido intestinal simulado (líquido II, pH 6,8), con paletas de tipo II y 50 rpm/900 ml y se determinó el nivel de disolución según el tiempo. El resultado se representó como porcentaje de disolución en función del tiempo en la Tabla 2.

5

Tabla 2. Porcentaje de disolución (%)

Tiempo (h)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	11,03	14,47	10,51	4,78	15,27
2	10,74	18,56	15,51	10,29	32,75
3	13,53	20,30	14,81	16,01	41,93
4	14,18	25,22	20,77	20,00	48,53
6	17,07	31,54	28,14	30,65	58,80
8	24,04	40,52	37,91	38,86	62,73
10	29,81	48,68	45,35	46,23	68,64
12	36,70	58,42	43,76	53,48	72,06
24	68,74	84,54	72,98	91,73	93,01

En función del resultado de la prueba de disolución para la preparación de liberación controlada de la presente invención obtenidos en los ejemplos 1-5, se confirmó que podían obtenerse diversos patrones de liberación controlada de oxibutinina mediante el comprimido matriz central en sí, y la velocidad de liberación podía controlando regulando el contenido de polímero expansible y erosionable y de behenato de glicerilo. El ejemplo 4 representa un patrón de liberación de orden cero durante 24 h y el ejemplo 5 muestra que el patrón de liberación puede verse afectado por el contenido de material regulador de la expansión que contiene la matriz.

10

Ejemplos 6 y 7. Preparaciones de comprimido matriz central que contienen oxibutinina

Se mezclaron oxibutinina, behenato de glicerilo, solubilizante, aglutinante, agente regulador de la liberación y diluyentes inertes durante 10 min en estado seco. Tras añadir agua, la mezcla se granuló durante 5 min. Los gránulos formados de este modo se seleccionaron a través de un tamiz de malla de 18 y se secaron en una estufa entre 24 y 40°C durante 12 a 24 h. Los gránulos secos se seleccionaron con un tamiz de malla de 20. A los gránulos seleccionados se les añadió óxido de polietileno, aglutinantes, agentes reguladores de la expansión y diluyentes y, a continuación, se mezclaron durante 10 min. Finalmente, se les añadió lubricante y, a continuación, se mezclaron durante 5 min. La mezcla se comprimió para preparar los comprimidos. En la Tabla 3 a continuación se presentan los componentes del comprimido matriz central.

15

20

Tabla 3. Composiciones del comprimido matriz central que contienen oxibutinina

Componente (mg)	Ejemplo 6	Ejemplo 7
Clorhidrato de oxibutinina	5	5
Aceite de ricino hidrogenado	5	15
Fosfato cálcico dibásico dihidratado	65	55
Cloruro sódico	17,85	17,85
Dodecil sulfato sódico	0,15	0,15
Povidona	9	9
Óxido de polietileno	45	45
Estearato de magnesio	3	3
Total	150	150

Ejemplo experimental 2. Prueba de disolución de las preparaciones de los ejemplos 6 y 7

Los perfiles de liberación de los comprimidos matriz central preparados en dichos ejemplos 6 y 7 se determinaron mediante el aparato de prueba de disolución de la USP en condiciones de líquido intestinal simulado (líquido II, pH

25

6,8), con paletas de tipo II y 50 rpm/900 ml y se determinó el nivel de disolución según el tiempo. El resultado se representó como porcentaje de disolución en función del tiempo en la Tabla 4.

Tabla 4. Porcentaje de disolución (%)

Tiempo (h)	Ejemplo 6	Ejemplo 7
0	0,00	0,00
1	5,57	3,11
2	10,26	4,98
3	10,75	6,44
4	15,67	8,75
6	24,20	14,86
8	60,99	49,38
18	67,38	59,29
20	67,72	62,02
24	71,30	66,0

5 Ejemplos 8-10. Recubrimiento del comprimido matriz central que contiene oxibutinina

El comprimido matriz central preparado en dicho ejemplo 2 se recubrió con una mezcla de polímero modificador de la liberación hidrófilo y polímero modificador de la liberación hidrófobo, es decir, hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa. La solución de recubrimiento se preparó según la composición dada en la Tabla 5. El recubrimiento por pulverización se realizó en una bandeja revestidora y, a continuación, los productos se secaron en una estufa entre 40 y 50°C durante 12 a 24 h.

10

Tabla 5. Solución de recubrimiento.

Componentes (%)	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,4	4,8	4,2
Etilcelulosa	0,6	1,2	1,8
Aceite de ricino	0,7	0,7	0,7
Etanol	46,7	46,7	46,7
Cloruro de metileno	46,7	46,7	46,7
% de recubrimiento*	3	3	3
*El grado de recubrimiento con respecto al peso del comprimido matriz central sin recubrir se representa como %.			

Ejemplo experimental 3. Prueba de disolución de las preparaciones de los ejemplos 8-10

Los perfiles de liberación de los comprimidos matriz central recubiertos preparados en dichos ejemplos 8 a 10 se determinaron mediante un aparato de prueba de disolución de la USP en condiciones de solución a pH 4,0, con paletas de tipo II y 50 rpm/900 ml y se determinó el nivel de disolución dependiente del tiempo. El resultado se representó como porcentaje de disolución en función del tiempo en la Tabla 6.

15

Tabla 6. Porcentaje de disolución (%)

Tiempo (h)	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10
0	0,00	0,00	0,00
1	6,16	6,07	3,74
2	11,53	10,67	7,07
3	17,28	16,01	10,59
4	24,66	19,82	13,69
6	34,47	27,63	20,04
8	45,13	34,60	27,23
10	54,51	41,98	31,46
12	63,67	50,11	37,56
24	100,72	85,25	69,06

Los resultados de la prueba de disolución para la matriz central recubierta de los ejemplos 8 a 10 muestran que la velocidad de liberación del fármaco de la matriz central que muestra un patrón de liberación de orden cero puede regularse mediante el contenido relativo de sustancia modificadora de la liberación hidrófoba que contiene la capa de recubrimiento.

Ejemplos 11 y 12. Recubrimiento del comprimido con matriz central que contiene oxibutinina

Los comprimidos matriz central preparados mediante dichos ejemplos 4 y 5 se recubrieron con una mezcla de polímero modificador de la liberación hidrófobo y sustancia formadora de poros, es decir, etilcelulosa y polietilenglicol (PM 300). La solución de recubrimiento se preparó según la composición dada en la Tabla 7. El recubrimiento por pulverización se realizó en una bandeja revestidora y, a continuación, los productos se secaron en una estufa entre 40 y 50°C durante 12 a 24 h.

Tabla 7. Composición de la solución de recubrimiento

Componentes (%)	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Etilcelulosa	7,0	7,0
Polietilenglicol (PM 300)	2,8	2,8
Etanol	90,2	90,2
% de recubrimiento	1,0	1,0

*El grado de recubrimiento con respecto al peso del comprimido con matriz central sin recubrir se representa como %.

Ejemplo experimental 4. Prueba de disolución de las preparaciones de los ejemplos 11 y 12

Los perfiles de liberación del comprimido matriz principal recubierto preparado en dichos ejemplos 11 y 12 se determinaron mediante el aparato de prueba de disolución de la USP en condiciones de líquido intestinal simulado (líquido II, pH 6,8), con paletas de tipo II y 50 rpm/900 ml y se determinó el nivel de disolución dependiente del tiempo. El resultado se representó como porcentaje de disolución en función del tiempo en la Tabla 8.

Tabla 8. Porcentaje de disolución (%)

Tiempo (h)	Ejemplo 11	Ejemplo 12
0	0,00	0,00
1	0,00	4,67
2	1,68	17,61
3	3,45	19,41
4	5,89	27,70

6	10,55	34,38
18	35,79	64,76
20	41,92	72,18
22	49,87	79,45
24	55,24	99,32

El resultado de la prueba de disolución para la matriz central recubierta de los ejemplos 11 y 12 muestra que el espesor del recubrimiento y el contenido de polímero modificador de la liberación hidrófilo, es decir, el material formador de poros, pueden modificar la velocidad de liberación del fármaco de la matriz central que muestra un patrón de liberación de orden cero.

5

Ejemplos 13-15. Comprimido matriz central recubierto que contiene oxibutinina

El proceso de preparación del núcleo matriz es el mismo que para los ejemplos 1-5. En el ejemplo 13 se incluye dentro de los gránulos ácido cítrico, sustancia para regular el pH alrededor de los gránulos, en lugar de cloruro sódico e incluye material regulador de la expansión para controlar la presión de expansión y la velocidad de expansión de la matriz. En el caso de los ejemplos 14 y 15, el material regulador de la expansión está tanto en los gránulos como en la matriz. Como sustancia de recubrimiento se usó goma laca shellac y las composiciones de la solución de recubrimiento y de la matriz central se presentan en la Tabla 9 a continuación.

10

Tabla 9. Composiciones del comprimido matriz central que contienen oxibutinina y de la solución de recubrimiento

	Componente (mg)	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
Matriz central	Clorhidrato de oxibutinina	5	5	5
	Behenato de glicerilo	15	15	15
	Fosfato cálcico dibásico dihidratado	28,425	28,425	28,425
	Lactosa	31,925	41,925	41,925
	Cloruro sódico	-	17,35	17,35
	Ácido cítrico	17,5	-	-
	Dodecil sulfato sódico	0,15	0,15	0,15
	Povidona	9	9	9
	Carboximetilcelulosa sódica entrecruzada	1,5	1,65	1,65
	Hidroxipropilcelulosa	30	30	30
	Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5
	Humedad*	c.s.	c.s.	c.s.
	Total	150	150	150
Solución de recubrimiento	Goma laca shellac (OPACLOSGS-2-0401)	50%	50%	50%
	Etanol	50%	50%	50%
	% de recubrimiento ⁺	5	1	5

* Retirada durante el proceso de tratamiento
+ El grado de recubrimiento con respecto al peso del comprimido con matriz central sin recubrir se representa como %

15

Ejemplo experimental 5. Prueba de disolución de las preparaciones de los ejemplos 13 y 14

Los perfiles de liberación de los comprimidos matriz principal recubiertos preparados en dichos ejemplos 13 y 14 se

determinaron mediante el aparato de prueba de disolución de la USP en condiciones de líquido intestinal simulado (líquido II, pH 6,8), con paletas de tipo II y 50 rpm/900 ml y se determinó el nivel de disolución dependiente del tiempo. El resultado se representó como porcentaje de disolución en función del tiempo en la Tabla 10.

Tabla 10. Porcentaje de disolución (%)

Tiempo (h)	Ejemplo 13	Ejemplo 14
0	0,00	0,00
1	1,20	3,96
2	3,28	9,72
3	22,85	24,45
4	30,15	32,45
6	43,64	40,94
19	79,36	86,58
20	81,34	90,45
22	84,22	93,63
24	87,00	98,03

5 El resultado de la prueba de disolución para los comprimidos matriz central recubiertos de los ejemplos 13 y 14 muestra que consiguiendo un efecto de liberación retardada durante una determinada cantidad de tiempo controlando el grosor del recubrimiento de goma laca shellac se llega a un patrón de liberación bifásico. El retraso de la liberación y la liberación rápida del fármaco tras el periodo pueden ser inducidos regulando el contenido de material regulador de la expansión contenido en la matriz central.

10

Ejemplo experimental 6. Prueba de disolución de las preparaciones de los ejemplos 13-15

15 Los perfiles de liberación de los comprimidos matriz central recubiertos preparados en dichos ejemplos 13 a 15 se determinaron mediante el procedimiento de prueba de disolución de la USP (paletas de tipo II, 50 rpm/900 ml). Según el procedimiento GI simulado (procedimiento gastrointestinal), la prueba se realizó en líquido estomacal simulado (líquido I, pH 1,2) durante 2 h y, a continuación, con líquido intestinal simulado (líquido II, pH 6,8), se determinó el nivel de disolución dependiente del tiempo durante 24 h. El resultado se representó como porcentaje de disolución en función del tiempo en la Tabla 11.

Tabla 11. Porcentaje de disolución (%)

Tiempo (h)	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
0	0,00	0,00	0,00
0,5	1,97	10,29	4,78
1	7,02	24,50	10,03
1,5	15,34	33,90	20,96
2	20,54	44,03	28,13
3	28,87	51,67	41,58
4	35,30	55,25	40,00
6	46,86	62,19	47,18
18	73,23	89,89	85,36
20	76,85	92,43	85,02
22	81,44	94,67	86,37
24	83,50	96,41	91,26

20

Ejemplos 16-18. Comprimido matriz central recubierto que contiene oxibutinina

5 El proceso de preparación del núcleo matriz es el mismo que para los ejemplos 1-5. En el ejemplo 16 se incluye material regulador de expansión en los gránulos y en la matriz para controlar el proceso de expansión y la velocidad de expansión de la matriz. En el caso de los ejemplos 17 y 18 se aumentó o redujo, respectivamente, el contenido de polímero expansible y erosionable dentro de la matriz. Como sustancia de recubrimiento, se usó una mezcla en proporción 1:1 de polímero entérico, es decir, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y goma laca shellac. Las composiciones de la solución de recubrimiento y de la matriz central se representan en la Tabla 12.

Tabla 12. Composiciones del comprimido matriz central que contienen oxibutinina y de la solución de recubrimiento

	Componente (mg)	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18
Matriz central	Clorhidrato de oxibutinina	5	5	5
	Behenato de glicerilo	15	15	15
	Fosfato cálcico dibásico dihidratado	28,425	28,425	28,425
	Lactosa	41,925	41,925	26,925
	Cloruro sódico	17,35	17,35	17,35
	Ácido cítrico	-	-	-
	Dodecil sulfato sódico	0,15	0,15	0,15
	Povidona	9	16,5	9
	Carboximetilcelulosa sódica entrecruzada	1,65	1,65	1,65 1,03
	Hidroxipropilmetilcelulosa	30,	22,5	45
	Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5
	Humedad*	c.s.	c.s.	c.s
	Total	150 mg	150 mg	150 mg
Solución de recubrimiento	Goma laca shellac (OPAGLOS GS-2-0401)	2,68%	2,68%	2,68%
	Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa	2,68%	2,68%	2,68%
	Cloruro de metileno	48,66%	48,66%	48,66%
	Etanol	45,99%	45,99%	45,99%
	% de recubrimiento ⁺	4	4	4

* Retirada durante el proceso de tratamiento
+ El grado de recubrimiento con respecto al peso del comprimido con matriz central sin recubrir se representa como %

Ejemplo experimental 7. Prueba de disolución de las preparaciones de los ejemplos 16-18

10 Los perfiles de liberación de los comprimidos matriz central recubiertos preparados en dichos ejemplos 16 a 18 se determinaron mediante el procedimiento de prueba de disolución de la USP (paletas de tipo II, 50 rpm/900 ml) y según el procedimiento GI simulado (procedimiento gastrointestinal). La prueba se realizó en líquido estomacal simulado (líquido I, pH 1,2) durante 2 h y, a continuación, con líquido intestinal simulado (líquido II, pH 6,8), se determinó el nivel de disolución dependiente del tiempo durante 24 h. El resultado se representó como porcentaje de disolución en función del tiempo en la Tabla 13.

15

Tabla 13. Porcentaje de disolución (%)

Tiempo (h)	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18
0	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00
1,5	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00
3	5,01	0,00	0,00
4	8,55	2,29	3,31
6	18,51	14,52	11,09
8	28,50	32,33	19,86
18	73,27	77,65	51,32
20	75,66	82,15	55,05
22	78,63	81,52	55,15
24	81,87	83,72	58,58

El resultado de la prueba de disolución para la matriz central recubierta de los ejemplos 14 a 16 representa que la liberación del fármaco dependiente de pH podría corregirse introduciendo una sustancia dependiente de pH en la capa de recubrimiento y que la liberación del fármaco se inhibía durante la estancia en el estómago de 2 a 3 h y, por tanto, mostraban un patrón de liberación de orden cero hasta las 24 h.

Ejemplo 19. Comprimido matriz central recubierto que contiene cetorolac

Se mezclaron trometamina de cetorolac, behenato de glicerilo, solubilizante, aglutinante, agente regulador de la liberación y diluyentes inertes durante 10 min en estado seco. Tras añadir agua, la mezcla se granuló durante 5 min.

Los gránulos formados de este modo se seleccionaron a través de un tamiz de malla de 18 y se secaron en una estufa entre 24 y 40°C durante 12 a 24 h. Los gránulos secos se seleccionaron con un tamiz de malla de 20. A los gránulos seleccionados se les añadió hidroxipropilmetilcelulosa, aglutinantes, agentes reguladores de la expansión y diluyentes y, a continuación, se mezclaron durante 10 min. Finalmente, se les añadió lubricante y, a continuación, se mezclaron durante 5 min. La mezcla se comprimió para preparar los comprimidos. De este modo, los comprimidos matriz central preparados se recubrieron por pulverización en una bandeja revestidora y se secaron en una estufa entre 40 y 50°C durante 12 a 24 h. En la tabla 14 a continuación se presentan los ingredientes del comprimido con matriz central y de la composición de la solución de recubrimiento.

Tabla 14. Composiciones del comprimido matriz central y de la solución de recubrimiento

	Componente (mg)	Ejemplo 19
Matriz principal	Trometamina de cetorolac	10
	Behenato de glicerilo	30
	Fosfato cálcico dibásico dihidratado	39,35
	Cloruro sódico	15
	Dodecil sulfato sódico	0,15
	Povidona	9
	Hidroxipropilmetilcelulosa	45
	Estearato de magnesio	1,5
	Humedad*	c.s.
	Total	150

Solución de recubrimiento	Hidroxipropilmetilcelulosa	9,6%
	Celulosa de etilo	2,4%
	Cloruro de metileno	93,4%
	Etanol	93,4%
	Aceite de ricino	1,2%
	% de recubrimiento ⁺	10

* Retirada durante el proceso de tratamiento
+ El grado de recubrimiento con respecto al peso del comprimido con matriz central sin recubrir se representa como %

Ejemplo experimental 8. Prueba de disolución de las preparaciones del ejemplo 19

El perfil de liberación del comprimido matriz principal recubierto preparado en dicho ejemplo 17 se determinó mediante el procedimiento de prueba de disolución de la USP en condiciones de líquido intestinal simulado (líquido II, pH 6,8), con paletas de tipo II y 50 rpm/900 ml y se determinó el nivel de disolución dependiente del tiempo. El resultado se representó como porcentaje de disolución en función del tiempo en la Tabla 15.

Tabla 15. Porcentaje de disolución (%)

Tiempo (h)	Ejemplo 19
0	0,00
1	20,61
2	33,43
3	44,80
4	54,33
6	70,26
8	83,40
12	96,17

El cetorolac se liberaba a partir de los comprimidos matriz central recubiertos del ejemplo 19 a una velocidad constante durante un máximo de 12 h y la velocidad de liberación podría regularse mediante el contenido de material de expansión en la matriz y mediante el grosor del recubrimiento.

Ejemplo 20. Comprimido matriz central recubierto que contiene maleato de enalapril

La composición terapéutica que contiene maleato de enalapril según la presente invención se prepara como sigue. Primero se mezclaron maleato de enalapril, behenato de glicerilo, solubilizante, aglutinante, agente regulador de la liberación y diluyentes inertes durante 10 min en estado seco. Tras añadir agua, la mezcla se granuló durante 5 min. Los gránulos formados de este modo se seleccionaron a través de un tamiz de malla de 18 y se secaron en una estufa entre 24 y 40°C durante 12 a 24 h. Los gránulos secos se seleccionaron con un tamiz de malla de 20. A los gránulos seleccionados se les añadió hidroxipropilmetilcelulosa, aglutinantes, agentes reguladores de la expansión y diluyentes y, a continuación, se mezclaron durante 10 min. Finalmente, se les añadió estearato de magnesio y, a continuación, se mezclaron durante 5 min. La mezcla se comprimó para preparar los comprimidos. Por tanto, los comprimidos de matriz central preparados se recubrieron por pulverización en una bandeja revestidora y se secaron en una estufa entre 40 y 50°C durante 12 a 24 h. En la Tabla 16 a continuación se presentan los componentes del comprimido matriz central y de la composición de la solución de recubrimiento.

Tabla 16. Composiciones del comprimido matriz central y de la solución de recubrimiento

	Componente (mg)	Ejemplo 20
Matriz central	Maleato de enalapril	10
	Behenato de glicerilo	30
	Fosfato cálcico dibásico dihidratada	39,35

	Cloruro sódico	15
	Dodecil sulfato sódico	0,15
	Povidona	9
	Hidroxipropilmetilcelulosa	45
	Estearato de magnesio	1,5
	Humedad*	c.s.
	Total	150
Solución de recubrimiento	Hidroxipropilmetilcelulosa	9,6%
	Etilcelulosa	2,4%
	Cloruro de metileno	93,4%
	Etanol	93,4%
	Aceite de ricino	1,2%
	% de recubrimiento ⁺	10
* Retirada durante el proceso de tratamiento		
+ El grado de recubrimiento con respecto al peso del comprimido con matriz central sin recubrir se representa como %		

Ejemplo experimental 9. Prueba de disolución de las preparaciones del ejemplo 18

5 El perfil de liberación del comprimido matriz principal recubierto preparado en dicho ejemplo 18 se determinó mediante el procedimiento de prueba de disolución de la USP en condiciones de líquido intestinal simulado (líquido II, pH 6,8), con paletas de tipo II y 50 rpm/900 ml y se determinó el nivel de disolución dependiente del tiempo. El resultado se representó como porcentaje de disolución en función del tiempo en la Tabla 17.

Tabla 17. Porcentaje de disolución (%)

Tiempo (h)	Ejemplo 18
0	0,00
1	20,61
2	33,34
3	44,80
4	54,33
6	70,26
8	83,40
12	96,17

Ejemplo 21. Comprimido matriz central recubierto que contiene captoprilo

10 La composición terapéutica que contiene captoprilo según la presente invención se prepara como sigue. Primero, se mezclaron captoprilo, behenato de glicerilo, solubilizante, aglutinante, agente regulador de la liberación y diluyentes inertes durante 10 min en estado seco. Tras añadir agua, la mezcla se granuló durante 5 min. Los gránulos formados de este modo se seleccionaron a través de un tamiz de malla de 18 y se secaron en una estufa entre 24 y 40°C durante 12 a 24 h. Los gránulos secos se seleccionaron con un tamiz de malla de 20. A los gránulos
15 seleccionados se le añadió hidroxipropilmetilcelulosa, aglutinantes, agentes reguladores de la expansión y diluyentes y, a continuación, se mezclaron durante 10 min. Finalmente, se les añadió estearato de magnesio y, a continuación, se mezclaron durante 5 min. La mezcla se comprimó para preparar los comprimidos. Por tanto, los comprimidos matriz central preparados se recubrieron por pulverización en una bandeja revestidora y se secaron en una estufa

entre 40 y 50°C durante 12 a 24 h. Los componentes del comprimido matriz central y la composición de la solución de recubrimiento se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18. Composiciones del comprimido matriz central y de la solución de recubrimiento

	Componente (mg)	Ejemplo 21
Matriz central	Captoprilo	25
	Behenato de glicerilo	62,5
	Fosfato cálcico dibásico dihidratado	5
	Povidona	5
	Hidroxipropilmetilcelulosa	150
	Estearato de magnesio	2,5
	Humedad*	c.s.
	Total	250
Solución de recubrimiento	Hidroxipropilmetilcelulosa	9,6%
	Celulosa de etilo	2,4%
	Cloruro de metileno	93,4%
	Etanol	93,4%
	Aceite de ricino	1,2%
	% de recubrimiento ⁺	10
* Retirada durante el proceso de tratamiento		
+ El grado de recubrimiento con respecto al peso del comprimido con matriz central sin recubrir se representa como %		

5 **Ejemplo experimental 10. Prueba de disolución de las preparaciones del ejemplo 21**

El perfil de liberación del comprimido matriz principal recubierto preparado en dicho ejemplo 19 se determinó mediante el procedimiento de prueba de disolución de la USP en condiciones de líquido intestinal simulado (líquido II, pH 6,8), con paletas de tipo II y 50 rpm/900 ml y se determinó el nivel de disolución dependiente del tiempo. El resultado se representó como porcentaje de disolución en función del tiempo en la Tabla 19.

10

Tabla 19. Porcentaje de disolución (%)

Tiempo (h)	Ejemplo 21
0	0,00
1	13,64
2	23,51
3	33,40
4	38,77
8	61,48
19	80,67
20	82,13
22	84,19
24	90,79

Ejemplo 22. Preparación de comprimidos matriz central que contienen diltiazem

La composición terapéutica que contiene diltiazem según la presente invención se prepara como sigue. Primero, se mezclaron clorhidrato de diltiazem, behenato de glicerilo, solubilizante, aglutinante, agente regulador de la liberación y diluyentes inertes durante 10 min en estado seco. Tras añadir agua, la mezcla se granuló durante 5 min. Los gránulos formados de este modo se seleccionaron a través de un tamiz de malla de 18 y se secaron en una estufa entre 24 y 40°C durante 12 a 24 h. Los gránulos secos se seleccionaron con un tamiz de malla de 20. A los gránulos seleccionados se les añadió hidroxipropilmetilcelulosa, aglutinantes, agentes reguladores de la expansión y diluyentes y, a continuación, se mezclaron durante 10 min. Finalmente, se les añadió estearato de magnesio y, a continuación, se mezclaron durante 5 min. La mezcla se comprimió para preparar los comprimidos. Los componentes del comprimido matriz central se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. Composiciones del comprimido matriz central que contiene diltiazem

	Componente (mg)	Ejemplo 22
Matriz principal	Clorhidrato de diltiazem	90
	Behenato de glicerilo	40
	Fosfato cálcico dibásico dihidratado	90
	Cloruro sódico	45
	Dodecil sulfato sódico	1
	Povidona	10
	Hidroxipropilmetilcelulosa	120
	Estearato de magnesio	4
	Humedad*	c.s
	Total	400

* Retirada durante el proceso de tratamiento

Ejemplo experimental 11. Prueba de disolución de las preparaciones del ejemplo 22

El perfil de liberación del comprimido matriz principal recubierto preparado en dicho ejemplo 22 se determinó mediante el procedimiento de prueba de disolución de la USP en condiciones de líquido intestinal simulado (líquido II, pH 6,8), con paletas de tipo II y 50 rpm/900 ml y se determinó el nivel de disolución dependiente del tiempo. El resultado se representó como porcentaje de disolución en función del tiempo en la Tabla 21.

Tabla 21. Porcentaje de disolución (%)

Tiempo (h)	Ejemplo 22
0	0,00
1	13,40
2	20,94
3	27,56
4	33,58
6	45,12
8	55,18
10	64,38
12	72,01
16	90,50
20	100,72

Ejemplo 23. Preparación de comprimidos matriz central que contienen teofilina

La composición terapéutica que contiene teofilina según la presente invención se prepara como sigue. Primero, se mezclaron clorhidrato de teofilina, behenato de glicerilo, solubilizante, aglutinante, agente regulador de la liberación y diluyentes inertes durante 10 min en estado seco. Tras añadir agua, la mezcla se granuló durante 5 min. Los gránulos formados de este modo se seleccionaron a través de un tamiz de malla de 18 y se secaron en una estufa entre 24 y 40°C durante 12 a 24 h. Los gránulos secos se seleccionaron con un tamiz de malla de 20. A los gránulos seleccionados se les añadió hidroxipropilmetilcelulosa, aglutinantes, agentes reguladores de la expansión y diluyentes y, a continuación, se mezclaron durante 10 min. Finalmente, se les añadió estearato de magnesio y, a continuación, se mezclaron durante 5 min. La mezcla se comprimió para preparar los comprimidos. Los componentes del comprimido con matriz central se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Composiciones del comprimido matriz central que contiene teofilina

	Componente (mg)	Ejemplo 23
Matriz principal	Teofilina	200
	Behenato de glicerilo	80
	Fosfato cálcico dibásico dihidratado	380
	Cloruro sódico	90
	Dodecil sulfato sódico	2
	Povidona	20
	Hidroxipropilmetilcelulosa	120
	Estearato de magnesio	8
	Humedad*	c.s
	Total	900

*Retirada durante el proceso de tratamiento

Ejemplo experimental 12. Prueba de disolución de las preparaciones del ejemplo 23

El perfil de liberación del comprimido matriz principal recubierto preparado en dicho ejemplo 23 se determinó mediante el procedimiento de prueba de disolución de la USP en condiciones de líquido intestinal simulado (líquido II, pH 6,8), con paletas de tipo II y 50 rpm/900 ml y se determinó el nivel de disolución dependiente del tiempo. El resultado se representó como porcentaje de disolución en función del tiempo en la Tabla 23.

Tabla 23. Porcentaje de disolución (%)

(h)	Ejemplo 23
0	0,00
1	11,83
2	17,60
3	22,65
4	26,87
6	35,11
8	41,73
10	47,61
12	50,37
24	72,19

La presente invención puede proporcionar una velocidad de liberación constante durante de 8 a 24 h o un periodo más largo permitiendo que el fármaco se libere de los gránulos liberados de la matriz, así como directamente de la matriz, y regulando la velocidad de liberación de los gránulos mediante el contenido de material regulador de la

expansión dentro de la matriz. Adicionalmente, la presente invención minimizaba el límite de solubilidad del fármaco aplicando un procedimiento de fabricación adecuado y componentes de los gránulos en consideración con la hidrosolubilidad del fármaco.

5 **Aplicabilidad industrial**

La presente invención proporciona una preparación oral de liberación controlada de fármacos con efecto de liberación mantenida propia de las características de la acción del fármaco, así como con una estabilidad mejorada, induciendo una liberación de orden cero a través de la eficacia permitiendo que el área de liberación del fármaco se mantenga a un nivel fijo y a través de la introducción de una capa modificadora de la liberación.

10

REIVINDICACIONES

1. Una preparación oral de liberación controlada **caracterizada porque** la liberación de los gránulos de la matriz y la liberación del fármaco de los gránulos se realiza en varias etapas, en la que la preparación comprende:
- 5 (1) gránulos que comprenden un fármaco y un material vehículo con un tamaño de 0,1-1 mm, dicho material vehículo es un material hidrófobo en el caso de un fármaco con una hidrosolubilidad de 1 ó más y dicho material vehículo es un material hidrófilo en el caso de un fármaco con una hidrosolubilidad de menos de 1 mg/ml;
- (2) una matriz en la que están incluidos dichos gránulos, que comprende un polímero expansible y erosionable y un material que regula la expansión; y
- 10 (3) una capa modificadora de la liberación que comprende un polímero modificador de la liberación hidrófobo, un polímero modificador de la liberación hidrófilo, un polímero modificador de la liberación dependiente de pH o una mezcla de los mismos.
2. La preparación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que del 50 a 100% del fármaco está presente dentro de los gránulos y el fármaco restante se encuentra dentro de la matriz o de la capa modificadora de la liberación, o dentro de la matriz o de la capa modificadora de la liberación en una forma directamente dispersa.
- 15 3. La preparación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que el fármaco tiene una hidrosolubilidad dentro del intervalo de 1 mg/ml a 100 mg/ml, y los gránulos que contienen el fármaco se preparan mediante granulación húmeda.
- 20 4. La preparación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que el fármaco tiene una hidrosolubilidad de al menos 100 mg/ml, y los gránulos que contienen el fármaco se preparan en forma granular dispersando el fármaco mediante la fusión de los componentes de los gránulos.
- 25 5. La preparación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que el fármaco tiene una hidrosolubilidad de menos de 1 mg/ml, y los gránulos que contienen el fármaco se preparan mediante el procedimiento de dispersión sólida.
- 30 6. La preparación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que el material hidrófobo es al menos uno seleccionado entre el grupo compuesto por ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes de ácidos grasos, mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, ceras, aceite de ricino hidrogenado y aceite vegetal hidrogenado.
- 35 7. La preparación oral controlada de liberación controlada de la reivindicación 6, en el que el alcohol de ácido graso es al menos uno seleccionado entre el grupo compuesto por alcohol cetosteárico, alcohol estearílico, alcohol laurílico y alcohol mirístico; el éster de ácidos grasos es al menos uno seleccionado entre el grupo compuesto por monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerol, monoglicérido acetilado, triestearina, tripalmitina, cera de éster cetílico, palmitoestearato de glicerilo y behenato de glicerilo, y la cera es al menos una seleccionada entre el grupo compuesto por cera de abeja, cera de carnauba, cera glico y cera de ricino.
- 40 8. La preparación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que el material hidrófilo es al menos uno seleccionado entre el grupo compuesto por polialquilenglicol y polímero de carboxivinilo hidrófilo y el fármaco es un sólido disperso en dicho polímero hidrófilo.
- 45 9. La preparación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que el polímero expansible y erosionable es al menos uno seleccionado entre el grupo compuesto por hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, alginato sódico, povidona, alcohol polivinílico y carboximetilcelulosa sódica.
- 50 10. La preparación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que dicho material regulador de la expansión es al menos seleccionado entre el grupo compuesto por carboximetilcelulosa sódica entrecruzada y polivinilpirrolidona entrecruzada.
- 55 11. La preparación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que dicho polímero modificador de la liberación hidrófobo utilizado para la formación de la capa modificadora de la liberación, es al menos uno seleccionado entre el grupo compuesto por etilcelulosa, goma laca shellac y copolímero de metacrilato de amonio; dicho polímero modificador de la liberación hidrófilo es al menos uno seleccionado entre el grupo compuesto por hidroxialquicelulosa e hidroxipropilalquilcelulosa; y dicho polímero modificador de la liberación dependiente de pH es al menos uno seleccionado entre el grupo compuesto por ftalato de hidroxialquilcelulosa, ftalato de hidroxialquilmetilcelulosa, ftalato de acetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa sódico, ftalato de éster de celulosa, ftalato de éter de celulosa y copolímero aniónico de ácido metacrílico con metacrilato de metilo o etilo.
- 60 12. La preparación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que dicha capa modificadora de la liberación es del 1 al 20% en peso con respecto al peso total de la matriz, y los gránulos que contienen el fármaco alcanzan del 50 al 80% en peso con respecto al peso total de la preparación.

13. La preparación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que el fármaco se selecciona entre el siguiente grupo:
- agentes terapéuticos para la aconuresis seleccionados entre oxibutinina y tolterodina;
 - 5 bloqueantes de canales de calcio seleccionados entre nifedipina, verapamilo, isradipina, nilvadipina, flunarizina, nimodipina, diltiazem, nicardipina, nisoldipina, felodipina, amlodipina, cinarizina y pendilina;
 - antagonistas beta-adrenérgicos seleccionados entre propanolol y metoprolol;
 - inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina seleccionados entre captoprilo, enalaprilo, ramiprilo, fosinoprilo, altioprilo, benazeprilo, libenzaprilo, alaceprilo, citazaprilo, cilazaprilato, perindoprilo, zofedoprilo,
 - 10 lisinoprilo, imidaprilo, espiraprilo, rentiaprilo, delaprilo, alindaprilo, indalaprilo y quinalaprilo;
 - agentes antiinflamatorios no esteroideos seleccionados entre cetorolac, cetoprofeno, benoxaprofeno, caprofeno, flubiprofeno, fenoprofeno, suprofeno, fenbufeno, ibuprofeno, indoprofeno, naproxeno, miroprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, piroprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ahninoprofeno, ácido bucloxico, alclofenac, acematacina, aspirina, indometacina, ibufenac, isoxepac, profenac, fentiazac, clidanac, ixpinac, sulindac, toltemina, zomepirac, zindometacina, tenclufenac, tiopinac, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido niflumico, ácido meclofenámico, ácido tolfenámico, diflufenisal, isoxicam y sudoxicam;
 - 15 agentes terapéuticos para trastornos respiratorios seleccionados entre teofilina, salbutamol, aminofilina, dextrometorfán y pseudoefedrina;
 - analgésicos seleccionados entre tramadol, acetaminofeno, morfina, hidromorfona, oxicodona y propoxifeno;
 - 20 fármacos psiconeuronales seleccionados entre fluoxetina, paroxetina, buspirona, bupropión, carmabacepina, carvidopa, levodopa, metilfenidato, trazodona, ácido valpróico, amitriptilina, carbamacepina, ergoloide, haloperidol y lorezepam;
 - antibióticos seleccionados entre azitromicina dihidratada, antibióticos cefa, claritromicina, doxiciclina y nitrofurantoina;
 - 25 agente antihiperlipidémico seleccionado entre bezafibrato, fenofibrato, etofibrato y lovastatina;
 - agente antidiabético seleccionado entre gliburida, glipizida y metformina;
 - y ciclobenzaprina, favotidina, nizatidina, propafenona, clonazepam, hiosciamina, difenhidramina, olistat y doxazosina.
- 30 14. La preparación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que el fármaco se libera con cinética de orden cero durante al menos 8 a 24 h tras la administración de la preparación.
15. La preparación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que mediante la erosión de la superficie de la matriz, del 0 al 20% del total de los gránulos se libera durante 0 a 4 h, del 0 al 50% se libera durante 0 a 8 h,
- 35 del 0 al 70% se libera durante 0 a 16 h y del 0 al 100% se libera durante 0 a 24 h.