

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 791**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 31/00	(2006.01)
A61K 47/00	(2006.01)
A61K 9/24	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2008 PCT/KR2008/000794**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2008 WO08097066**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2008 E 08712442 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2114381**

54 Título: **Comprimido oral de triple capa de liberación prolongada**

30 Prioridad:

07.02.2007 KR 20070012944

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

04.04.2017

73 Titular/es:

**GL PHARMTECH CORP. (100.0%)
714, JUNGANG INDUSPIA V 138-6,
SANGDAEWON-DONG JUNGWON-GU
SEONGNAM-SI, GYEONGGI-DO 462-807, KR**

72 Inventor/es:

**PARK, JUN SANG;
SONG, U-HUN y
SIM, JI-YEON**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 607 791 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

Comprimido oral de triple capa de liberación prolongada

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un comprimido oral de triple capa de liberación prolongada, más particularmente a un comprimido de triple capa que consiste en una capa interna de liberación inmediata que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y dos capas externas que contienen polímeros hinchables. Tras exposición a medio
10 acuoso, se hinchan las dos capas externas formando capas gelificadas que rodean la parte lateral de la capa interna rápidamente, controlando así efectivamente la liberación de fármaco de la capa interna de liberación inmediata.

[Antecedentes de la técnica]

15 Se desarrolla una formulación oral de liberación prolongada para controlar la liberación de ingrediente activo a una tasa designada y para obtener su concentración sanguínea terapéuticamente óptima. Esta propiedad conduce a la reducción de la frecuencia de administración, lo que ayuda a aumentar el cumplimiento del paciente y a prevenir efectos adversos.

20 Para conseguir el objetivo, se han desarrollado una variedad de formas de dosificación. Entre ellas, debido a la composición sencilla y facilidad de fabricación, se han realizado muchos estudios en un sistema de matriz, en que se dispersan los ingredientes activos en polímeros que controlan la tasa de liberación.

Sin embargo, la liberación de una matriz sencilla que contiene polímeros hidrosolubles tales como
25 hidroxipropilmetilcelulosa está sometida a difusión fickiana, lo que causa algunos inconvenientes tales como una liberación rápida inicial.

Ha habido intentos de introducir una capa adicional controladora de la liberación en la formulación de matriz con el fin de evitar una liberación rápida inicial e iniciar la liberación del ingrediente activo después de un tiempo
30 predeterminado.

La patente de EE.UU. nº 5.422.123 divulga un comprimido que consiste en un núcleo y un soporte aplicado al núcleo para cubrir parcialmente su superficie, en que la liberación del ingrediente farmacéuticamente activo se controla como sigue: el núcleo contiene el fármaco y un polímero que se hincha y gelifica tras contacto con medio acuoso a
35 una relación de 1:9 a 9:1, basada en la cantidad de fármaco, de modo que se controla la liberación del ingrediente farmacéuticamente activo mediante el mismo mecanismo que en la formulación de matriz, pero el soporte que contiene un polímero que es lentamente soluble o gelificable en medio acuoso controla el área superficial del núcleo y varía los patrones de liberación.

40 La patente de EE.UU. nº 5.549.913 divulga un comprimido multicapa para la liberación de ingrediente farmacéuticamente activo a una tasa constante con un perfil cinético de orden cero, en que dos capas externas contienen ingrediente farmacéuticamente activo y polímeros hidrófilos y una capa interna contiene un polímero hidrosoluble sin el ingrediente farmacéuticamente activo. La capa interna se disuelve fácilmente en medio acuoso separando las dos capas externas, y por tanto aumentando el área superficial de la matriz.

45 La patente de EE.UU. nº 5.626.874 divulga un comprimido multicapa que consiste en dos capas externas que contienen polímeros gelificables o erosionables y una capa interna que contiene un ingrediente activo. La superficie lateral de la capa interna ocupa aproximadamente de 5 a 35 % de la superficie total del comprimido.

50 La patente de EE.UU. nº 5.783.212 divulga un comprimido multicapa para la liberación de un ingrediente farmacéuticamente activo a una tasa constante con un perfil cinético de orden cero, en que dos capas externas contienen polímeros hinchables y erosionables, una capa interna contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y polímeros hinchables y erosionables y cada capa difiere en composición y grosor.

55 La patente de EE.UU. nº 6.730.321 divulga un comprimido recubierto a presión que facilita una liberación por pulsos del ingrediente farmacéuticamente activo, consistente en un núcleo de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada que está recubierta a presión. El documento US 6.033.685 divulga una liberación controlada a partir de comprimidos de matriz tricapa.

En las técnicas anteriores, no se introduce una capa interna de liberación inmediata que contiene ingrediente farmacéuticamente activo o, aunque se introduzca, la capa interna de liberación inmediata está completamente recubierta con las capas controladoras. Esto es debido a que si la capa interna del comprimido de triple capa no contiene polímeros para controlar la liberación y se expone a medio acuoso habrá varios problemas; a saber, una liberación rápida inicial excesiva, una separación de capas debida a la pérdida de la capa interna de liberación inmediata y una desviación significativa de la tasa de liberación, que pueden predecirse completamente por los especialistas en la materia.

Los presentes inventores han encontrado que, sorprendentemente, aunque no se recubra completamente una capa interna de liberación inmediata que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo sino que se ponga en contacto con dos capas externas, si dichas capas contienen polímeros hinchables, esas dos capas externas se hinchan formando capas gelificadas que rodean la parte lateral de la capa interna rápidamente tras exposición a medio acuoso, actuando como control de la liberación de ingrediente activo de la capa interna de liberación inmediata de forma uniforme y reproducible, completando así la presente invención.

[Divulgación]

[Problema técnico]

El objetivo de la presente invención es proporcionar un comprimido de triple capa de liberación prolongada consistente en una capa interna de liberación inmediata que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y dos capas externas que contienen polímeros hinchables. Tras exposición a medio acuoso, se hinchan las dos capas externas formando capas gelificadas que rodean la parte lateral de la capa interna, controlando así efectivamente la liberación del fármaco de la capa interna de liberación inmediata.

[Solución técnica]

Para conseguir el objetivo, la presente invención proporciona un comprimido de triple capa de liberación prolongada consistente en una capa interna que libera fármaco inmediatamente por sí misma y dos capas externas que contienen polímeros hinchables que controlan la liberación de fármaco del comprimido de triple capa. Más específicamente, la invención se refiere a un comprimido oral de triple capa de liberación prolongada consistente en 1) una capa interna de liberación inmediata que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo, donde la capa interna de liberación inmediata no contiene un polímero hinchable y 2) dos capas externas, comprendiendo cada capa externa polímeros hinchables, donde las dos capas comprenden poli(óxido de etileno) que tiene una viscosidad de 0,4 Pa.s (400 cps) o más en solución acuosa al 2 %, donde la capa interna de liberación inmediata tiene una superficie lateral expuesta que no está cubierta por las dos capas externas y, tras exposición a un medio acuoso, las dos capas externas se hinchan formando capas gelificadas de manera que las capas gelificadas rodeen la superficie lateral expuesta de la capa interna de liberación inmediata controlando la liberación del ingrediente activo.

[Efectos ventajosos]

Cuando se expone el comprimido oral de triple capa de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención a medio acuoso, se hinchan las dos capas externas formando capas gelificadas que rodean la parte lateral de la capa interna, controlando así efectivamente la liberación de ingrediente farmacéuticamente activo de la capa interna de liberación inmediata. El comprimido de triple capa anterior reduce la liberación rápida inicial, uno de los inconvenientes de la matriz, y conseguir una variedad de patrones de liberación que permiten varias clases de comprimidos de liberación prolongada.

[Descripción de los dibujos]

La Fig. 1 muestra un comprimido oral de triple capa de liberación prolongada consistente en una capa interna de liberación inmediata (102) que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo, una capa externa superior (101) y una capa externa inferior (103) que contienen polímeros hinchables; la Fig. 2 muestra los resultados de la prueba de agitación y gelificación del Ejemplo 1; la Fig. 3 muestra los resultados de la prueba de disolución de los Ejemplos comparativos 1 y 2; y la Fig. 4 muestra los resultados de la prueba de disolución de los Ejemplos 3 a 6.

[Mejor modo]

El comprimido de triple capa de la presente invención se caracteriza porque, tras la exposición a medio acuoso, se hinchan las dos capas externas formando capas gelificadas que rodean la capa interna de liberación inmediata, controlando así la liberación de un ingrediente farmacéuticamente activo de la capa interna.

5 De aquí en adelante, se describirá con más detalle el comprimido de triple capa de liberación prolongada de acuerdo la presente invención.

En la presente invención, la capa interna de liberación inmediata está contenida en una cantidad de 5 a 60 % p/p, preferiblemente de 10 a 40 % p/p, basada en el peso total del comprimido.

10

Los ejemplos de ingrediente farmacéuticamente activo contenido en la capa interna de liberación inmediata pueden incluir antihipertensivos (mesilato de doxazosina, clorhidrato de terazosina, etc.), agentes antihiperplasia prostática benigna (clorhidrato de tamsulosina, etc.), antihiperlipidémicos (simvastatina, lovastatina, fluvastatina, etc.), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (acetaminofeno, zaltoprofeno, etc.), fármacos analgésicos (clorhidrato de tramadol, etc.), fármacos antidiabéticos e hipnóticos.

15

Es preferible que, cuando se efectúa la prueba de disolución en medio acuoso, se libere un 80 % o más del ingrediente farmacéuticamente activo de la capa interna de liberación inmediata sin las capas internas al cabo de 1 hora.

20

Además del ingrediente farmacéuticamente activo, la capa interna de liberación inmediata puede incluir además excipientes farmacéuticamente aceptables (p.ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, dextrato, manitol, sorbitol, xilitol, cloruro de sodio, cloruro de magnesio, fosfato de calcio dibásico, ácido cítrico, celulosa microcristalina, etc.), aglutinantes (p.ej., copovidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, etc.), disgregantes (p.ej. glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución), lubricantes (p.ej., estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, dióxido de silicio coloidal, etc.) o similares.

25

En la presente invención, el medio de disolución permea rápidamente el comprimido de triple capa de liberación prolongada a través de la capa interna de liberación inmediata, y se suministra rápidamente a los polímeros hinchables de las dos capas externas en contacto con la capa interna, facilitando la formación de capas gelificadas que rodean la capa interna.

30

En la presente invención, las dos capas externas contienen el polímero hinchable en una cantidad de 40 a 95 % p/p, preferiblemente de 60 a 90 % p/p, basada en el peso total del comprimido. Las composiciones y cantidades de las dos capas externas pueden ser iguales o diferentes entre sí, según se requiera.

35

Los polímeros contenidos en las dos capas externas son hinchables tras exposición a medio acuoso, y los ejemplos de los mismos pueden incluir poli(óxido de etileno), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilalcohol, carbómero y demás, preferiblemente poli(óxido de etileno) que tiene una viscosidad de 400 cps o más (en solución acuosa al 2 %) e hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad de 4000 cps o más (en solución acuosa al 2 %).

40

En la presente invención, la dos capas comprenden poli(óxido de etileno) que tiene una viscosidad de 0,4 Pa.s (400 cps) o más en solución acuosa al 2 %.

45

Con el fin de obtener diversos perfiles de disolución, las dos capas externas pueden incluir opcionalmente el ingrediente farmacéuticamente activo contenido en la capa interna de liberación inmediata.

Las dos capas externas pueden incluir adicionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables (p.ej. lactosa, dextrosa, sacarosa, dextrato, manitol, sorbitol, xilitol, cloruro de sodio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, fosfato de calcio dibásico, ácido cítrico, celulosa microcristalina), aglutinantes (p.ej., copovidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa), lubricantes (p.ej., estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilfumarato de odio, dióxido de silicio coloidal) o similares.

50

En la presente invención, cuando se expone el comprimido de triple capa de liberación prolongada a medio acuoso, se hinchan las dos capas externas formando capas gelificadas que rodean la capa interna de liberación inmediata. Este efecto puede prevenir una liberación rápida inicial de ingrediente farmacéuticamente activo de la capa interna de liberación inmediata y asegura que la solidez del comprimido no se separa en cada capa por la motilidad gastrointestinal. Además, la capa gelificada se vuelve una membrana controladora de la liberación, elaborando la

55

forma de dosificación de liberación prolongada.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el comprimido oral de triple capa de liberación prolongada, que comprende las etapas de:

- 5
 10 mezclar el fármaco y los aditivos farmacéuticamente aceptables y granular opcionalmente para preparar mezclas para la capa interna de liberación inmediata de comprimidos de triple capa prolongados; mezclar los polímeros hinchables, aditivos farmacéuticamente aceptables y fármaco opcional y granular opcionalmente para preparar cada mezcla para las dos capas externas; y formar comprimidos con las mezclas a su vez.

15 Se preparan los comprimidos anteriores mediante un procedimiento convencional. Es decir, se mezclan los ingredientes de cada capa usando una mezcladora y se comprimen entonces directamente usando una máquina de comprimidos multicapa, o se mezclan los ingredientes de cada capa para preparar gránulos usando una máquina tal como una granuladora vertical y una compactadora de rodillos, y se comprimen entonces para preparar el comprimido oral de triple capa de liberación prolongada.

[Modo de invención]

- 20 De aquí en adelante, se describirá la presente invención con más detalle con ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos son solo con fin ilustrativo, y la invención no pretende estar limitada por estos ejemplos.

Ejemplos 1 y 2

- 25 (El Ejemplo 2 no está dentro del alcance de las reivindicaciones)

30 De acuerdo con la Tabla 1, se combinaron pigmento acuoso (amarillo nº 5), copovidona y dextrato pasados a través de un tamiz de malla 50 para una capa interna, y se combinaron polímero hinchable tal como poli(óxido de etileno) (nombre comercial: Polyox WSR Coagulant, Dow Chemicals) o hidroxipropilmetilcelulosa (nombre comercial: Methocel 100M CR, Dow Chemicals) y estearato de magnesio pasados a través de un tamiz de malla 30 para dos capas externas. Se comprimió cada mezcla a su vez para dar un comprimido de triple capa con un diámetro de 9,0 mm a una presión final de 6 MPa usando una prensa hidráulica.

[Tabla 1]

Composiciones de los Ejemplos 1 y 2 (unidad: mg)			
Capas	Ingredientes	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Capa superior	Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR Coagulant™)	99,5	-
	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100M CR™)	-	99,5
	Estearato de magnesio	0,5	0,5
Capa intermedia	Amarillo nº 5	1,0	1,0
	Dextrato	46,5	46,5
	Copovidona	2,5	2,5
Capa inferior	Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR Coagulant™)	99,5	-
	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100M CR™)	-	99,5
	Estearato de magnesio	0,5	0,5
Total		250,0	250,0

35

Ejemplos 3 a 6

40 De acuerdo con la Tabla 2, se combinaron clorhidrato de terazosina dihidratado, copovidona y dextrato o lactosa pasados a través de un tamiz de malla 50 para una capa interna, y se combinaron poli(óxido de etileno) (nombre comercial: Polyox WSR Coagulant, Dow Chemicals) y estearato de magnesio pasados a través de un tamiz de malla 30 para dos capas externas. Se comprimió cada mezcla a su vez para dar un comprimido de triple capa con un diámetro de 9,0 mm a una presión final de 6 MPa usando una prensa hidráulica.

[Tabla 2]

Composiciones de los Ejemplos 3 a 6 (unidad: mg)					
Capas	Ingredientes	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Capa superior	Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR Coagulant™)	99,500	99,500	99,500	99,500
	Estearato de magnesio	0,500	0,500	0,500	0,500
Capa intermedia	Clorhidrato de terazosina dihidratado	3,561	3,561	3,561	3,561
	Lactosa	62,939	24,939	-	-
	Dextrato	-	-	62,939	24,939
	Copovidona	3,500	1,500	3,500	1,500
Capa inferior	Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR Coagulant™)	99,500	99,500	99,500	99,500
	Estearato de magnesio	0,500	0,500	0,500	0,500
Total		270,00	230,00	270,00	230,00

Ejemplos 7 y 8

- 5 De acuerdo con la Tabla 3, se añadió una solución de clorhidrato de tamsulosina y povidona K30 disuelta en 4 mg de agua purificada por comprimido a lactosa, se amasó, se secó y se granuló. Se combinaron entonces copovidona y dextrato pasados a través de un tamiz de malla 50 para una capa interna, y se combinaron poli(óxido de etileno) (nombre comercial: Polyox WSR Coagulant, Dow Chemicals) y estearato de magnesio pasados a través de un tamiz de malla 30 para dos capas externas. Se comprimó cada mezcla a su vez para dar un comprimido de triple capa con un diámetro de 9,0 mm a una presión final de 6 MPa usando una prensa hidráulica.

[Tabla 3]

Composiciones de los Ejemplos 7 y 8 (unidad: mg)			
Capas	Ingredientes	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Capa superior	Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR Coagulant™)	99,50	99,50
	Estearato de magnesio	0,50	0,50
Capa intermedia	Clorhidrato de tamsulosina	0,40	0,40
	Povidona K30	1,80	1,80
	Lactosa	53,60	53,60
	Copovidona	4,20	7,00
	Dextrato	-	37,20
Capa inferior	Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR Coagulant™)	99,50	99,50
	Estearato de magnesio	0,50	0,50
Total		260,00	300,00

Ejemplos comparativos 1 y 2

- 15 De acuerdo con la Tabla 4, se combinaron clorhidrato de terazosina dihidratado, copovidona y dextrato o lactosa pasados a través de un tamiz de malla 50 para preparar una composición de comprimido. Se comprimó la mezcla en un comprimido con un diámetro de 9,0 mm a una presión de 6 MPa usando una prensa hidráulica.

20

[Tabla 4]

Composiciones de los Ejemplos comparativos 1 y 2 (unidad: mg)		
Ingredientes	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
Clorhidrato de terazosina dihidratado	3,561	3,561
Lactosa	62,939	-
Dextrato	-	62,939
Copovidona	3,500	3,500
Total	70,000	70,000

Ejemplo comparativo 3

- 25 De acuerdo con la Tabla 5, se añadió una solución de clorhidrato de tamsulosina y povidona K30 disuelta en 4 mg de agua purificada por comprimido a lactosa, se amasó, se secó y se granuló. Después de mezclar con copovidona,

se comprimió la mezcla en un comprimido con un diámetro de 9,0 mm a una presión de 6 MPa usando una prensa hidráulica.

[Tabla 5]

Composición del ejemplo comparativo 3 (unidad: mg)	
Ingredientes	Ejemplo comparativo 3
Clorhidrato de tamsulosina	0,40
Povidona K30	1,80
Lactosa	53,60
Copovidona	4,20
Total	60,00

5

Prueba 1: Prueba de agitación y gelificación

Se efectuó una prueba de agitación y gelificación para el Ejemplo 1 para confirmar si, tras exposición a medio acuoso, el comprimido de triple capa formaba capas gelificadas que rodeaban la capa interna y si las capas se separaban o no. Se efectuó la agitación en 900 ml de tampón fosfato a pH 6,8 (Farmacopea coreana, 2ª solución de la prueba de disgregación) usando un agitador magnético. Se muestran los resultados en la Fig. 2.

La Fig. 2 muestra que el comprimido de triple capa del Ejemplo 1 formaba capas gelificadas tras exposición a medio acuoso, rodeando la capa interna a medida que se hinchan las dos capas externas. Además, la no aparición de separación de capas después de agitación durante 3 horas proporciónó que el comprimido de triple capa fuera suficientemente duro para soportar la motilidad gastrointestinal y controlar la liberación de fármaco de la capa interna. Se secó completamente en una secadora el comprimido de triple capa hinchado después de 3 horas de prueba. Como se muestra en la vista en sección transversal, la capa interna de liberación inmediata en la exposición inicial estaba rodeada por las dos capas externas hinchadas, y completamente aislada del medio de disolución por una capa gelificada.

Prueba 2: Prueba de disolución

Se efectuaron pruebas de disolución para los Ejemplos comparativos 1 y 2 y los Ejemplos 4 a 7 en 900 ml de tampón fosfato de pH 6,8 (Farmacopea coreana, 2ª solución de la prueba de disgregación) a 100 rpm usando el procedimiento de paletas. Se muestran los resultados en la Fig. 3 y 4.

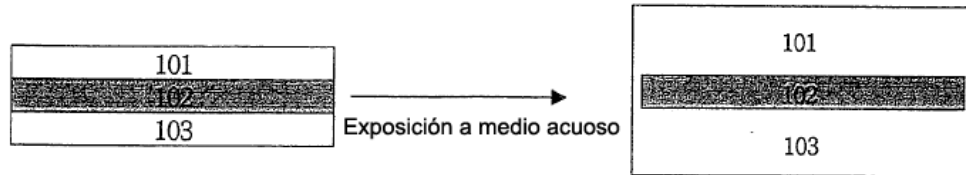
Los Ejemplos comparativos 1 y 2 muestran comprimidos compuestos por la capa interna de liberación inmediata de un comprimido de triple capa solo, donde se liberaban un 90 % o más de los ingredientes activos al cabo de 30 min. En contraposición, se encontró que, puesto que los comprimidos de triple capa de los Ejemplos 4 a 7 tenían capas externas que contenían un polímero hinchable para controlar la liberación por los lados superior e inferior de la capa interna de liberación inmediata, las dos capas externas que rodean la parte lateral de la capa interna de liberación inmediata controlan efectivamente la liberación del ingrediente farmacéuticamente activo de la capa interna durante aproximadamente 24 h.

35

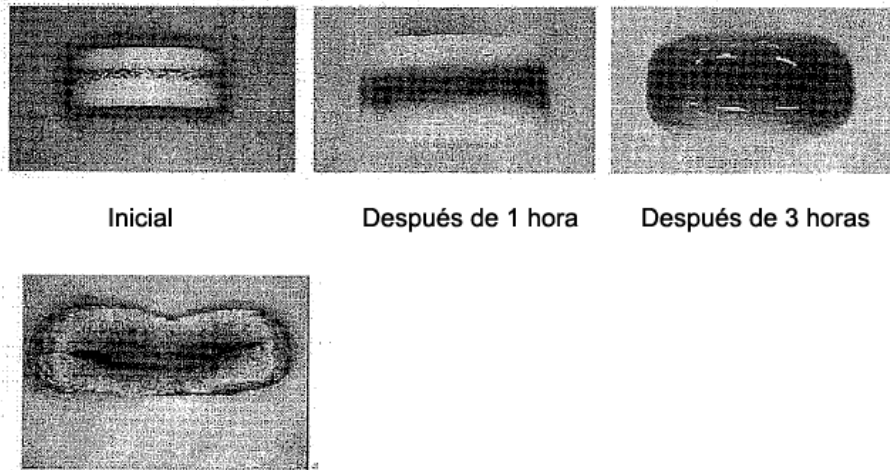
REIVINDICACIONES

1. Un comprimido oral de triple capa de liberación prolongada consistente en 1) una capa interna de liberación inmediata que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y 2) dos capas externas, comprendiendo
5 cada capa externa polímeros hinchables, donde las dos capas comprenden poli(óxido de etileno) que tiene una viscosidad de 0,4 Pa.s (400 cps) o más en una solución acuosa al 2 %, donde la capa interna de liberación inmediata tiene una superficie lateral expuesta que no está cubierta por las dos capas externas, y tras exposición a un medio acuoso, se hinchan las dos capas externas formando capas gelificadas de manera que las capas gelificadas rodeen la superficie lateral expuesta de la capa interna de liberación inmediata controlando la liberación
10 del ingrediente activo.
2. El comprimido oral de triple capa de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1, donde la capa interna de liberación inmediata incluye un excipiente, aglutinante, disgregante o lubricante farmacéuticamente aceptable.
15
3. El comprimido oral de triple capa de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1, donde el ingrediente farmacéuticamente activo se selecciona de entre el grupo consistente en doxazosina, terazosina, tamsulosina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, acetaminofeno, zaltoprofeno y tramadol.
- 20 4. El comprimido oral de triple capa de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1, donde las dos capas externas que contienen polímeros hinchables incluyen un ingrediente farmacéuticamente activo.
5. El comprimido oral de triple capa de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1, donde la capa interna de liberación inmediata se incluye en una cantidad de 5 a 60 % en peso, basada en el peso total del
25 comprimido.
6. El comprimido oral de triple capa de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1, donde las dos capas externas que contienen polímeros hinchables se incluyen en una cantidad de 40 a 95 % en peso, basada en el peso total del comprimido.
30

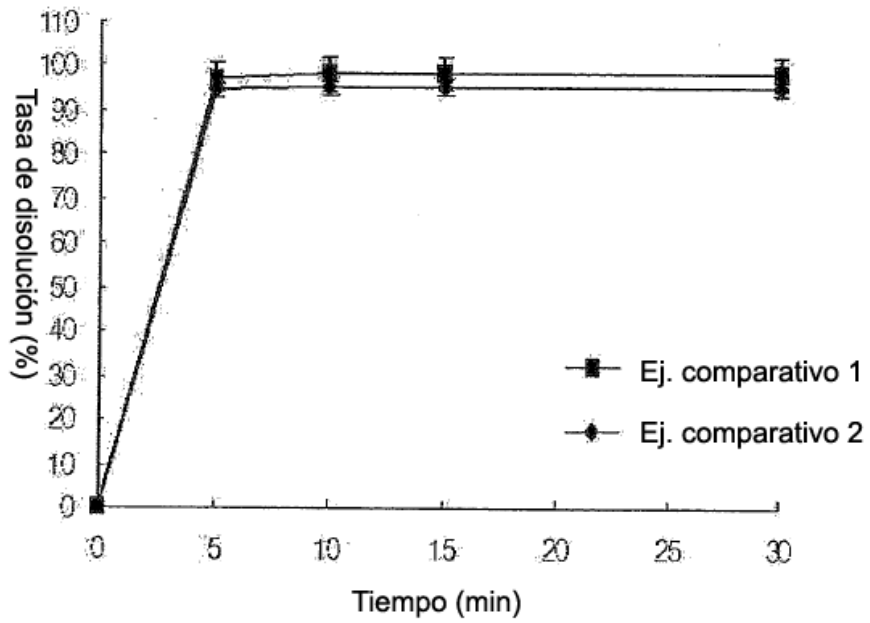
[Figura 1]



[Figura 2]



[Figura 3]



[Figura 4]

