



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 883**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/58 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07825384 .6**

96 Fecha de presentación : **16.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2085076**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.08.2009**

54 Título: **Composición farmacéutica en forma de microesferas recubiertas para la liberación modificada de un relajante muscular y un AINE.**

30 Prioridad: **18.10.2006 MX LL06012024**

73 Titular/es: **Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.
Andrés Bello 45-10 Col. Chapultepec Polanco
11560 Distrito Federal, MX**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.06.2011

72 Inventor/es: **García-Salgado López, Enrique Raúl;
Arzola Paniagua, Angélica;
Poot López, Luis Fernando;
Escorcía Rodríguez, Francisco y
Barranco Hernández, Gustavo**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.06.2011

74 Agente: **Temño Ceniceros, Ignacio**

ES 2 361 883 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

Composición farmacéutica en forma de microesferas recubiertas para la liberación modificada de un relajante muscular y un aine

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación modificada en cápsulas con microesferas recubiertas que comprende la combinación de dos principios activos de tiempos de concentración plasmática radicalmente diferentes, éstos son un relajante muscular (tizanidina) y un analgésico antiinflamatorio no esteroide (meloxicam), vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables; así como a un proceso para la manufactura de la composición y al uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento con actividad terapéutica sinérgica indicada en el tratamiento de espasticidad, desordenes relacionados con padecimientos musculares y/o músculo esquelético y dolor en general de moderado a severo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15

Los desordenes musculares son un padecimiento muy difundido en la población en general, provoca la rigidez, contracción muscular, dolor e interfiere con los movimientos y funciones musculares (deambulación, manipulación, equilibrio, habla, deglución, y otros).

20

La tizanidina es un agonista alfa 2-adrenérgico de acción central, es bien tolerada y benéfica en el tratamiento de la espasticidad muscular de diversa etiología. En la región espinal, la tizanidina disminuye la actividad refleja, especialmente la actividad refleja polisináptica; puede restaurar o mejorar la inhibición noradrenérgica presináptica en pacientes espásticos, alivia los espasmos y el aumento de la tonicidad muscular provocados por afecciones como la esclerosis múltiple o una lesión espinal. También la tizanidina tiene efectos antiespásticos aún sobre los fármacos que habitualmente se utilizan, tales como el baclofén, diazepam o clonazepam, sin provocar los efectos de resistencia de estos fármacos. Adicionalmente se ha observado que tizanidina puede presentar otros efectos como son disminución de la cefalea de rebote debido a la detoxificación de analgésicos, al parecer es efectivo en el tratamiento de dolor de cabeza crónico, y al parecer presenta propiedades disminuidas como agente hipertensivo.

25

30

Después de una administración oral, la tizanidina se absorbe de manera completa, alcanza su concentración plasmática máxima (Cmax) en aproximadamente 1.5 horas después de la dosis y tiene una vida media aproximada de 2.5 horas. Debido a su vida media corta, este fármaco se debe administrar cada 6 u 8 horas y presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de 1 a 20 mg. La excreción de la tizanidina se lleva a cabo principalmente en un 60% en la orina y alrededor de un 20% en las heces (PDR information, 2006). La dosis, dependiendo del padecimiento puede ser de 2 mg 3 o 4 veces al día ó usualmente puede ser superior a 24 mg dividido en administraciones 3 a 4 veces al día el máximo recomendado es de 36 mg día.

35

La tizanidina puede provocar efectos secundarios tales como: vértigo y debilidad, así como mareos, malestar estomacal, vómito, sensación de cosquilleo en los brazos, piernas, manos y pies, sensación de sequedad en la boca, espasmos musculares más fuertes e inclusive contracción muscular severa.

40

Meloxicam es un analgésico antiinflamatorio no esteroide (AINE's), inhibidor selectivo de la COX-II, derivado del ácido enólico, tiene propiedades antiinflamatorias y buen perfil de tolerabilidad. Está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide aguda y crónica, osteoartritis (enfermedad articular degenerativa), periartritis de hombro y de cadera, así como de las distensiones musculares y de los ataques de gota, tratamiento de la inflamación y dolor, dolor con traumatismos, procesos inflamatorios de tejidos blandos (vías aéreas), padecimientos ginecológicos y dismenorrea primaria.

45

La biodisponibilidad absoluta de meloxicam es del 89% y se ha registrado que su farmacocinética después de una administración intravenosa es lineal en el intervalo de 5 a 60 mg. La vida media de eliminación del meloxicam varía entre 15 y 20 horas y se ha registrado que es constante a las diferentes dosis terapéuticas de meloxicam, lo que indica que el metabolismo es lineal en el intervalo terapéutico de este fármaco (Gates et al., 2005; PDR Information, 2006). La concentración plasmática máxima se alcanza entre 4 y 5 horas después de su administración, indicando una absorción lenta (Carrasco-Portugal et al., 2005). Adicionalmente, se observa un segundo pico de concentración entre 12 y 14 horas después de su administración, lo que sugiere recirculación gastrointestinal (PDR Information, 2006).

Se ha registrado que las dosis efectivas para las indicaciones terapéuticas son de 7.5 y 15 mg diarios. Cabe mencionar que se ha evaluado si 22.5 mg de meloxicam producen un mayor efecto. Sin embargo, solo se observó un aumento de los eventos adversos a nivel gastrointestinal. De tal modo que la dosis máxima diaria recomendada para el meloxicam es de 15 mg (Ahmed et al., 2005).

5 La FDA y el Consejo de Salud inglés indican que los antiinflamatorios no esteroideos que son utilizados hoy día, en su inmensa mayoría son responsables de lesiones gástricas. El meloxicam provoca efectos secundarios y, al igual que otros AINE's, estos efectos son principalmente síntomas gastrointestinales tales como: pirosis (calor al estómago), diarrea, dolor de garganta, tos, rinorrea (secreción nasal) así como dispepsia, náuseas, vómito, constipación, úlcera gastrointestinal, sangrado macro o microscópico de origen gastrointestinal, anormalidades transitorias de los parámetros de la función hepática, alteraciones de los parámetros de la función renal, prurito, erupciones cutáneas y fotosensibilidad.

10 Para la combinación de la presente invención, tizanidina y meloxicam, no existe competencia por las rutas metabólicas. La tizanidina actúa centralmente, su sitio de acción principal es la médula espinal, reduciendo el tono muscular, además de sus propiedades de relajante muscular también ejerce un efecto analgésico central moderado. Meloxicam actúa sobre la inhibición de las prostaglandinas, actuando principalmente sobre la coenzima oxigenasa II (COX-II), que es responsable principal del dolor, su poca actividad sobre la COX-I disminuye los trastornos gástricos y renales.

15 La presente formulación pone a disposición una combinación de efecto sinérgico con una actividad de músculo relajante analgésico antiinflamatorio no esteroide. Dicha formulación permite el tratamiento de la espasticidad muscular, desordenes relacionados con padecimientos musculares y/o músculo esquelético, así como dolor en general de moderado a severo en una sola unidad de dosis. Esta sinergia puede permitir que la posología sea de una a dos veces al día y/o se disminuya la concentración de activos en la formulación, con el beneficio de que esta sinergia de la formulación permite la disminución de efectos adversos. Cabe mencionar que la nueva combinación presenta un efecto sinérgico que se observa en una mayor actividad músculo relajante y efecto analgésico antiinflamatorio.

20 Algunas de las modalidades preferidas de la composición se refieren a las siguientes dosis de tizanidina y meloxicam: 6mg y 7.5mg, 6mg y 15mg, 12mg y 15mg, respectivamente. De forma general, la relación entre tizanidina y meloxicam variaría entre 83% - 16% es decir, mientras tizanidina variará entre 0.5 a 36mg en cada dosis, meloxicam variará entre 2mg y 15mg.

25 La solicitud internacional PCT/US85/02335 se refiere a una composición farmacéutica y un método de uso de la misma para el tratamiento de desordenes músculo esquelético. Dicha composición comprende un relajante muscular más un analgésico antiinflamatorio no esteroide. El fármaco músculo esquelético se selecciona de metocarbamol, carisoprodol o diazepam. El analgésico se selecciona de: piroxicam, sudoxicam o isoxicam.

30 La composición de la presente invención, a diferencia de la citada en la solicitud internacional PCT/US85/02335, resulta ser más segura y eficaz pues en dicha solicitud internacional se incluye como fármaco relajante muscular al carisoprodol. El uso y abuso de carisoprodol ha reportado algunas muertes, ya que puede causar depresión respiratoria (Davis G. SMJ, USA, 2003). En la descripción de la solicitud internacional PCT/US85/02335 se menciona la forma farmacéutica en tabletas convencionales. Dicha solicitud internacional no reivindica a una forma farmacéutica en particular ni menciona específicamente a meloxicam como analgésico antiinflamatorio no esteroide. En consecuencia se observa que la solicitud mencionada se refiere al uso de tabletas, a diferencia de la presente invención que es en cápsulas con microesferas de liberación modificada y tabletas de liberación modificada.

35 La solicitud internacional PCT/IB2004/001184 se refiere a una formulación farmacéutica, preferentemente en tabletas de liberación modificada, que se compone de un fármaco relajante muscular de liberación modificada y de un inhibidor de ciclo oxigenasa 2 (COX-II) de liberación rápida o inmediata, que preferentemente es valdecoxib. Dicha invención se caracteriza porque el relajante muscular se formula y se manufactura por separado, es decir, la composición 1 incluye al inhibidor de COXII y la composición 2 incluye al miorelajante, posteriormente la composición 2 se adiciona a la 1. Dicha solicitud internacional describe formulaciones que incluyen como inhibidor de COX-II a valdecoxib, celicoxib, paracoxib, etoricoxib o una mezcla de ellos. Cabe mencionar que todas los ejemplos incluidos en la solicitud PCT/IB2004/001184 se refieren a valdecoxib. Resulta relevante considerar que en el texto de dicha solicitud internacional no se menciona al compuesto meloxicam.

40 Es importante resaltar que se han descrito interacciones farmacocinéticas entre tizanidina y rofecoxib debido a que el rofecoxib inhibe el metabolismo de la tizanidina, ocasionando la acumulación de la misma y la aparición de eventos

adversos. Esta interacción ha limitado el uso de la combinación, tizanidina con rofecoxib. Lo anterior no sucede en la presente invención pues no existe interacción farmacocinética entre tizanidina y meloxicam.

5 La presente invención, a diferencia de lo citado en la solicitud internacional PCT/IB2004/001184, se refiere específicamente a cápsulas con microesferas de liberación modificada. La presente invención comprende un fármaco
relajante muscular, específicamente tizanidina, de liberación modificada, en particular llamada de "liberación repetida", y
un analgésico antiinflamatorio no esteroide, específicamente meloxicam, de liberación inmediata. La forma en que se ha
diseñado esta formulación permite en una primera fase la liberación inmediata de meloxicam y una parte de tizanidina
entre 40 a 60%, posteriormente, en no menos de 2 horas, en una segunda fase se libera el resto de tizanidina. Con este
10 mecanismo se mejora considerablemente el alcance terapéutico y se disminuyen los posibles efectos adversos pues se
logra mantener la concentración plasmática de tizanidina y se evitan importantes variaciones de concentración. En la
presente invención se desarrolló un proceso continuo que no incluye preformulaciones independientes; lo que da como
resultado una reducción de tiempos y costos de fabricación.

15 El diseño de la composición descrito anteriormente logra una composición que mantiene la actividad terapéutica en por
lo menos 12 horas continuas pues se mantienen las concentraciones plasmáticas requeridas de los principios activos
para lograr un efecto terapéutico óptimo.

20 La solicitud internacional PCT/CR02/000001 se refiere a una formulación farmacéutica, preferentemente en tabletas, que
contiene un antiinflamatorio no esteroide inhibidor selectivo de COX-II y un relajante muscular para tratar el dolor
especialmente el muscular. Aunque se mencionan diversos compuestos como inhibidores de COX-II y como relajante
muscular, todos los ejemplos se refieren a la combinación de rofecoxib con pridinol. A diferencia de la composición de la
presente invención que se refiere a una combinación específica de tizanidina y meloxicam, y el proceso de manufactura
para obtener cápsulas con microesferas de liberación modificada, donde la tizanidina es de liberación modificada y
meloxicam es de liberación rápida o inmediata; la cual es útil en el tratamiento de espasticidad muscular, desordenes
relacionados con padecimientos musculares y/o músculo esquelético, dolor en general de moderado a severo.

25 A diferencia de la presente invención, que se presenta en cápsulas con microesferas de liberación controlada;
actualmente en el mercado existen composiciones que contienen un fármaco tipo AINE más un relajante muscular en
forma de tabletas de liberación inmediata. Estos productos incluyen mezclas de carisoprodol con meloxicam y
metocarbamol con meloxicam, dichas composiciones presentan interacciones gástricas de consideración y problemas de
deglución dada la cantidad de principio activo que incluyen.

30 También hay que considerar que al administrar un medicamento en forma de microesferas se disminuyen las posibles
lesiones gástricas pues las microesferas se distribuyen en una mayor superficie de contacto en el espacio gástrico. En el
caso de los comprimidos convencionales, aparentemente se depositan en una sección más restringida del espacio
gástrico, lo que puede ocasionar una lesión en dicha sección.

35 Por lo descrito previamente existe la necesidad de una composición farmacéutica que contenga un relajante muscular
(tizanidina) y un analgésico antiinflamatorio no esteroide (meloxicam) y que permita su administración una a dos veces al
día.

En la presente invención de manera sorprendente se logra obtener una composición de liberación modificada donde
coexisten dos principios activos con marcada diferencia en tiempos de concentración plasmática (Tmax) y en tiempos de
vida media, cuya administración sea una o dos veces al día.

40 La composición de la presente invención es útil en el tratamiento de espasticidad, desordenes relacionados con
padecimientos musculares y/o músculo esquelético y dolor en general de moderado a severo.

Dada la diferencia en tiempos de concentración plasmática y en tiempos de vida media para meloxicam y tizanidina se
derivó la necesidad de retardar la liberación de tizanidina para tener concentraciones plasmáticas de los principios
activos semejantes y conseguir una actividad terapéutica constante de la combinación.

45 Es importante notar que en la presente invención se tiene un proceso que permite tener una composición en la cual se
modifica la liberación de tizanidina sin afectar la liberación de meloxicam.

En la presente invención se desarrolló un proceso de liberación modificada que evita los picos de concentración plasmática y se mantienen los niveles constantes de concentraciones plasmáticas terapéuticas lo cual disminuye los efectos adversos.

5 Se ha registrado que para el tratamiento de la espasticidad, se usan sustancias tales como el baclofén y el diazepam que producen tolerancia y sedación del paciente, inconvenientes que no se presenta en la combinación de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las figuras anexas ilustran el comportamiento de las composiciones de la presente invención al ser administradas.

En la figura 1 se observa el perfil esperado de liberación inmediata o rápida.

10 En la figura 2 se observa el perfil de liberación modificada de la composición de la presente invención.

En la figura 3 se observa el diseño de la composición.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15 La presente invención provee una composición farmacéutica útil en el tratamiento terapéutico de padecimientos relacionados con espasticidad, desordenes relacionados con padecimientos musculares y/o músculo esquelético, dolor en general de moderado a severo.

La composición propuesta es una formulación de administración oral que se refiere a una composición de un fármaco relajante muscular más un fármaco tipo AINE en presentación de cápsulas de liberación modificada con microesferas recubiertas. Existen dos formas de liberación de fármacos: (1) es rápida o inmediata y (2) las formas de liberación modificada que a su vez se dividen en liberación sostenida, programada, repetida, entre otras.

20 La Figura 1 describe una curva de absorción que presenta las formas farmacéuticas de liberación inmediata. En esta gráfica, se representa el comportamiento de dos fármacos que alcanzan sus tiempos de concentración plasmática máxima en tiempos marcadamente diferentes. "A" representa el comportamiento que sigue un fármaco que alcanza su concentración plasmática máxima (Cmax) en un tiempo corto y "B" lo hace en un tiempo más amplio. Por lo tanto, para mantener el efecto terapéutico de "A" durante el tiempo que lo hace el fármaco "B" es necesario una administración de dos dosis de "A", las que en la grafica se representan como "A1" y "A2".

25 Las formas farmacéuticas de liberación modificada son aquellas diseñadas de tal manera que se modifica la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo. Una de las modalidades de la liberación modificada es la liberación repetida, ésta caracteriza a aquellas formas de dosificación de liberación extendida que liberan fracciones del principio activo en determinados intervalos de tiempo.

30 En la presente invención se formuló una composición que contiene tizanidina y meloxicam y que permite mantener los requerimientos de concentración plasmática para obtener el efecto terapéutico deseado como se muestra en la figura 2. En esta gráfica se representa el comportamiento de dos fármacos que alcanzan sus tiempos de concentración plasmática máxima en tiempos marcadamente diferentes que se han administrado conjuntamente, formulados en una forma farmacéutica de liberación repetida donde: "A" representa el comportamiento que sigue un fármaco que alcanza su Cmax en un tiempo corto y "B" el comportamiento de un fármaco alcanza su Cmax en un tiempo marcadamente más largo. El fármaco "A" tiene dos periodos de liberación. La gráfica muestra como "A" alcanza un nivel de concentración plasmática y, tiempo después, se libera una segunda dosis terapéutica de "A", este tiempo se asemeja al comportamiento del fármaco "B".

35 El proceso de la presente invención se caracteriza porque se reducen los tiempos de operación, en comparación con un proceso similar donde se realicen recubrimientos por separado de los principios activos u otro proceso donde se necesite dar un tratamiento previo a los activos para incluirlos en una misma formulación en una misma capa entérica.

El proceso de la presente invención permite que se controle la liberación del principio activo tizanidina sin afectar la liberación inmediata de meloxicam.

5 Cabe mencionar que el manejo de concentraciones bajas de principio activo representa un problema técnico para obtener microesferas que cumplan con uniformidad de contenido y uniformidad de dosis de la formulación, sin embargo en el proceso de la presente invención se desarrolla una metodología que permite controlar la liberación de tizanidina, la cual se considera es de baja concentración en la composición.

10 En la presente invención tizanidina se presenta en dos capas diferentes separadas por una película polimérica retardante, cada capa tiene una cantidad de alrededor de 3mg de activo. Sin embargo, esta invención cumple satisfactoriamente con la uniformidad de contenido y uniformidad dosis requeridas. El proceso de la presente invención disminuye la liberación de polvos, lo cual repercute en altos rendimientos de la formulación.

15 Otra ventaja del proceso de la presente invención es el que se trabaje a temperaturas cercanas a la del medio ambiente, lo que implica ahorro de energía y evita posibles degradaciones de los activos y excipientes de la novedosa composición.

20 La composición es de liberación repetida, modalidad preferida de esta invención y se caracteriza porque se compone de una microesfera recubierta con capas poliméricas (membrana semipermeable) sobre un núcleo inerte; la difusión del fármaco depende del tipo de membrana, del espesor, del pH al que se encuentre y el sitio donde se debe liberar el fármaco. Las capas se componen de un polímero adhesivo preferentemente Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) más el fármaco, seguida de una película insoluble en pH ácido o semipermeable y finalmente una segunda capa del polímero adhesivo. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en cápsulas caracterizada porque las microesferas recubiertas comprenden:

a) núcleos inertes recubiertos con una primera película formada por un fármaco relajante muscular, al menos un polímero adhesivo y al menos un agente plastificante;

25 b) una segunda película polimérica retardante, al menos un agente plastificante y solución reguladora; y

c) una tercera película formada por un fármaco AINE, el fármaco relajante muscular de la primera película, al menos un polímero adhesivo, al menos un agente plastificante y al menos un agente tensoactivo; en donde el fármaco relajante muscular presenta liberación modificada y el fármaco AINE presenta liberación inmediata.

30 La primera película contiene la parte del fármaco que es liberada de manera retardada y la tercera película se compone de los dos principios activos para ser liberados en forma rápida o inmediatamente.

35 En la figura 3 se muestra el diseño de la composición que presenta la microesfera de la invención donde: "A" es el núcleo inerte; "B" es la primera película formada por tizanidina o sus sales farmacéuticamente aceptables (entre 40 y 60% del total de tizanidina en esta película), al menos un polímero adhesivo y al menos un agente plastificante; "C" es la segunda película polimérica retardante, al menos un agente plastificante y solución reguladora; y "D" es la tercera película formada por meloxicam, tizanidina (entre 40 y 60% del total de tizanidina en esta película) o sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un polímero adhesivo, al menos un agente plastificante, al menos un agente tensoactivo y otros excipientes.

40 En la presente invención se formula un medicamento en forma de microesferas (núcleos inertes) con activos de dosis relativamente bajas, particularmente la tizanidina que es el activo de menor concentración, el cual se presenta dividido en dos capas o películas. El trabajar con concentraciones de activos relativamente bajas (6 mg) implica una serie de dificultades sobre todo cuando se trata de liberación controlada, pues se requiere garantizar que dicho activo esté distribuido de manera uniforme. Para lograr esto es importante determinar las condiciones operativas y de proceso que nos permitan adherir de forma eficiente dicho activo. Por otra parte cuantificar "in vitro" la liberación del activo requiere el desarrollo de una metodología analítica lo suficientemente sensible para cuantificar bajas concentraciones.

45 FORMULACIONES

A continuación se describe la formulación en tabletas y cápsulas con microesferas de liberación modificada así como el proceso de manufactura de la combinación farmacéutica tizanidina y meloxicam.

La composición se caracteriza por la combinación de tizanidina o sus sales farmacéuticamente aceptables y meloxicam o sus sales farmacéuticamente aceptables y excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

A continuación se mencionan los excipientes o vehículos preferidos para la presente invención:

- 5 • Base de núcleos inertes de celulosa o de azúcares seleccionados de: lactosa, glucosa, dextrosa o sacarosa. Esta base le conferirá soporte a los activos y a los vehículos o excipientes de la microesfera.
- Polímero adhesivo o aglutinante, seleccionado de hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado o hidroxipropilmetilcelulosa. Este polímero le confiere cuerpo y cohesión a la microesfera.
- Agente plastificante seleccionado de propilenglicol o polietilenglicol 20000. Le otorga características de resistencia y plasticidad a la microesfera.
- 10 • Polímero retardante, seleccionado de derivados de metacrilatos como: Eudragit S 100, Eudragit RS, Eudragit RL, Eudragit L30D55, Eudragit 100 55 o Eudragit L 100. Este polímero es un material enterico que recubre y protege a la microesfera para: mejorar la resistencia a la manipulación; enmascarar el sabor u olor desagradables; y mejorar el aspecto y la estabilidad durante el almacenamiento.
- 15 • Agente tensoactivo aniónico o catiónico que ayuda a esparcir y humectar las sustancias activas y el polímero retardante, para facilitar su aplicación en el proceso de recubrimiento.
- Solución reguladora ácida y/o básica seleccionada de solución de: ácido clorhídrico, ácido acético, hidróxido de sodio o hidróxido de amonio.
- Otros excipientes o vehículos que pueden usarse son celulosa microcristalina, lactosa, fumarato de sodio, colorante y saborizante.

20 La composición obtenida por la presente invención contiene un rango de dosis de los principios activos que para tizanidina va desde un 0.5 a un 36% de concentración de la unidad de dosis y de meloxicam va desde un 2.0 a 15% de concentración de la unidad de dosis, más excipientes farmacéuticamente aceptables, en rangos que se modifican y adecuan según las concentraciones de los activos en la formulación.

Ejemplo 1: Formulación general de cápsulas con microesferas

Principios activos y excipientes	Porcentaje %
Activo 1. Relajante muscular	0.5 - 36.0
A Activo 2. Analgésico AINE inhibidor de COXII	2.0 - 15.0
Núcleos inertes	37.0 - 75.0
Aglutinante	1.5 - 6.0
Material enterico (metacrilatos)	7.0 - 11.1
Plastificante 1	1.0 - 2.0
Agente tensoactivo	0.2 - 0.5
Plastificante 2	1.2 - 3.0
Buffer de ajuste	---
Agua	---
30 Total	100

Ejemplo 2: Formulación propuesta de cápsulas con microesferas

Principios activos y excipientes	Porcentaje
Tizanidina (activo 1)	0.5
Meloxicam (activo 2)	2.0
Núcleos inertes	75.0
Hidroxipropilmetilcelulosa	6.0
Eudragit S-100	11.1
Trietil citrato (Eudraflex-2)	2.0
Lauril sulfato de sodio	0.5
Polietilenglicol	3.0
Agua*	---
Hidróxido de amonio*	---
Total	100

5

Ejemplo 3: Formulación de cápsulas con microesferas

Principios activos y excipientes	Porcentaje
Tizanidina	36.0
Meloxicam	15.0
Núcleos inertes	38.0
Hidroxipropilmetilcelulosa	1.5
Eudragit S-100	7.0
Trietil citrato (Eudraflex-2)	1.0
Lauril sulfato de sodio	0.2
Polietilenglicol	1.0
Agua*	---
Hidróxido de amonio*	---
Total	100

10

15

Ejemplo 4: Formulación de cápsulas con microesferas.

Principios activos y excipientes	Porcentaje
Tizanidina	6.0
Meloxicam	15.0
Núcleos inertes	68.0
Hidroxipropilmetilcelulosa	1.5
Eudragit S-100	7.0
Trietil citrato (Eudraflex-2)	1.0
Lauril sulfato de sodio	0.2
Polietilenglicol	1.0
Agua*	---
Hidróxido de amonio*	---
Total	100

5

Ejemplo 5: Formulación de cápsulas con microesferas

Principios activos y excipientes	porcentaje
Tizanidina	12.0
Meloxicam	15.0
Núcleos inertes	62.0
Hidroxipropilmetilcelulosa	1.5
Eudragit S-100	7.0
Trietil citrato (Eudraflex-2)	1.0
Lauril sulfato de sodio	0.2
Polietilenglicol	1.0
Agua*	---
Hidróxido de amonio*	---
Total	100

10

15

Ejemplo 6: Formulación de Tabletas

Principios activos y excipientes	porcentaje
Tizanidina	1.0-1.3
Meloxicam	1.3-1.6
Núcleos inertes	12.5-15.4
Hidroxipropilmetilcelulosa	0.9-1.1
Eudragit S-100	1.9-2.4
Trietil citrato (Eudraflex-2)	0.2-0.4
Lauril sulfato de sodio	0.07-0.09
Polietilenglicol	0.3-0.5
Celulosa	27.0-33.0
Estearil fumarato de sodio	1.8-2.2
Lactosa cuanto baste para (cbp)	100%

5

Ejemplo 7: Modalidad preferida de la formulación de cápsulas con microesferas

Principios activos y excipientes	porcentaje	mg por cada 10mg de composición
Tizanidina (Activo A)	6.00	6.00
Meloxicam (Activo B)	7.50	7.50
Núcleos inertes	66.60	66.60
HPMC	4.90	4.90
Eudragit S-100	10.70	10.70
Trietil citrato (Eudraflex-2)	1.60	1.60
Lauril sulfato de sodio	0.37	0.37
Polietilenglicol	2.15	2.15
Agua	--	--
Hidróxido de amonio	--	--
Total	100	100

Elaboración de la formulación de cápsulas con microesferas.

Asegurar los materiales y equipos que correspondan a la manufactura de la formulación. El proceso para la preparación de la formulación preferida es el siguiente:

- 5 1. Se pesan los componentes de la formula.
2. Disolver el polímero adhesivo o aglutinante seleccionado.
3. Agregar la parte que corresponda del principio activo que se liberara en dos pasos (activo "A") a la mezcla del punto 2, se mezclan hasta su homogeneidad.
4. Agregar el plastificante a la preparación de 3, se mezclan hasta su homogeneidad.
- 10 5. Aparte, colocar en el equipo de lecho fluidizado los núcleos inertes e iniciar con la agitación.
6. Comenzar el asperjado de la preparación del punto 4
7. Aparte, preparar una solución del polímero retardante Eudragit S-100, plastificante y de ser necesario solución buffer de hidróxido de sodio para ajuste de pH. se mezclan hasta su homogeneidad.
8. Asperjar la preparación del punto 7 sobre los núcleos ya recubiertos.
- 15 9. Aparte, preparar una solución que contenga aglutinante, plastificante y agente tensoactivo.
10. Se incorpora sobre la preparación del punto 9, el resto del principio activo "A" y el total de principio activo "B".
11. A la mezcla obtenida en el punto 10 se le agrega agua y se agita constantemente hasta su homogenización.
12. Asperjar la preparación del punto 11 a los núcleos recubiertos con anterioridad en el punto 8.
13. Secar el producto a las condiciones requeridas.
14. Encapsular el producto.

20 El proceso para la elaboración de las microesferas recubiertas de la presente invención se caracteriza porque las etapas de recubrimiento se realizan de forma continua y a temperatura ambiente. En dicho proceso, sobre los núcleos inertes se adiciona por aspersión:

a) una preparación del fármaco relajante muscular, al menos un polímero adhesivo, al menos un agente plastificante y al menos un tensoactivo;

25 b) una segunda película formada por una película polimérica retardante, al menos un agente plastificante y al menos una solución reguladora; y

c) una tercera película formada por un fármaco AINE, el fármaco relajante muscular, al menos un polímero adhesivo, al menos un agente plastificante y al menos un agente tensoactivo.

30 La presente invención pone a disposición una composición de relajante muscular con un analgésico antiinflamatorio no esteroide para el tratamiento de espasticidad, desordenes relacionados con padecimientos musculares y/o músculo esquelético, dolor en general de leve a agudo.

35 Con la presente invención se desarrolla un medicamento para tratar la espasticidad, la inflamación y el dolor de leve a agudo en una sola unidad de dosis de liberación modificada para ser administrado una o dos veces al día, ofrece un mejor control de los niveles plasmáticos de los fármacos, se reduce la incidencia y severidad de los efectos secundarios de los dos fármacos, así como la reducción de la irritación gástrica provocada por los fármacos comprimidos de liberación convencional, tanto por las características propias de la liberación modificada, como por el aprovechamiento de las características gastro-protectoras de la tizanidina.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque las microesferas recubiertas comprenden:

a) núcleos inertes recubiertos con una primera película formada por un relajante muscular, al menos un polímero adhesivo y al menos un agente plastificante;

5 b) una segunda película polimérica retardante, al menos un agente plastificante y solución reguladora; y

c) una tercera película formada por un fármaco AINE, el relajante muscular de la primera película, al menos un polímero adhesivo, al menos un agente plastificante y al menos un agente tensoactivo;

en donde el relajante muscular presenta liberación modificada y el fármaco AINE presenta liberación inmediata.

10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el relajante muscular presenta tiempos de concentración plasmática y de vida media diferente al tiempo de concentración plasmática y de vida media del fármaco AINE.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el relajante muscular es tizanidina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el fármaco AINE es meloxicam o sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la concentración de tizanidina o sus sales farmacéuticamente aceptables es de 0.5 a 36% por cada unidad de dosis.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde la concentración de meloxicam o sus sales farmacéuticamente aceptables es de 2.0 a 15% por cada unidad de dosis.

20 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el relajante muscular es tizanidina y el fármaco AINE es meloxicam, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde la dosis de tizanidina es de 6 mg y la dosis de meloxicam es de 7.5 mg.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde la dosis de tizanidina es de 6 mg y la dosis de meloxicam es de 15 mg.

25 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde la dosis de tizanidina es de 12 mg y la dosis de meloxicam es de 15 mg.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde los núcleos inertes son de celulosa o de azúcares seleccionados de sacarosa, lactosa, glucosa o dextrosa.

30 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el polímero adhesivo se selecciona de hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado o hidroxipropilmetilcelulosa.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el agente plastificante se selecciona de propilenglicol o polietilenglicol 20000.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la película polimérica retardante se selecciona de derivados de metacrilatos.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde los derivados de metacrilatos son: Eudragit S 100, Eudragit RS, Eudragit RL, Eudragit L30D55, Eudragit 100 55 o Eudragit L 100.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el agente tensoactivo puede ser aniónico o catiónico.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la solución reguladora puede ser ácida o básica.
- 5 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde la solución se selecciona de: ácido clorhídrico, ácido acético, hidróxido de sodio o hidróxido de amonio.
19. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento indicado en el tratamiento de espasticidad, desordenes relacionados con padecimientos musculares y/o músculo esquelético, y dolor en general de leve a agudo donde dicha composición que tiene una menor incidencia de daño gástrico.
- 10 20. Un proceso para obtener la composición de la reivindicación 1, caracterizado porque sobre los núcleos inertes se adiciona por aspersión:
- a) una preparación del relajante muscular, al menos un polímero adhesivo, al menos un agente plastificante y al menos un tensoactivo;
- 15 b) una segunda película formada por una película polimérica retardante, al menos un agente plastificante y al menos una solución reguladora; y
- c) una tercera película formada por un fármaco AINE, el relajante muscular, al menos un polímero adhesivo, al menos un agente plastificante y al menos un agente tensoactivo.
21. El proceso para elaborar las microesferas recubiertas de la reivindicación 20, en donde el proceso se caracteriza porque las etapas de recubrimiento se realizan en forma continua y a temperatura ambiente.
- 20 22. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque es una composición de administración oral.
23. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de cápsulas.
24. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de tabletas.
- 25 25. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el efecto sinérgico de la misma permite una posología de una a dos veces al día.

FIGURA 1

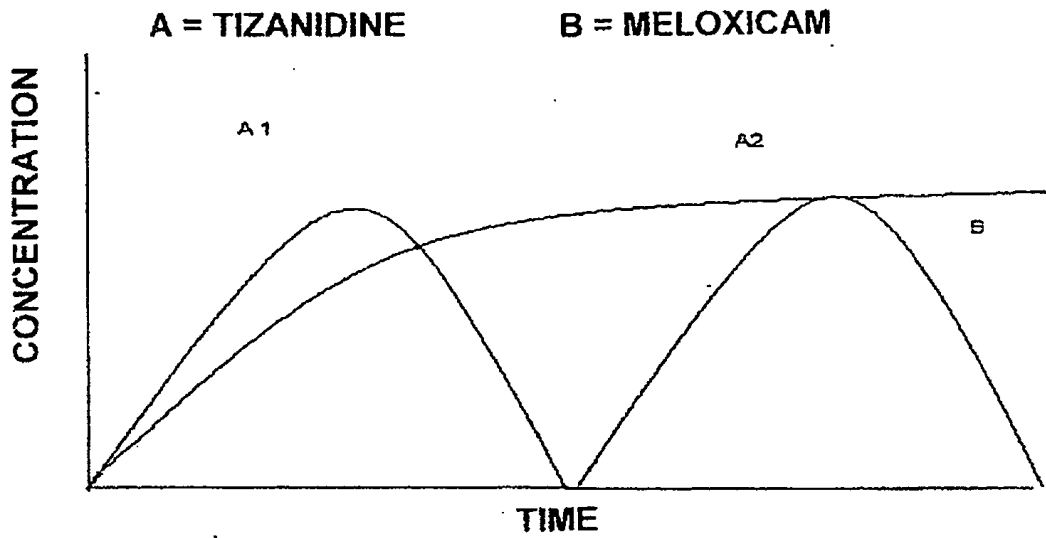


FIGURA 2

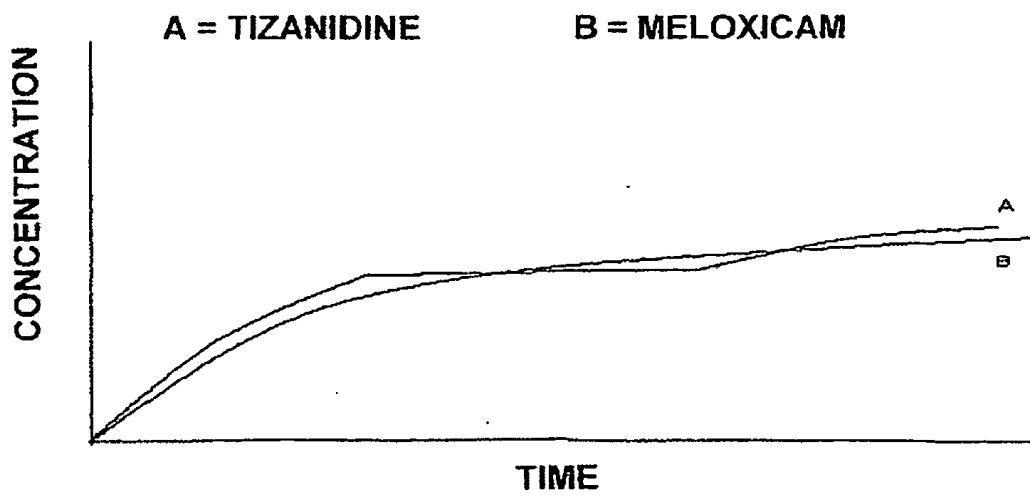


FIGURA 3

