(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 628 902**

(51) Int. CI.:

A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2012 PCT/KR2012/001116**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2012 WO12111965**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2012 E 12747874 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2676661**

(54) Título: **Píldora de triple capa de liberación sostenida administrada por vía oral que contiene tamsulosina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma**

(30) Prioridad:

15.02.2011 KR 20110013099

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.08.2017

(73) Titular/es:

GL PHARMTECH CO., LTD. (100.0%)
714 Chungang Induspia 5th Sangdaewon-dong
Jungwon-gu
Seongnam, Gyeonggi 462-807, KR

(72) Inventor/es:

PARK, JUNG SOO;
SHIM, JI YEON y
PARK, JUN SANG

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

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

Píldora de triple capa de liberación sostenida administrada por vía oral que contiene tamsulosina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma

Campo técnico

La presente invención se refiere a un comprimido de triple capa de liberación sostenida para administración oral que incluye tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (en lo sucesivo en el presente documento se denomina colectivamente como tamsulosina), Más específicamente, la presente invención se refiere a una formulación que se separa estructuralmente e incluye una capa intermedia que contiene excipientes solubles en agua para absorber una gran cantidad de agua de manera rápida y continua en comparación con las formulaciones de matriz compuestas de solo polímeros hinchables, permitiendo la liberación del fármaco incluso en el tracto digestivo inferior que incluye el colon.

Antecedentes de la técnica

La patente coreana con el n.º de registro 10-0355130 divulga una preparación de hidrogel de liberación sostenida producida mezclando un excipiente hidrofílico con un comprimido de matriz a base de POE como polímero hinchable.

La patente coreana con el n.º de publicación 10-2005-0107298 divulga un proceso para producir una composición medicinal pulverizando una suspensión de PEG sobre un polvo de PEO usando un recubridor de lecho fluidizado para preparar un comprimido, seguido por el moldeo compresor.

La patente coreana con el n.º de registro 10-0507400 proporciona un método para evitar las propiedades de liberación de composiciones medicinales a pesar del almacenamiento sometido a irradiación con luz mezclando o recubriendo un comprimido de matriz compuesto de PEO con óxido de hierro.

La patente coreana con el n.º de registro 10-0582350 divulga una composición de clorhidrato de tamsulosina altamente estable para administración oral que incluye clorhidrato de tamsulosina, poli(acetato de vinilo) y hidroxipropil metilcelulosa soluble en agua, y una formulación de gránulo de liberación controlada de la misma.

El documento US 2010/0040681 divulga un comprimido de clorhidrato de tamsulosina de liberación sostenida de tres capas (tabla 3, figura 1, figura 4). La capa intermedia contiene tamsulosina, povidona, copovidona, dextrato y lactosa. Las capas externas contienen PEO y estereato de magnesio.

Divulgación

Problema técnico

Las formulaciones novedosas deberían cumplir las directrices adoptadas por la Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH) para su comercialización. Las directrices se desarrollaron con el fin de estandarizar las normativas relacionadas para la aprobación de productos farmacéuticos en diferentes áreas. Según la descripción de ICH Q3B (R2), en el caso de un nuevo fármaco cuya dosificación máxima diaria es 1 mg, los productos de degradación individuales que tienen estructuras no determinadas deberían ser menos del 0,1 % o menos y los productos de degradación individuales que tienen estructuras determinadas deberían ser menos del 1,0 %. Estas directrices son las mismas en todo el mundo. Los nuevos fármacos no pueden comercializarse hasta que los productos de degradación cumplan con las directrices comunes. La Provisión para Especificaciones y Procedimientos de Ensayo de Fármacos (La Agencia de Alimentos y Fármacos de Corea con el n.º de notificación 2007-47, revisada el 2 de julio de 2007) adopta las directrices para la determinación del contenido de los fármacos.

Según las especificaciones de contenido, las sustancias de fármaco deberían ajustarse a más del 99,0 %, las preparaciones de un solo principio activo deberían ajustarse al 95,0-105,0 %, y las preparaciones de principios activos combinados deberían ajustarse al 90,0-110,0 %. Sin embargo, se establecerán de forma diferente si se dan especificaciones permitidas del país de fabricación o del país de origen o se establece un razonamiento adecuado como valor de especificación necesario para garantizar la estabilidad y la eficacia en función del procedimiento de producción, error cuantitativo, estabilidad, etc. En el caso en el que los datos de razonamiento son datos de ensayo, las especificaciones de contenido pueden ajustarse para materiales de ensayo de al menos 3 lotes teniendo en consideración los valores estadísticos reales obtenidos sometiendo a ensayo cada lote en 3 veces o más. Puesto que la presente invención pretende proporcionar una formulación de liberación sostenida que contiene tamsulosina como único principio activo, el contenido de tamsulosina por comprimido debería estar en el intervalo del 95,0 % al 105,0 %, los productos de degradación individuales que tienen estructuras no determinadas deberían ser del 0,1 % o menos, y los productos de degradación individuales que tienen estructuras determinadas deberían ser menos del 1,0 %. Dentro de estos intervalos, puede prepararse la formulación para su comercialización. En estas circunstancias, los presentes inventores han descubierto que cuando una composición está compuesta de tamsulosina, no se observa ningún

producto de degradación del fármaco ni ninguna reducción en el contenido del fármaco, que son ventajosos en términos de la estabilidad de la formulación. Basándose en este descubrimiento, los presentes inventores llegaron a la presente invención.

Los inventores de la presente invención habían realizado una investigación exhaustiva sobre formulaciones de liberación sostenida usando polímeros hinchables y, como resultado, descubrieron que una formulación debería contener la cantidad más grande posible de agua durante la estancia en el tracto digestivo superior tal como el intestino delgado con el fin de liberar un fármaco incluso en el colon en el que está presente una pequeña cantidad de agua. Los presentes inventores también han descubierto que cuando un comprimido está diseñado para tener una estructura de triple capa en la que las capas superior e inferior contienen bases de liberación sostenida y una capa intermedia contiene una sustancia hidrofílica o excipientes no hinchables, tiene mayor captación de agua que un comprimido de matriz preparado a partir de una mezcla simple de un polímero hinchable y un excipiente hidrofílico.

Sin embargo, el poli(óxido de etileno) como polímero de liberación sostenida usado en la presente invención se somete a una reducción del peso molecular dependiendo de con qué otros excipientes está compuesto el polímero. La autooxidación del polímero promueve una reducción del peso molecular y, como resultado, el polímero perderá gradualmente su papel como base de liberación sostenida. En particular, el poli(óxido de etileno) es incompatible con un oxidante fuerte (Manual de excipientes farmacéuticos, 4ª ed.). En CRS_3 2008, DOW informó que cuando la lactosa o el manitol está compuesto de poli(óxido de etileno) para preparar un comprimido, el comportamiento de la disolución de un fármaco se cambia después de la vida útil del comprimido. Es decir, el excipiente es incompatible con el poli(óxido de etileno). Este informe también describe que la influencia de la reducción de azúcar tal como lactosa o manitol en la reducción de peso molecular de poli(óxido de etileno) es porque la autooxidación promovida por el aire causa la degradación del polímero en monómeros. Como consecuencia, la viscosidad del poli(óxido de etileno) degradado se reduce en un medio, y, por lo tanto, el polímero pierde su papel como base de liberación sostenida para el comprimido de liberación sostenida almacenado en condiciones de almacenamiento para estabilidad, causando un aumento de la disolución del fármaco. Sin embargo, el comprimido de liberación sostenida de tamsulosina de la presente invención está dividido en tres capas. En particular, puesto que el poli(óxido de etileno) incompatible con manitol está compuesto en una capa de liberación rápida que contiene el fármaco, la degradación del polímero de liberación sostenida en monómeros puede minimizarse a través de la separación de entrecapa de poli(óxido de etileno) a partir de manitol, conduciendo a la formación de unos cuantos productos de degradación mientras se asegura la estabilidad del fármaco en términos de comportamiento de la disolución. Además, los presentes inventores han descubierto que la estabilidad del comprimido de liberación sostenida de tamsulosina puede variar ampliamente dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de excipientes compuestos en el comprimido, y el uso de manitol o polietilenglicol conduce a una interacción insignificante entre la tamsulosina como fármaco y el poli(óxido de etileno) como base de liberación sostenida, no causa problemas durante la preparación, induce una pérdida insignificante de la eficacia de tamsulosina según las condiciones de almacenamiento, y da como resultado la formación de productos de degradación a un nivel que cumple con las guías adoptadas por la ICH. La presente invención se ha logrado basándose en este descubrimiento.

Solución técnica

La presente invención proporciona un comprimido de triple capa de liberación sostenida de tamsulosina para administración oral, tal como se define en las reivindicaciones.

La estabilidad del comprimido de triple capa de liberación sostenida de tamsulosina puede variar dependiendo de qué capa contiene tamsulosina en vista de las características estructurales del comprimido que incluye tres capas acopladas entre sí, a diferencia de los comprimidos de matriz. Puesto que un principio activo se distribuye uniformemente en un comprimido de matriz, la compatibilidad del principio activo con todos los excipientes combinados en el comprimido necesita confirmarse. En el caso de un comprimido de triple capa, sin embargo, debería asegurarse preferencialmente la compatibilidad de un principio activo con todos los excipientes que van a combinarse en una capa que contiene el principio activo. Otro requisito es que debe minimizarse la influencia de los excipientes combinados con el principio activo en el poli(óxido de etileno) como base de liberación sostenida. La pobre compatibilidad entre la tamsulosina y los excipientes causa una reducción del contenido del principio activo y un aumento de la cantidad de productos de degradación con el paso del tiempo aunque hay diferencia dependiendo de las condiciones de almacenamiento. Los presentes inventores han realizado esfuerzos con el fin de solucionar los problemas anteriores y, como resultado, descubrieron que cuando se usan D-manitol, polietilenglicol y electrolitos solos o como mezcla con otros excipientes hidrofílicos en una capa intermedia que contiene fármaco de un comprimido de triple capa de liberación sostenida de tamsulosina, no se causa cambio alguno en la compatibilidad con los excipientes.

Por lo tanto, la presente invención está caracterizada por que la compatibilidad entre excipientes y tamsulosina en la capa intermedia se asegura para controlar la liberación del principio activo de manera continua sin la separación de la entrecapa del comprimido de triple capa y sin la pérdida de actividad del principio activo.

El comprimido de triple capa de liberación sostenida de tamsulosina de la presente invención se describirá ahora con más detalle.

Efectos ventajosos

El comprimido de triple capa de liberación sostenida de tamsulosina para administración oral según la presente invención está diseñado de manera que la tamsulosina puede absorberse fácilmente incluso en el trato gastrointestinal humano en el que está presente una pequeña cantidad de agua. Los excipientes combinados en la capa intermedia que contienen tamsulosina causan menos aumento de la cantidad de productos de degradación y menos reducción del contenido de tamsulosina, dando como resultado una mejora notable de la estabilidad del comprimido de triple capa. Además, la liberación de tamsulosina se controla eficazmente independientemente de las condiciones de almacenamiento, de manera que la concentración en sangre eficaz de tamsulosina pueda mantenerse constante ventajosamente durante un período de tiempo largo.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra las captaciones de agua de comprimidos preparados en el Ejemplo 2 y Ejemplo comparativo 1.

Mejor modo

El comprimido de triple capa de la presente invención incluye una capa intermedia de liberación rápida. La capa intermedia está presente en una cantidad del 5 al 60 % en peso, preferentemente del 10 al 40 % en peso, basándose en el peso total del comprimido.

La cantidad de tamsulosina en la capa intermedia de liberación rápida puede ser del 0,1 al 60 % en peso, basándose en el peso total del comprimido.

La composición de la capa intermedia de liberación rápida usa uno o más excipientes solubles en agua farmacéuticamente aceptables seleccionados entre manitol y polietilenglicol.

Cada una de las capas superior e inferior contiene un polímero hinchable. Las capas superior e inferior están presentes en una cantidad del 40 al 95 % en peso, preferentemente del 60 al 90 % en peso, basándose en la cantidad total del comprimido. La composición y la cantidad de la capa superior pueden ser las mismas que las de la capa inferior. Como alternativa, las capas superior e inferior pueden diseñarse para tener composiciones y cantidades diferentes.

El polímero hinchable es poli(óxido de etileno).

El polímero es preferentemente poli(óxido de etileno) que tiene una viscosidad de 400 cps o más (solución acuosa al 2 %).

La tamsulosina puede añadirse opcionalmente a las capas superior e inferior así como a la capa intermedia de liberación rápida con el fin de asegurar diversos perfiles de liberación.

Cada una de las capas superior e inferior puede incluir además al menos un aditivo. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen: excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, dextrato, manitol, sorbitol, xilitol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, hidrogenofosfato de calcio, ácido cítrico, y celulosa microcristalina; aglutinantes, tales como copovidona, polivinilpirrolidona, e hidroxipropilcelulosa; y lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, y ácido silícico anhidro ligero.

La capa intermedia incluye tamsulosina y está compuesta esencialmente de excipientes hidrofílicos. La capa intermedia sirve para permitir que el comprimido tenga un comportamiento de disolución constante independientemente de la solubilidad de otros ingredientes principales. El uso de los excipientes en la capa intermedia contribuye a una mayor captación de agua del comprimido que los comprimidos de matriz de liberación sostenida simples.

Por otra parte, la presente invención proporciona un método para preparar el comprimido de triple capa de liberación sostenida de tamsulosina para administración oral. El método incluye: mezclar una sustancia farmacológicamente activa con aditivos farmacéuticamente permitidos y granular opcionalmente la mezcla para producir materiales de comprimidos, que van a distribuirse en la capa intermedia de liberación rápida; mezclar un polímero hinchable, un aditivo farmacéuticamente permitido y una sustancia farmacológicamente activa, y granular opcionalmente la mezcla para producir los materiales de comprimidos, que van a distribuirse en las capas superior e inferior; y comprimir secuencialmente las mezclas.

Los materiales de comprimidos pueden producirse mediante métodos generales. Específicamente, el comprimido de triple capa de liberación sostenida para administración oral se prepara mezclando los ingredientes constituyentes de las respectivas capas usando un mezclador, y comprimiendo directamente las mezclas usando una prensa de comprimidos de múltiples capas. Como alternativa, el comprimido de triple capa de liberación sostenida puede preparase mezclando los ingredientes constituyentes de las respectivas capas, granulando las mezclas usando un

dispositivo mecánico tal como un granulador vertical o un compresor de rodillo, y comprimiendo los gránulos usando una prensa de comprimidos de múltiples capas.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explicará con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Modo de la invención

Ejemplo 1

Tal como se muestra en la Tabla 1, el clorhidrato de tamsulosina como principio activo se mezcló con el excipiente en una relación de 1:10 teniendo en consideración la cantidad del fármaco presente por comprimido. Se confirmó con tiempo la compatibilidad del clorhidrato de tamsulosina con el excipiente. La Tabla 1 muestra los cambios del contenido del clorhidrato de tamsulosina en condiciones de ensayo extremas durante el período de ensayo.

Condiciones de ensayo extremas

① 1 Temperatura 40 °C, humedad relativa del 75 %
② Estado de envasado: no envasado
③ Período de ensayo: 2 semanas

[Tabla 1]

N.º	Principio activo	Excipiente	0 d	3 d	7 d	14 d	Cambios en estado y apariencia
1	Clorhidrato de tamsulosina	-	100,0	100,0	95,0	93,5	Blanco
2	Clorhidrato de tamsulosina	Monohidrato de dextrato	100,0	87,4	86,0	85,5	Pardo
3	Clorhidrato de tamsulosina	D-manitol	100,0	100,0	100,0	98,3	Blanco
4	Clorhidrato de tamsulosina	Polietilenglicol 6.000	100,0	100,0	100,0	98,4	Blanco
5	Clorhidrato de tamsulosina	D-sorbitol	100,0	53,0	-	-	Disuelto
6	Clorhidrato de tamsulosina	Lactosa anhidra	100,0	100,0	100,0	94,0	Pardo claro
7	Clorhidrato de tamsulosina	Celulosa microcristalina	100,0	100,0	98,3	98,2	Pardo claro
8	Clorhidrato de tamsulosina	Maltodextrina	100,0	86,4	85,2	84,0	Blanco
9	Clorhidrato de tamsulosina	Maltosa	100,0	100,0	92,1	90,0	Blanco

Según los resultados de ensayo de la Tabla 1, se espera que el D-manitol y el polietilenglicol 6.000 sean solubles en agua, no experimenten ningún cambio de estado y de apariencia, y causen menos reducción del contenido de clorhidrato de tamsulosina o menos aumento de la cantidad de productos de degradación cuando se preparan los comprimidos mediante la composición con clorhidrato de tamsulosina, seguido por el envasado. Se indica que el contenido de clorhidrato de tamsulosina se redujo lentamente cuando se combinó el clorhidrato de tamsulosina con manitol o polietilenglicol 6.000, en comparación a cuando el clorhidrato de tamsulosina se almacenó solo. Por lo tanto, se espera que el uso de manitol o polietilenglicol 6.000 estabilice eficazmente el clorhidrato de tamsulosina. En vista de estos resultados, se usaron los dos excipientes sin someterlos a cambios en el estado y la apariencia y sin causar menos reducción del contenido como ingredientes para constituir una capa intermedia.

Ejemplo 2

Tal como se muestra en la Tabla 2, se mezcló la misma cantidad y tipo de polímero hinchable con el lubricante y la mezcla se usó sin tamizado adicional para formar las capas superior e inferior. Los excipientes disponibles y el clorhidrato de tamsulosina se hicieron pasar a través de un tamiz de 50 de malla y se mezclaron. Finalmente, el estearato de magnesio se añadió sin tamizado adicional. La mezcla resultante se usó para formar una capa intermedia. Después del envasado con una lámina de aluminio de PTP, se observaron cambios en el contenido del clorhidrato de tamsulosina y la cantidad de productos de degradación en las siguientes condiciones de almacenamiento. La Tabla 2 muestra la composición (unidad: mg) del comprimido del Ejemplo 2 y la Tabla 4 muestra los cambios de la cantidad de productos de degradación.

Condiciones de almacenamiento

① Condiciones aceleradas: temperatura 40 °C, humedad relativa del 75 %
② Condiciones de almacenamiento a largo plazo: temperatura 25 °C, humedad relativa del 60 %
③ Período de ensayo: 6 meses
④ Material de envasado: lámina de aluminio de PTP

[TABLA 2]

Capa	Ingrediente	Ejemplo 2
Capa superior	Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR 303 NF)	100,00
	Estearato de magnesio	0,50
Capa intermedia	Clorhidrato de tamsulosina	0,40
	D-manitol	30,00
	Polietilenglicol 6000	20,00
	Cloruro de sodio	9,50
	Estearato de magnesio	0,50
Capa inferior	Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR 303 NF)	100,0
	Estearato de magnesio	0,50
	Total	261,40

[TABLA 3]

Ejemplo 2		
	Temperatura 40 °C, humedad relativa del 75 %	Temperatura 25 °C, humedad relativa del 60 %
Meses	Media (%)	Media (%)
0 meses	100,0	100,0
3 meses	97,7	99,4
6 meses	96,5	102,0

[TABLA 4]

Ejemplo 2		
	Temperatura 40 °C, Humedad relativa del 75 %	Temperatura 25 °C, Humedad relativa del 60%
Meses	Media (%)	Media (%)
0 meses	0,02	0,02
3 meses	0,05	0,04
6 meses	0,08	0,04

Tal como puede verse en los resultados de las Tablas 3 y 4, cuando se usaron D-manitol como excipiente, polietilenglicol 6000 como aglutinante, y cloruro de sodio como adyuvante de disolución en el Ejemplo 2, no se observó

cambio alguno de estado y de apariencia, menos reducción del contenido de clorhidrato de tamsulosina, y menos aumento de la cantidad de productos de degradación. Estos resultados se basan en los resultados mostrados en el Ejemplo 1 y confirman que se aseguró la estabilidad a largo plazo del comprimido, conduciendo a una mejora en la estabilidad de almacenamiento y el comprimido de triple incluyendo la capa intermedia que contiene clorhidrato de tamsulosina es adecuado para uso práctico.

Ejemplo comparativo 1

Los ingredientes se mezclaron en las cantidades (unidad: mg) mostradas en la Tabla 5. La mezcla se hizo pasar a través de un tamiz de 30 de malla para preparar un material de comprimido. El material de comprimido se rellenó en un troquel que tiene un diámetro de 9,0 mm y se comprime a una presión de 6 MPa usando una prensa hidráulica para preparar un comprimido.

[TABLA 5]

Ingrediente	Ejemplo comparativo 1
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR 303 NF)	200,0
Polietilenglicol (Macrogol 6000)	40,0
Estearato de magnesio	0,5
Total	240,5

Medición de las captaciones de agua dependientes del tiempo de los comprimidos

Se ponen 900 ml de la segunda solución de ensayo de disgregación según la Farmacopea de Corea en un vaso de precipitados de 1 l. Cada uno de los comprimidos y la solución de ensayo de disgregación se agitaron a aproximadamente 500 rpm con un una barra magnética larga de 2,5 cm en el Mag-Mixer MG600 (Yamato). Cada hora de 1 a 6 h después del inicio del ensayo, el comprimido gelificado se sacó del mezclador y se pesó para calcular un incremento del peso en comparación con el peso inicial del comprimido.

$$*\,\text{Captación de agua}\,(\%) = \frac{W_t - W_I}{W} \times 100$$

W_T: Peso del comprimido gelificado después de T h
W_I: Peso inicial del comprimido antes del ensayo de gelificación

Los resultados del ensayo se muestran en la Figura 1. En el Ejemplo comparativo 1 y Ejemplo 2, se usaron los polímeros hinchables en la misma cantidad de aproximadamente 200 mg. Las captaciones de agua de los comprimidos eran diferentes por un mínimo de aproximadamente el 50 % y un máximo de aproximadamente el 100 % con tiempo debido a su diferencia estructural. Además, la captación de agua del comprimido del Ejemplo comparativo 1 mostró una tendencia a disminuir después de 4 h debido a la saturación del polímero hinchable, mientras que la captación de agua del comprimido del Ejemplo 2 en contraste con el Ejemplo 1 aumentó constantemente durante 6 h debido a la presencia de los excipientes hidrofílicos en la capa intermedia.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de triple capa de liberación sostenida oral que comprende:

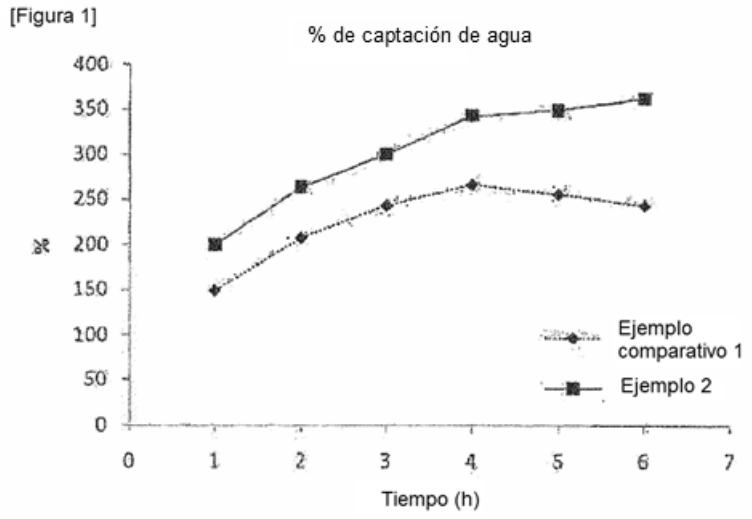
(1) una capa intermedia de liberación rápida que contiene tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente soluble en agua seleccionado entre el grupo que consiste en manitol y polietilenglicol; y
(2) capas superior e inferior, que cada una contiene poli(óxido de etileno), en el que el poli(óxido de etileno) es un polímero hinchable, en el que las capas superior e inferior se hinchan y rodean los lados expuestos de la capa intermedia de liberación rápida hasta estar en contacto con un medio soluble en agua para controlar la liberación de la sustancia activa.

2. El comprimido según la reivindicación 1, en el que las capas superior e inferior comprenden además tamsulosina o una sal farmacéutica de la misma.

3. El comprimido según la reivindicación 1, en el que la captación de agua del comprimido se aumenta constantemente durante 6 horas en un tampón de pH 6,8 de la segunda solución de ensayo de disgregación según la Farmacopea de Corea.

4. El comprimido según la reivindicación 3, en el que el comprimido puede liberar también tamsulosina en el colon.

[Figura 1]


% de captación de agua
400
350
300
250
200
150
100
50
0
%
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (h)
Ejemplo comparativo 1
Ejemplo 2