

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 468**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2006 E 06022985 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 1795186**

54 Título: **Preparado farmacéutico que comprende flupirtina con liberación controlada de principio activo**

30 Prioridad:

08.11.2005 DE 102005054610

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

19.02.2014

73 Titular/es:

**TEVA GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**TERHAAG, BERND;
WOLF, JOACHIM;
QADAN, ASAL y
FAUSTMANN, BARBARA**

74 Agente/Representante:

FÀBREGA SABATÉ, Xavier

ES 2 443 468 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

Preparado farmacéutico que comprende flupirtina con liberación controlada de principio activo

5 La invención se refiere a preparados farmacéuticos sólidos que comprenden flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles como principio activo, en los que al menos una parte de la flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles está presente como formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo, así como a un compactado de principio activo que comprende flupirtina y a un procedimiento para su preparación.

10 La flupirtina es un analgésico de acción predominantemente central que reduce adicionalmente las contracturas musculares elevadas. El campo de empleo terapéutico esencial de la flupirtina es el tratamiento de dolores crónicos como, por ejemplo, dolores musculoesqueléticos, dolores postoperatorios, dolores por heridas o dolores causados por tumores. Mediante un mecanismo de acción especial en el canal de K^+ neuronal (Selective Neuronal Potassium Channel Opener [SNEPCO]), la flupirtina reduce la excitabilidad elevada y actúa indirectamente como antagonista de NMDA. De esta manera, reduce el aumento de la concentración de Ca^{++} intracelular.

15 La flupirtina se administra, habitualmente en forma de su sal fisiológicamente compatible maleato de flupirtina, por vía oral, rectal o parenteral. Las formulaciones habituales para la administración de flupirtina conducen a una liberación rápida del principio activo, de modo que comienza rápidamente su efecto analgésico. A la vez, se observa una rápida extinción del efecto. Por ello, el tratamiento de dolores crónicos fuertes con flupirtina requiere la administración del medicamento a intervalos relativamente cortos, para garantizar así una concentración suficiente de principio activo en el plasma sanguíneo del paciente. En la aplicación oral, se administran por tanto generalmente tres veces al día de 100 a 200 mg de maleato de flupirtina, en la administración rectal de 3 a 4 veces al día 150 mg. Son efectos secundarios típicos de la flupirtina cansancio, mareos, molestias gastrointestinales y diarrea.

20 La necesidad de una aplicación frecuente de principio activo conduce sin embargo fácilmente a errores en la toma así como a oscilaciones indeseadas de la concentración plasmática, lo que es perjudicial para la conformidad del paciente y el aprovechamiento terapéutico, particularmente en el tratamiento de estados de dolor crónico. Es por tanto deseable una forma de dosificación farmacéutica con liberación retardada (formulación de retardo) del principio activo flupirtina que deba administrarse solo una a dos veces al día.

25 Son conocidas por el documento EP 0615754 B1 preparados farmacéuticos sólidos que contienen el principio activo flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles y un componente de retardo y de los cuales se libera controladamente el principio activo flupirtina. La liberación de principio activo se efectúa controlada por la matriz o el pH.

30 Se usa como componente de retardo en el documento EP 061574 B1 el poli(ácido acrílico) (Carbopol®934). A este respecto, se trata de un formador de matriz hidrófilo. El control de la liberación de principio activo se efectúa mediante el hinchamiento del formador de matriz. La liberación de principio activo es por ello controlada por la matriz, es decir la liberación se efectúa en los comprimidos completos (forma de dosificación unitaria única) mediante una degradación de la matriz que tiene lugar con el tiempo. En formas de dosificación unitaria únicas, la fragmentación de los comprimidos por la alteración de la relación de superficie a volumen y una velocidad de difusión alterada conducen a una cinética de liberación alterada.

35 Además, se utiliza en el documento EP 0615754 B1 una mezcla de goma laca y Eudragit®L como componente de retardo. La goma laca/Eudragit® L100 sirve en el preparado galénico como componente resistente a los jugos gástricos. La liberación controlada de principio activo se efectúa a este respecto mediante la elevación del valor de pH en el intestino. El maleato de flupirtina usado es sin embargo soluble en ácido clorhídrico (jugo gástrico) y la preparación de un preparado galénico modificado resistente a los jugos gástricos es por tanto contraproducente para la resorción del principio activo.

40 A pesar del uso de componentes resistentes a jugos gástricos, se libera además ya durante la primera hora un 43% del principio activo contenido en HCl 0,1 N. Esto muestra que la goma laca/Eudragit® L1000 en este preparado farmacéutico actúa de forma poco retardante y sirve probablemente solo como aglutinante.

45 El documento WO 97/14415 A1 divulga una formulación farmacéutica que comprende un antagonista de receptor de NMDA, en la que el principio activo está presente tanto en forma de liberación inmediata de principio activo como en forma de liberación retardada. Las formulaciones se preparan mezclando gránulos que contienen principio activo para liberación inmediata con aglomerados que contienen principio activo recubiertos con un componente de retardo para liberación retardada, y se rellenan en cápsulas. Sin embargo, la flupirtina no es un antagonista de receptor de NMDA directo, y presenta propiedades físicas muy específicas que no son comparables con la generalidad de los antagonistas de receptor de NMDA.

50 El documento WO2004/012700 se refiere a una formulación farmacéutica que comprende un componente activo de alta solubilidad a alta dosis y un componente activo de solubilidad media a baja dosis, de modo que en combinación proporcionan una formulación farmacéutica retardada.

El artículo de F. Lecomte *et al.*, *Pharmaceutical Research*, vol. 22, nº 7, julio de 2005, páginas 1129 a 1141, se refiere al retardo del clorhidrato de verapamilo mediante el recubrimiento de esferas que contienen clorhidrato de verapamilo.

5 La publicación de R. Bodmeier, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 43, 1997, páginas 1 a 8, se refiere a la compactación de aglomerados recubiertos a comprimidos estables y describe los parámetros de procedimiento necesarios para ello.

10 La publicación de A. Debunne *et al.*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22, 2004, páginas 305 a 314, se refiere a una investigación de la influencia de la formulación y de los parámetros de compresión sobre las propiedades de comprimidos que contienen piroxicam.

15 El documento EP615754 describe preparados farmacéuticos que contienen flupirtina con liberación controlada de principio activo usando un componente de retardo en forma de dosificación unitaria única.

20 Existe además también por tanto la necesidad de preparados farmacéuticos sólidos mejorados de flupirtina que garanticen una liberación uniforme y mantenida de principio activo durante largo tiempo y por tanto deban tomarse solo una a dos veces al día.

25 Es por tanto objetivo de la invención proporcionar un preparado farmacéutico sólido para aplicación oral o rectal con liberación controlada de principio activo que contenga como principio activo flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles, así como procedimientos para su preparación, en la que el preparado farmacéutico presente un efecto duradero de modo que deba tomarse solo de una a dos veces al día. Además, debe mejorarse la seguridad farmacéutica (mejor biodisponibilidad, menos apariciones de efectos secundarios) y evitar el riesgo de "absorción rápida" ("dose dumping").

30 Según la invención, se consigue el objetivo mediante un preparado farmacéutico sólido como se cita al inicio en el que

a. la formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo comprenda compactados de principio activo que están recubiertos con un componente de retardo, preferiblemente de manera uniforme, y que comprenden dado el caso coadyuvantes farmacéuticos habituales, de modo que se garantice una liberación uniforme de la flupirtina a partir de los compactados, y

35 b. los compactados de principio activo presenten un tamaño de partícula de 160 a 800 µm, preferiblemente de 250 a 500 µm, y preferiblemente sean esféricos o aproximadamente esféricos. El tamaño de partícula se mide a este respecto según el análisis de tamices 2.9.12. según la Ph. Eur. 5.

40 Los compactados recubiertos con componente de retardo que comprenden flupirtina no se han descrito ni sugerido en el estado de la técnica. Mediante la preparación de dichos compactados, se consigue el objetivo anteriormente indicado como se ilustra detalladamente a continuación.

45 El preparado farmacéutico según la invención con liberación controlada de principio activo contiene como principio activo flupirtina o sales de flupirtina fisiológicamente compatibles. Son sales fisiológicamente compatibles del principio activo flupirtina en el sentido de esta invención aquellas sales del principio activo que son compatibles en el uso farmacéutico con la aplicación a mamíferos y/o personas. Dichas sales fisiológicamente compatibles pueden formarse, por ejemplo, con ácidos inorgánicos u orgánicos. Son sales adecuadas, por ejemplo, clorhidrato de flupirtina, maleato de flupirtina y D-gluconato de flupirtina.

50 Los datos cuantitativos en la presente solicitud hacen referencia en el dato "flupirtina" siempre a la forma básica y en presencia de una sal han de convertirse correspondientemente al peso molecular elevado.

55 En la composición farmacéutica según la invención, al menos una parte de la flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles está presente como formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo. Es por ello también componente de la invención un preparado farmacéutico en el que toda la flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles está presente en la composición farmacéutica según la invención como formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo.

60 Además, el preparado farmacéutico puede comprender, además de flupirtina, otros principios activos, preferiblemente contiene sin embargo solo flupirtina. Ciertamente, la flupirtina se proporciona en una cantidad farmacéuticamente activa.

65 El término "liberación retardada de principio activo" significa en el marco de la presente invención una liberación de principio activo *in vitro* de como máximo 75% durante un periodo de al menos 4 h. Esta velocidad de liberación *in vitro* del principio activo desde el preparado farmacéutico se mide a este respecto usando el procedimiento de

paletas de la Ph. Eur. a 100 rpm en un tampón (según la Ph. Eur.) a un valor de pH de 6,8 a 37°C y con detección espectrofotométrica UV.

5 La parte de flupirtina presente como formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo o sus sales fisiológicamente compatibles se compacta hasta compactados de principio activo, dado el caso con la adición de coadyuvantes farmacéuticos habituales.

10 En la compactación, se compacta el principio activo (flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles) dado el caso con adición de coadyuvantes farmacéuticos habituales en un dispositivo adecuado como, por ejemplo, en una prensa de rodillos, en un compactador de rodillos, en un compactador de laminación o en una prensa de laminación en el hueco entre dos rodillos lisos o perfilados giratorios a contracorriente. A partir de la cinta de material así producida, denominada lámina (en alemán "Schülpe"), se prepara en un ciclo de trituración y posterior tamizado un compactado de principio activo de tamaño de partícula definido de 160 a 800 µm, preferiblemente de 250 a 500 µm.

15 En la compactación, se utilizan preferiblemente fuerzas de compactación hidráulicas de 3000 kN/m² hasta 9000 kN/m². Preferiblemente, se usa una velocidad de rodillo giratorio de 1 rpm hasta 10 rpm. La velocidad de tornillo giratorio puede variar entre 10 rpm hasta 70 rpm.

20 La flupirtina presenta una estructura cristalina en forma de aguja. A causa de esta estructura cristalina, la flupirtina no puede recubrirse óptima ni regularmente con un componente de retardo. Sobre todo, los bordes y puntas de las agujas pueden recubrirse con película solo difícil e irregularmente. Mediante la compactación, se ha logrado sorprendentemente la optimización las propiedades físicas de la flupirtina de modo que se posibilita un recubrimiento con película reproducible y uniforme.

25 Ventajosamente, la fuerza de compresión ejercida por los rodillos en el proceso de compactación tiene una influencia insignificante o nula sobre el perfil de liberación del preparado farmacéutico de liberación retardada. La compactación se usa para la mejora de los parámetros sólidos físicos como, por ejemplo, tamaño de partícula, volumen aparente, pero no para conseguir una liberación controlada de principio activo.

30 La flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles no compactadas son muy voluminosas y poseen altos volúmenes aparentes o compactados. Así, el maleato de flupirtina tiene, por ejemplo, un volumen aparente de entre 7,5 y 10,5 ml/g y un volumen compactado de entre 4 y 5,5 ml/g. El tamaño de partícula del principio activo no compactado se encuentra entre 5 y 100 µm, con una distribución de tamaño de partícula muy amplia. El tamaño de partícula se mide a este respecto según el análisis de tamizado 2.9.12. o como alternativa mediante microscopía según 2.9.13. de la Ph. Eur. 5. Sin embargo, no es posible un recubrimiento reproducible de las partículas de principio activo no compactadas con un componente de retardo con dicha amplia distribución de tamaño de partícula. La superficie específica del principio activo no compactado se encuentra entre 110 y 180 m²/l.

40 Además, la flupirtina no compactada o sus sales fisiológicamente compatibles tienen malas propiedades de flujo y presentan una fuerte tendencia a la formación de puentes. Por tanto, el principio activo es impreciso para dosificar. A causa de su estructura y fragilidad, el principio activo es además poco moldeable. Las dificultades técnicas resultantes impiden un procesamiento posterior reproducible del principio activo hasta una forma de dosificación farmacéutica como, por ejemplo, particularmente en la formación de comprimidos.

45 El principio activo compactado en cambio es homogéneo y presenta propiedades de flujo mejoradas y un volumen aparente reducido. Igualmente, mediante la compactación del principio activo flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles, se definen exactamente tanto la distribución del tamaño de partícula como la superficie de la flupirtina que se pone a disposición para el recubrimiento con el componente de retardo (superficie específica 10 a 25 m²/l). Esto posibilita el recubrimiento con película uniforme del principio activo con el componente de retardo y dado el caso coadyuvantes y por ello un comportamiento de liberación definido. Esto permite una dosificación más exacta y reproducible del principio activo.

50 Mediante la compactación del principio activo dado el caso con adición de coadyuvantes farmacéuticos habituales, se obtiene así una fracción de tamaño de partícula determinada con una distribución de tamaño de partícula estrecha que presenta una superficie homogénea. Además, por la reducción del volumen aparente y la mejora de la fluidez, se hace posible el recubrimiento de los compactados de principio activo con el componente de retardo en condiciones reproducibles.

60 Los compactados de principio activo de flupirtina permiten sorprendentemente por tanto a causa del tamaño y forma homogéneos de la flupirtina, el recubrimiento reproducible y homogéneo de la flupirtina con componentes de retardo y la dosificación exacta, una liberación uniforme del principio activo a partir de los compactados individuales. Esto significa que se consigue un nivel de acción constante definido durante un periodo más largo de, por ejemplo, 12 a 24 h, después de la toma del preparado por el suministro retardado del principio activo a partir de la forma farmacéutica al cuerpo. No se llega a oscilaciones de dosificación ni a "absorción rápida" y se alcanza en este sentido una reducción de los efectos secundarios en comparación con las formas farmacéuticas de flupirtina convencionales.

Ya que se efectúa la liberación a partir de los compactados individuales, el preparado farmacéutico según la invención pertenece al grupo de las "formas de dosificación de dosis múltiples" ("Multiple Unit Dosage Forms") y no a las "formas de dosificación de dosis unitaria" ("Single Unit Dosage Forms"). Ya que los compactados individuales están recubiertos con el componente de retardo en comparación con el recubrimiento del comprimido entero según el estado de la técnica, se posibilita ahora según la invención proporcionar flupirtina en preparados farmacéuticos fragmentables. Por ejemplo, puede prepararse un comprimido que contiene flupirtina que es fragmentable a voluntad sin destruir la capa de retardo y sin influir esencialmente en el perfil de liberación. Por tanto, se impide igualmente la "absorción rápida".

La compactación de flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles puede efectuarse con o sin la adición por lo demás habitual de coadyuvantes. Las sustancias utilizadas como coadyuvantes en la compactación de flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles presentan preferiblemente determinadas propiedades fisicoquímicas como, por ejemplo, alta plasticidad, aceptable fluidez y una buena compresibilidad. Además, no deben reaccionar con otras sustancias y no deben ser tóxicas. Puede utilizarse como coadyuvante en la compactación, por ejemplo, celulosa microcristalina.

Mediante el ajuste de los parámetros de proceso anteriormente citados en la compactación, pueden obtenerse también sin adición de coadyuvantes compactados de principio activo esféricos o aproximadamente esféricos con una distribución de tamaño de partícula estrecha y superficies definidas que garantizan un recubrimiento reproducible con componente de retardo. Por ello, es también posible en la compactación una liberación uniforme y controlada de flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles sin adición de coadyuvantes, con lo que puede evitarse también la denominada "absorción rápida".

El preparado farmacéutico según la invención debe tomarse por los pacientes solo de una a dos veces al día a causa de la liberación retardada de principio activo. El preparado farmacéutico según la invención permite por tanto una terapia del dolor en la que la flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles deben administrarse sólo una vez al día, por ejemplo en intervalos de 24 h, o dos veces al día, preferiblemente en el intervalo de 12 horas, para garantizar una concentración plasmática suficiente del principio activo. Se demuestran el periodo de acción y el mantenimiento del nivel de acción suficiente correspondientes mediante investigaciones experimentales.

Así, puede mejorarse esencialmente la aceptación del medicamento por los pacientes (conformidad), ya que los pacientes con fuertes dolores, por ejemplo pacientes con dolores de espalda crónicos o pacientes con dolores tumorales, sienten como ventajosa una toma de medicamento menos frecuente así como una duración de la acción más larga, particularmente en dolores nocturnos.

Además, la composición según la invención es mejor tolerada que las formulaciones de liberación rápida convencionales de flupirtina con igual concentración de principio activo. Los efectos secundarios típicos de la flupirtina, como cansancio y sensación de mareo, aparecen claramente con menos frecuencia y menor intensidad con la aplicación del preparado farmacéutico según la invención.

En la "forma de dosificación de unidades múltiples" ("Multiple Unit Dosage Form") según la invención, se efectúa la liberación del principio activo además de forma ampliamente independiente del tipo y cantidad de alimento tomado por los pacientes y se consigue incluso después de la toma de alimento una liberación de principio activo muy uniforme. El preparado de principio activo según la invención se proporciona para cualquier aplicación adecuada para flupirtina, preferiblemente para aplicación oral o rectal.

Es también extraordinariamente sorprendente la observación de que, con la administración del preparado farmacéutico según la invención con liberación retardada de principio activo a sujetos humanos, se consiga una biodisponibilidad solo insignificadamente reducida en comparación con formulaciones con liberación inmediata de principio activo.

Según un preparado farmacéutico ventajoso, los compactados de principio activo según la invención presentan un volumen aparente menor de 5 ml/g, preferiblemente menor de 3 ml/g, más preferiblemente menor de 2,5 ml/g, lo más preferiblemente entre 0,8 y 2,5 ml/g. El volumen aparente de los compactados es esencialmente menor que el volumen aparente de la flupirtina no compactada, que asciende a aproximadamente entre 7,5 y 10,5 ml/g. El compactado de principio activo según la invención es por ello menos voluminoso, presenta mejores propiedades de flujo y es por ello procesable de forma reproducible y más preciso para dosificar.

Preferiblemente, el componente de retardo garantiza una liberación controlada por difusión del principio activo. La liberación se efectúa por tanto independientemente del valor de pH y no controlada por la matriz. En cuanto se difunde el líquido a través del recubrimiento del componente de retardo, se hincha el recubrimiento y se vuelve más permeable. El líquido en el espacio interior disuelve la flupirtina o sus sales, el principio activo se difunde a través del recubrimiento hacia fuera y se libera. La liberación de principio activo se efectúa a este respecto mediante difusión a partir de los compactados de principio activo recubiertos individuales.

Ya que la liberación se controla mediante la difusión del principio activo a partir de los compactados individuales recubiertos con componente de retardo, se garantiza una liberación mantenida especialmente uniforme durante un tiempo más largo, particularmente en comparación con la liberación controlada por el pH y también controlada por la matriz. Esto conduce así a que para una dosificación terapéuticamente eficaz sea necesario solo una o como

5

máximo dos veces al día una toma de medicamento, y se efectúa la dosificación de forma segura.

Con especial preferencia, el componente de retardo comprende una película polimérica retardante y dado el caso coadyuvantes farmacéuticos habituales, preferiblemente agentes de separación y pigmentos, en los que la película polimérica retardante comprende preferiblemente al menos un polímero o copolímero de ácido acrílico, derivados de

10

15

ácido acrílico, ácido metacrílico y/o derivados de ácido metacrílico o mezclas de los mismos. Como película polimérica retardante, se utilizan en primer lugar un polimerizado de ácido metacrílico y ésteres de ácido metacrílico como Eudragit®L, Eudragit®S, un copolimerizado de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con una pequeña cantidad de metacrilato de trimetilamonio como Eudragit®RL, Eudragit®RS, un copolimerizado de ácido acrílico, ácido metacrílico así como sus ésteres (relación de grupos carboxilo libres a grupos ésteres de, por ejemplo, 1:1) como Eudragit®L30D o un copolimerizado de éster etílico de ácido acrílico y éster metílico de ácido metacrílico como Eudragit®NE30D o mezclas de los mismos. Mediante el uso de estos componentes como componente de retardo, se consigue un retardo uniforme seguro y ajustable individualmente.

20

Con muy especial preferencia, se utiliza a este respecto un copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo hinchable pero insoluble en agua con grupos éster neutros como Eudragit® NE30D.

En el recubrimiento del principio activo compactado con el componente de retardo, se utilizan dado el caso coadyuvantes farmacéuticos habituales adicionales que no influyen en la liberación, como agentes de separación o pigmentos. Particularmente las películas poliméricas con bajas temperaturas de transición, como por ejemplo Eudragit®NE30D, muestran una alta tendencia a la adhesión. Así, los compactados de principio activo pueden adherirse fácilmente entre sí en el recubrimiento con el componente de retardo, por ejemplo en un dispositivo de lecho fluidificado. La adhesión y separación repetidas de los compactados de principio activo durante el recubrimiento conduce a defectos en el recubrimiento. Mediante el empleo de agentes de separación como talco, estearato de magnesio, monoestearato de glicerol, araquinato de calcio, palmitoestearato de glicerol, ácido esteárico y triglicéridos se impide esto. Se posibilita una liberación reproducible y controlada de principio activo y se impide la denominada "absorción rápida". Los agentes de separación o pigmentos coloreados no tienen influencia sobre el tiempo de retardo.

25

30

Ventajosamente, puede omitirse la adición de coadyuvantes como plastificantes, tensioactivos, antiespumantes, emulsionantes y formadores de poros al preparado farmacéutico según la invención. También sin adición de plastificantes externos, como por ejemplo triacetato de glicerol, citrato de tributilo, sebacato de dibutilo y ftalato de dibutilo, el recubrimiento es suficientemente elástico para soportar las fuerzas mecánicas que aparecen, por ejemplo, durante una formación de comprimidos posterior. Sorprendentemente, puede prepararse un recubrimiento sin defectos o con un número tolerable de defectos, y pueden conseguirse tiempos de retardo reproducibles aunque se prescindiera del empleo de formadores de poros. Los formadores de poros se distribuyen de forma habitualmente homogénea por el recubrimiento y se eluyen por el medio de liberación desde el recubrimiento de película, con lo que forman poros a través de los cuales puede introducirse el líquido del medio de liberación a través del recubrimiento de película generalmente poco permeable. Se utilizan formadores de poros como, por ejemplo, sales alcalinas, alcoholes polihidroxílicos, sacarosa, manita, sorbita, polímeros solubles como Carbopol, polietilenglicoles y demás habitualmente para la regulación de la liberación de principio activo y el ajuste de los tiempos de retardo.

35

40

45

El recubrimiento con el componente de retardo se efectúa como es conocido en general, como mediante pulverización de soluciones de componente de retardo en disolventes orgánicos o suspensiones de componente de retardo en disolventes orgánicos o agua. La pulverización se efectúa, por ejemplo, en procedimientos de suspensión en aire (por ejemplo, instalación de lecho fluidificado WSG de Glatt).

50

Según un preparado farmacéutico especialmente ventajoso, en la formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo, la relación de partes en peso de película polimérica retardante a flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles asciende a entre 0,001 y 20, preferiblemente a entre 0,01 y 10, lo más preferiblemente a entre 0,05 y 0,1. Se obtiene por ello una preparación económica de preparados farmacéuticos en forma de las denominadas "formas de dosificación de múltiples unidades" con liberación controlada a pesar de cantidades pequeñas de película polimérica retardante.

55

Es especialmente ventajoso un preparado farmacéutico según la invención en el que se liberan *in vitro* durante 240 minutos entre 35 y 75%, preferiblemente durante 15 minutos entre 15 y 35%, aún más preferiblemente durante 240 minutos entre 55 y 75% y durante 600 minutos 75% de la flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles. Así, se consigue un suministro mantenido durante largo tiempo y uniforme de flupirtina que posibilita la toma de una o dos veces al día del preparado farmacéutico.

60

La velocidad de liberación *in vitro* del principio activo a partir del preparado farmacéutico se mide a este respecto usando el procedimiento de paletas de la Ph. Eur. a 100 rpm en un tampón (según la Ph. Eur.) a un valor de pH de 6,8 a 37°C y con detección espectrofotométrica de UV.

5 Preferiblemente, una parte de la flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles existe como formulación de principio activo de liberación inmediata. A este respecto, la formulación de principio activo con liberación inmediata de principio activo se formula, por ejemplo, sin adición de componente de retardo y puede presentarse a este respecto compactada o no compactada o también en ambas formas simultáneamente. El término “liberación inmediata de principio activo” significa en el marco de la presente invención preferiblemente una liberación de principio activo *in vitro* de al menos 80% durante 45 minutos, con especial preferencia durante 30 minutos. Esta velocidad de liberación del principio activo *in vitro* a partir del preparado farmacéutico se mide a este respecto usando el procedimiento de paletas de la Ph. Eur. a 75 rpm en ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C y con detección espectrofotométrica de UV.

15 La flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles proporcionadas como formulación de principio activo con liberación inmediata de principio activo sirven como fase inicial y garantizan una captación rápida del principio activo en el plasma, lo que conduce a un alivio rápido del dolor en los pacientes (“inicio rápido” – en inglés “rapid onset”). Mediante la flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles proporcionadas como formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo, se logra simultáneamente un efecto calmante del dolor duradero durante un periodo relativamente largo (aprox. 12 a 24 horas). Por ello, puede conseguirse con un solo preparado farmacéutico el efecto inicial rápido y simultáneamente mantenido largo tiempo deseado para analgésicos. El preparado farmacéutico según la invención combina por tanto las propiedades de una formulación con liberación inmediata de principio activo: alivio rápido del dolor mediante una concentración de principio activo suficientemente alta poco después de la toma del medicamento, con las propiedades de una formulación de liberación retardada: efecto analgésico duradero a causa de un nivel de principio activo suficientemente alto durante largo tiempo. El paciente dolorido puede por ello combatir sus dolores de forma eficaz y rápida mediante la toma del preparado farmacéutico según la invención y a la vez, sin medidas adicionales y únicamente mediante la toma regular de una a dos veces al día, medicarse eficazmente durante un periodo más largo.

30 Ventajosamente, la relación de flupirtina como formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo a flupirtina como formulación de principio activo con liberación inmediata asciende a entre 1 a 2, y 9 a 1, preferiblemente a 3 a 1. Por tanto, se consigue una relación óptima entre ambas velocidades de liberación de flupirtina. La relación exacta depende de la dosificación y del suministro deseado.

35 Según una forma de realización especialmente ventajosa, el preparado farmacéutico se presenta en forma de comprimidos, comprimidos con película, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, aglomerados, gránulos, grageas o microcápsulas. Se prefiere especialmente la dosificación en forma de comprimidos. Las formas de comprimido oblongo permiten a este respecto la fragmentabilidad del comprimido, con lo que los comprimidos pueden tragarse más fácilmente. Ya que la liberación retardada de principio activo se efectúa a partir de los compactados de principio activo recubiertos, no se influye en el perfil de liberación.

El contenido de flupirtina en los preparados según la invención asciende a este respecto preferiblemente a entre 10 mg y 1000 mg, con especial preferencia entre 50 mg y 500 mg de flupirtina (referido a la base).

45 Preferiblemente, el preparado farmacéutico comprende además al menos un componente de fase externa. Este es, según la forma de dosificación, por ejemplo un agente de inclusión, disgregante, agente regulador del flujo y/o deslizante o mezclas de los mismos. Así, pueden obtenerse propiedades ajustables individualmente de la formulación.

50 Con especial preferencia, el componente de fase externa comprende croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio de alta dispersión, estearato de magnesio, celulosa en polvo, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, lactosa, manitol y/o almidón o mezclas de los mismos. A este respecto, los componentes de fase externa no influyen preferiblemente en la liberación de principio activo.

55 Los agentes de inclusión como celulosa microcristalina son capaces, a causa de su moldeabilidad plástica y su alta porosidad, de proteger a la formulación de principio activo con liberación retardada de las cargas mecánicas demasiado altas y de amortiguar las fuerzas operantes en la preparación de las formas de dosificación respectivas de la composición farmacéutica. Particularmente, la compresión a comprimidos representa para la formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo una carga mecánica elevada. El comportamiento de liberación pretendido del preparado farmacéutico puede perderse en caso de dañar, por ejemplo durante la formación de comprimidos de la formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo, el recubrimiento compuesto por la película polimérica retardante y dado el caso coadyuvantes. Para impedir esto, se añaden, por ejemplo particularmente en la formación de comprimidos, preferiblemente agentes de inclusión adicionales.

65

Si existe en el preparado farmacéutico según la invención, además de la formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo, adicionalmente una parte de la flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles contenidas como formulación de principio activo con liberación inmediata de principio activo, están mezcladas preferiblemente homogéneamente entre sí en la forma de dosificación la formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo y la formulación de principio activo con liberación inmediata de principio activo, dado el caso con adición de componentes de fase externa. Así, el preparado farmacéutico en la dosificación puede modificarse sin influir en la liberación de principio activo.

Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición un compactado de principio activo que comprende flupirtina que presenta un tamaño de partícula de 160 a 800 μm , preferiblemente de 250 a 500 μm , y es preferiblemente esférico o aproximadamente esférico. A este respecto, se entiende por el término "compactado de principio activo" no solo el singular sino también el plural, de modo que se comprenden igualmente varios compactados de principio activo. Estos compactados de principio activo sirven particularmente para la preparación del preparado farmacéutico según la invención. En este sentido, son válidas las definiciones y formas de realización preferidas anteriormente citadas.

A este respecto, es especialmente ventajoso cuando el compactado de principio activo se recubre con un componente de retardo que comprende preferiblemente una película polimérica retardante y dado el caso coadyuvantes farmacéuticos habituales.

Preferiblemente, el compactado de principio activo presenta un volumen aparente menor de 5 ml/g, preferiblemente menor de 3 ml/g, más preferiblemente menor de 2,5 ml/g, lo más preferiblemente de entre 0,8 y 2,5 ml/g.

Es objeto de la presente invención también el uso del compactado de principio activo según la invención para la preparación de un preparado farmacéutico. En este sentido, son válidas las definiciones y formas de realización preferidas anteriormente citadas. Como se describe anteriormente, se obtiene mediante la compactación de flupirtina el principio activo con morfología esférica o aproximadamente esférica con una distribución de tamaño uniforme, de modo que se consigue un recubrimiento reproducible y homogéneo de la flupirtina con componentes de retardo y una dosificación exacta, así como una liberación uniforme del principio activo a partir del compactado.

Es otro objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de un preparado farmacéutico como se describe anteriormente o de compactados de principio activo como se describen anteriormente, en el que

a. se compactan la flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles, dado el caso con coadyuvantes farmacéuticos habituales, a compactados de principio activo,

b. se separan los compactados de principio activo con un tamaño de partícula de 160 a 800 μm y

c. se recubren los compactados de principio activo separados con un componente de retardo.

En este sentido, son válidas de nuevo las definiciones y formas de realización preferidas anteriormente citadas. Como se describe anteriormente, se obtiene mediante la compactación de flupirtina el principio activo con morfología esférica o aproximadamente esférica con distribución de tamaño más uniforme, de modo que se consigue un recubrimiento reproducible y homogéneo de la flupirtina con componentes de retardo y una dosificación exacta así como una liberación uniforme del principio activo a partir del compactado.

Según una forma de realización ventajosa, los compactados de principio activo con el uso de componentes de retardo con una alta tendencia a la adhesión se recubre adicionalmente con un agente de separación, de modo que se evitan defectos en el recubrimiento. Así, se posibilita una liberación de principio activo reproducible y controlada. En este procedimiento, se aplican las definiciones y formas de realización preferidas como se describe anteriormente para el preparado farmacéutico.

Con especial preferencia, se procesan adicionalmente los compactados de principio activo, dado el caso con adición de componentes de fase externa, de forma farmacéuticamente habitual hasta un preparado farmacéutico, preferiblemente hasta comprimidos, comprimidos con película, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, aglomerados, gránulos, grageas o microcápsulas.

El preparado farmacéutico según la invención se ilustra detalladamente ahora mediante los siguientes ejemplos y las figuras 1 a 3.

A este respecto,

las Fig. 1A a 1D muestran la morfología del principio activo flupirtina antes de la compactación,

las Fig. 2A a 2C muestran la morfología del principio activo flupirtina después de la compactación;

la Figura 3 muestra un diagrama de la liberación *in vivo*: concentración de flupirtina en µg/ml frente al tiempo.

Ejemplo 1

5 **Morfología de la flupirtina**

Se fotografiaron cristales de maleato de flupirtina y se muestran en las Fig. 1A a 1D (cuatro figuras) con distintos tamaños. La morfología en forma de aguja es claramente reconocible.

10 Se compactaron a continuación estos cristales (compactador Alexanderwerk) y se separaron según el tamaño de partícula. La Fig. 2A muestra los compactados sin separación, la Fig. 2B muestra la fracción de compactados con 200 a 400 µm y la Fig. 2C muestra la fracción de compactados de más de 400 µm de diámetro.

15 Se ilustra que la morfología de la flupirtina permite un recubrimiento uniforme y reproducible con un componente de retardo solo después de compactación y separación o fraccionamiento.

Ejemplo 2

20 **Comprimido que comprende maleato de flupirtina con liberación retardada de principio activo**

Se comprime y fragmenta el principio activo maleato de flupirtina en un granulador en seco (prensa de rodillos) y a continuación se fracciona mediante una criba clasificadora a un tamaño de grano de 250 a 500 µm.

25 Se recubren con película 3 kg de maleato de flupirtina compactada en un granulador de lecho fluidificado con 3,25 kg de una suspensión acuosa de dispersión de poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo) al 30% (Eudragit® NE 30 D), 0,975 kg de talco y 0,098 kg del colorante amarillo óxido de hierro. A continuación, se seca el granulado, ascendiendo la temperatura de producto como máximo a 35°C. Se mezcla este granulado con 0,063 kg de dióxido de silicio de alta dispersión y a continuación se tamiza con una tamizadora oscilante (anchura de malla de tamiz: 1 mm).

30

Ejemplo 3

35 **Comprimido que comprende maleato de flupirtina con una proporción de liberación inmediata de principio activo y una proporción de liberación retardada de principio activo**

40 Para la preparación de 13,896 kg de granulado con liberación inmediata de principio activo, se premezclan 7,2 kg de maleato de flupirtina con 2,736 kg de hidrogenofosfato de calcio dihidratado, 0,36 kg de croscarmelosa de sodio, 2,376 kg de celulosa microcristalina y 0,288 kg de óxido de hierro amarillo en un mezclador de difusión y después se granula la mezcla con 0,576 kg de metilhidroxipropilcelulosa en agua purificada en un granulador de alta cizalla, y a continuación se seca en un secador de lecho fluidificado, ascendiendo la temperatura de producto como máximo a 35°C. Se tamiza el granulado secado con liberación inmediata de principio activo mediante una tamizadora oscilante (anchura de malla de tamiz: 1 mm).

45 Se homogeneizan 15 kg de granulado preparado según el ejemplo de realización 2 con liberación retardada de principio activo y 8,302 kg de granulado con liberación inmediata de principio activo con 1,288 kg de croscarmelosa de sodio, 0,935 kg de celulosa microcristalina, 0,026 kg de dióxido de silicio de alta dispersión y 0,258 kg de estearato de magnesio en un mezclador por difusión.

50 Se procesa la mezcla de formación de comprimidos en una prensa de comprimidos de tipo rotativo hasta comprimidos oblongos curvados de 16 mm de longitud y 7 mm de anchura con incisiones de rotura por un lado.

55 Se sometieron los comprimidos preparados a un ensayo *in vivo* además de *in vitro*. En un análisis cruzado triple en 24 sujetos sanos, se comparó el perfil cinético y la biodisponibilidad de estos comprimidos ("ensayo") con la formulación de cápsula convencional con liberación no controlada de principio activo ("referencia") después de 1 x toma. A este respecto, se aplicaron cuatro cápsulas de la formulación de referencia (= 400 mg de maleato de flupirtina) o un comprimido de la formulación de ensayo (= 400 mg de maleato de flupirtina en relación de 100 mg con liberación inmediata y 300 mg retardada de principio activo) en ayunas y se determinó la evolución de la concentración plasmática durante 48 h (Tfa) ó 36 h (Rfa). Además, se analizó la influencia de la alimentación sobre la cinética del nuevo preparado farmacéutico (Tfe) durante 48 h.

60

65 Se representan en la Fig. 3 las curvas de evolución del nivel sanguíneo de flupirtina obtenidas. La concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) del preparado de "ensayo" (Tfa) asciende según lo esperado al 25% de la concentración máxima del preparado de cápsula de referencia (Rfa) como expresión de la absorción rápida de la proporción con liberación inmediata de principio activo del comprimido (véase la Tabla en la Fig. 3, en la que k.P. significa "parámetro cinético", T "ensayo" y R "referencia").

5 La biodisponibilidad del principio activo (determinada por el área entre la curva del nivel sanguíneo durante el periodo de observación ($AUC_{0-t_{last}}$) asciende a 63% (intervalo 59 a 67%). No obstante, es detectable un nivel sanguíneo terapéuticamente relevante durante 24 horas. La evolución de la concentración de flupirtina con influencia de la alimentación (Tfe) es insignificamente mayor que en condiciones de ayuno (Tfa). Esto no está causado sin embargo por la forma galénica alterada, sino que es conocido como propiedad de la sustancia.

10 La frecuencia relativa de los efectos secundarios dados es claramente menor para el compuesto de ensayo con 8% (= 10 efectos secundarios) en comparación con 75% en la formulación de cápsula (= 89 efectos secundarios) y confirma el concepto de una reducción de los efectos indeseados cuando se altera el tipo de influjo de principio activo en la circulación sistémica.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparado farmacéutico sólido que comprende flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles como principio activo, en el que al menos una parte de la flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles está presente como formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo, caracterizado por que
 - 10 a. la formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo comprende compactados de principio activo que están recubiertos con un componente de retardo, preferiblemente de manera uniforme, y que comprenden dado el caso coadyuvantes farmacéuticos habituales, de modo que se garantice una liberación uniforme de la flupirtina a partir de los compactados, y
 - 15 b. los compactados de principio activo presentan un tamaño de partícula de 160 a 800 μm , preferiblemente de 250 a 500 μm , y preferiblemente son esféricos o aproximadamente esféricos.
- 20 2. Preparado farmacéutico según la reivindicación 1, caracterizado por que los compactados de principio activo presentan un volumen aparente menor de 5 ml/g, preferiblemente menor de 3 ml/g, aún más preferiblemente menor de 2,5 ml/g, lo más preferiblemente entre 0,8 y 2,5 ml/g.
- 25 3. Preparado farmacéutico según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que el componente de retardo garantiza una liberación del principio activo controlado por difusión.
- 30 4. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el componente de retardo comprende una película polimérica retardante y dado el caso coadyuvantes farmacéuticos habituales, preferiblemente agentes de separación y pigmentos, en el que la película polimérica retardante comprende al menos un polímero o copolímero de ácido acrílico, derivados de ácido acrílico, ácido metacrílico y/o derivados de ácido metacrílico o mezclas de los mismos.
- 35 5. Preparado farmacéutico según la reivindicación 4, caracterizado por que en la formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo la relación de partes en peso de película polimérica retardante a flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles es de entre 0,001 y 20, preferiblemente entre 0,01 y 10, lo más preferiblemente entre 0,05 y 0,1.
- 40 6. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que *in vitro* libera durante 240 minutos entre el 35 y el 75%, preferiblemente durante 15 minutos entre el 15 y el 35%, aún más preferiblemente durante 240 minutos entre el 55 y el 75% y durante 600 minutos el 75% de la flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles.
- 45 7. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que una parte de la flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles está presente como una formulación de principio activo con liberación inmediata de principio activo.
- 50 8. Preparado farmacéutico según la reivindicación 7, caracterizado por que la relación de flupirtina como formulación de principio activo con liberación retardada de principio activo a flupirtina como formulación de principio activo con liberación inmediata de principio activo es de entre 1 a 2 y 9 a 1, preferiblemente de 3 a 1.
- 55 9. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que está presente en forma de comprimidos, comprimidos con película, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, aglomerados, gránulos, grageas o microcápsulas.
- 60 10. Preparado farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que comprende además al menos un componente de fase externa.
11. Preparado farmacéutico según la reivindicación 10, caracterizado porque el componente de fase externa comprende croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio de alta dispersión, estearato de magnesio, celulosa en polvo, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, lactosa, manitol y/o almidón o mezclas de los mismos.
12. Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que es fragmentable.
13. Compactado de principio activo que comprende flupirtina, caracterizado por que presenta un tamaño de partícula de 160 a 800 μm , preferiblemente de 250 a 500 μm , y preferiblemente es esférico o aproximadamente esférico.

14. Compactado de principio activo según la reivindicación 13, caracterizado por que está revestido con un componente de retardo que comprende preferiblemente una película polimérica retardante y dado el caso coadyuvantes farmacéuticos habituales.
- 5 15. Compactado de principio activo según la reivindicación 13 ó 14, caracterizado por que presenta un volumen aparente menor de 5 ml/g, preferiblemente menor de 3 ml/g, aún más preferiblemente menor de 2,5 ml/g, y lo más preferiblemente de entre 0,8 y 2,5 ml/g.
- 10 16. Uso de un compactado de principio activo según una de las reivindicaciones 13 a 15 para la preparación de un preparado farmacéutico.
17. Procedimiento para la preparación de un preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 12 o de compactados de principio activo según las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado por que
- 15 a. se compacta flupirtina o sus sales fisiológicamente compatibles, dado el caso con coadyuvantes farmacéuticos habituales, a compactados de principio activo;
- b. se separan los compactados de principio activo con un tamaño de partícula de 160 a 800 μm y
- 20 c. se recubren los compactados de principio activo con un componente de retardo.
18. Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado por que con el uso de un componente de retardo con alta tendencia a la adhesión, se efectúa adicionalmente un recubrimiento con agentes de separación de modo que se eviten defectos en el recubrimiento.
- 25 19. Procedimiento según la reivindicación 17 ó 18, caracterizado por que los compactados de principio activo, dado el caso con adición de componentes de fase externa, se procesan adicionalmente de manera farmacéuticamente habitual a un preparado farmacéutico, preferiblemente en comprimidos, comprimidos con película, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, aglomerados, grageas o
- 30 microcápsulas o supositorios.

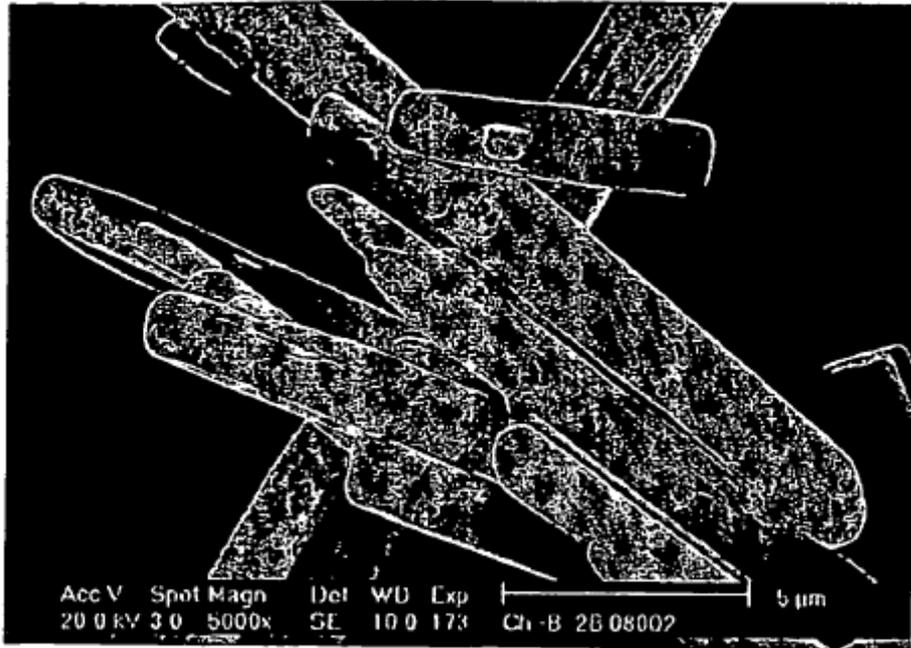


Fig. 1A

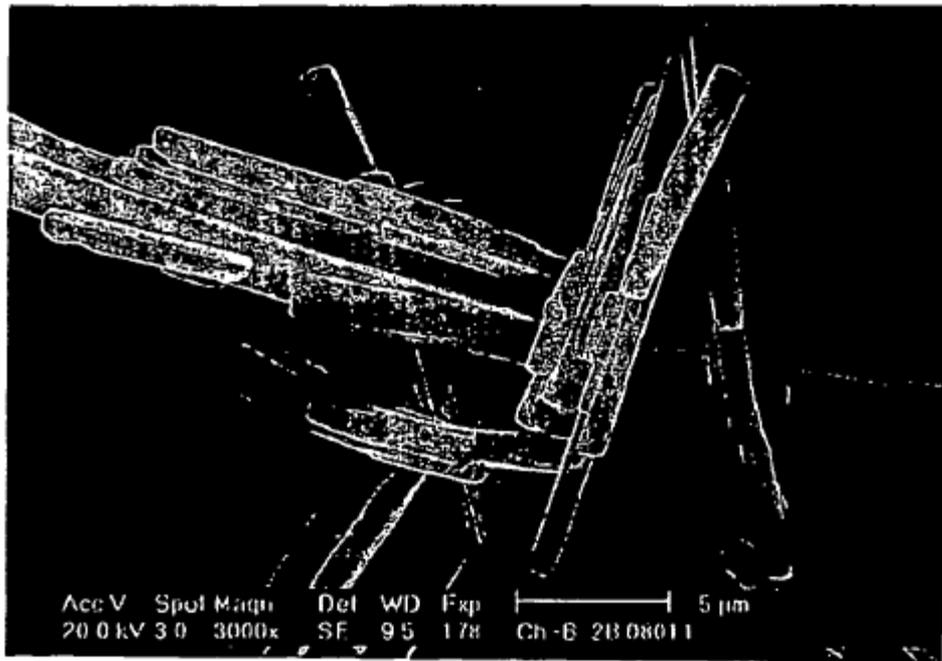


Fig. 1B

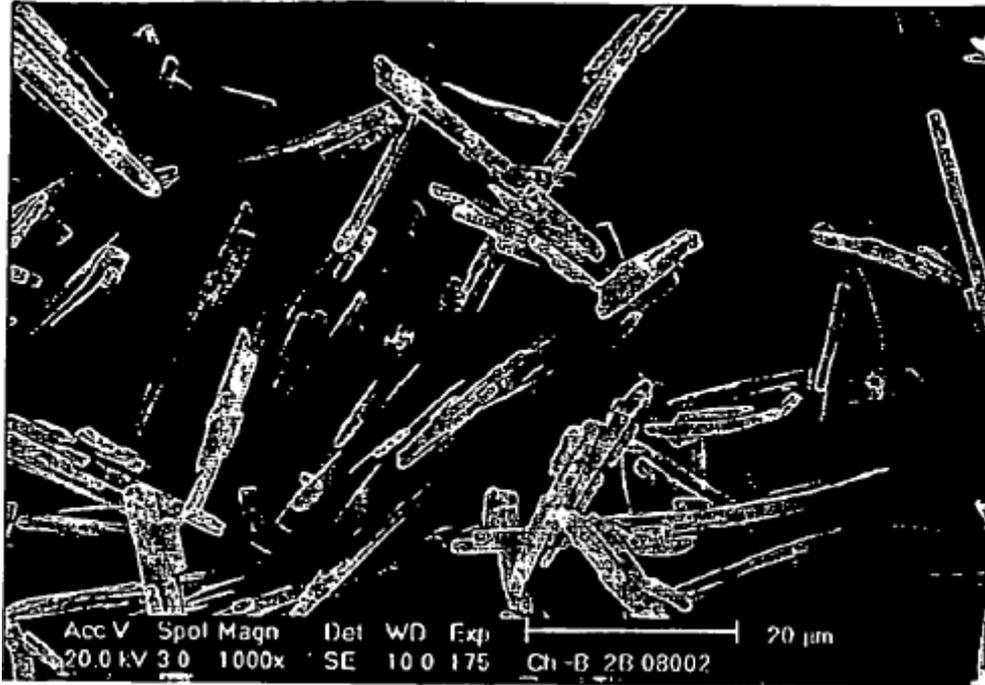


Fig. 1C

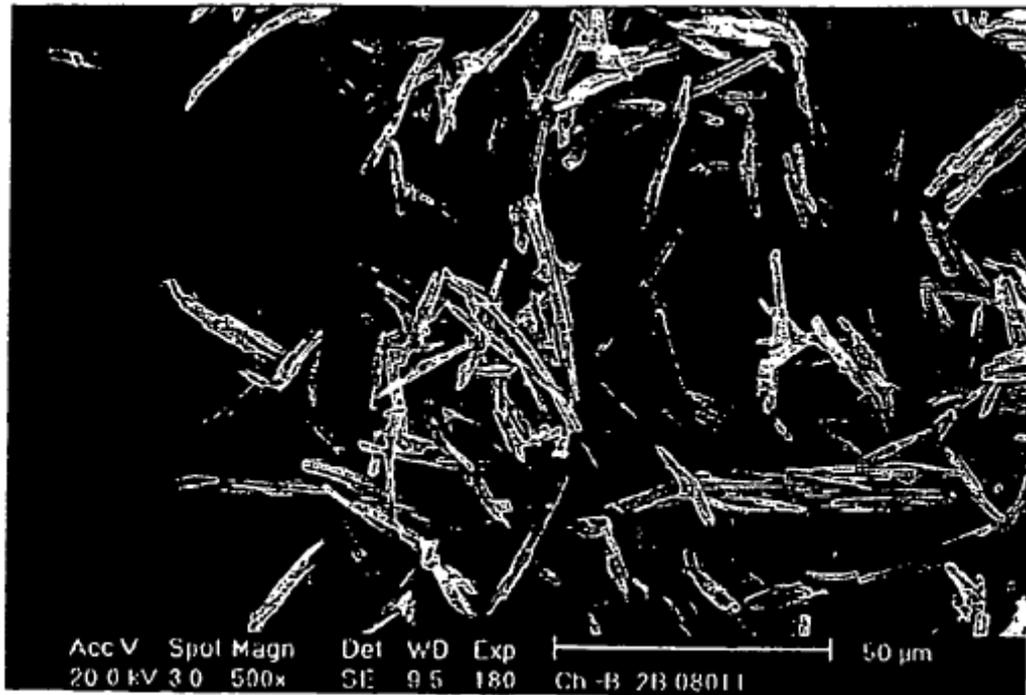


Fig. 1D

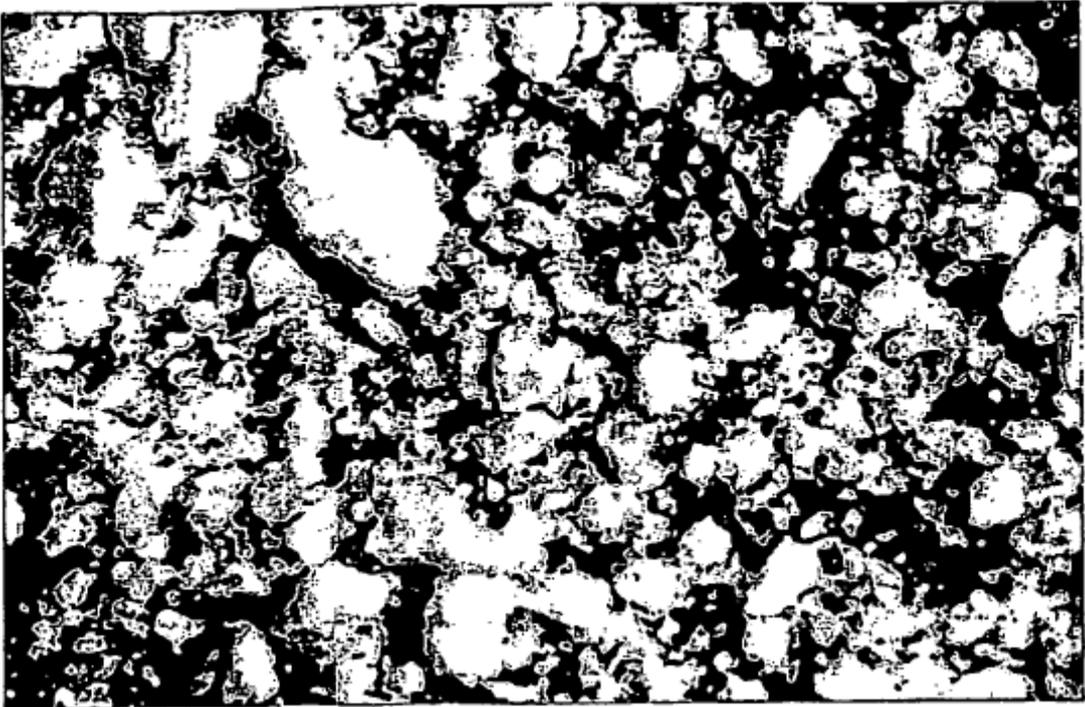


Fig. 2A

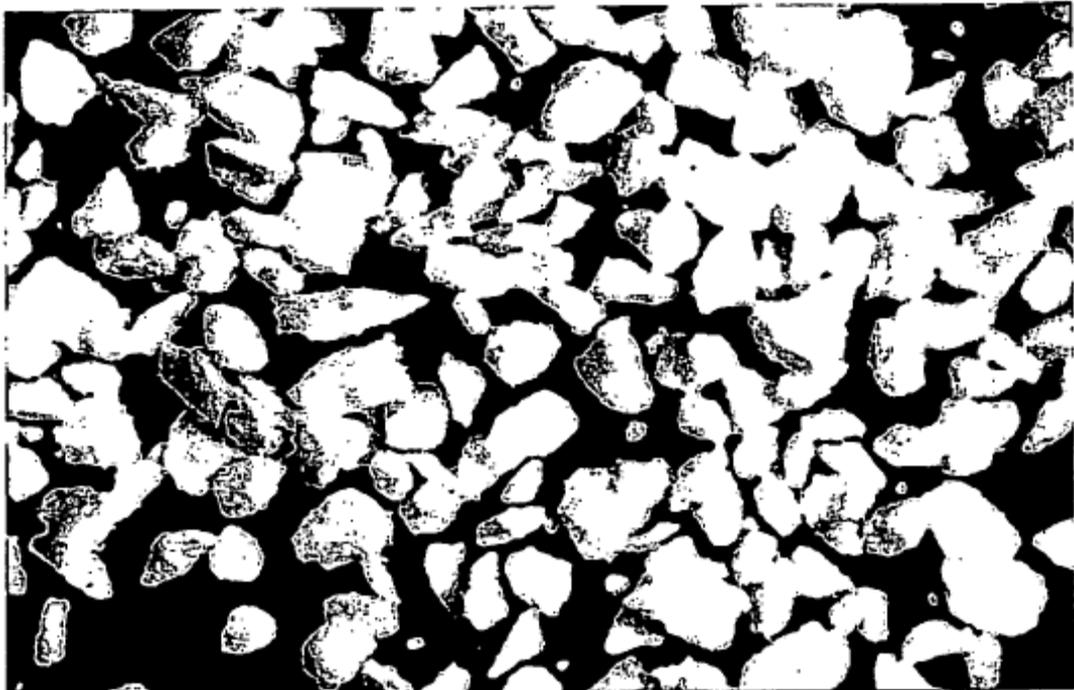


Fig. 2B

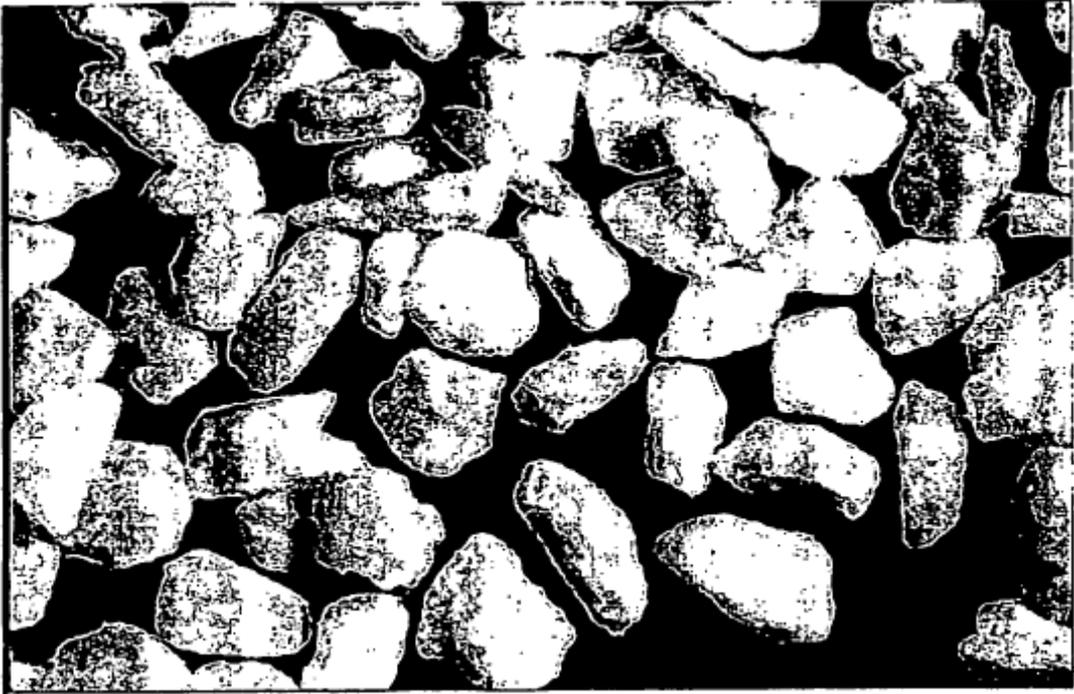
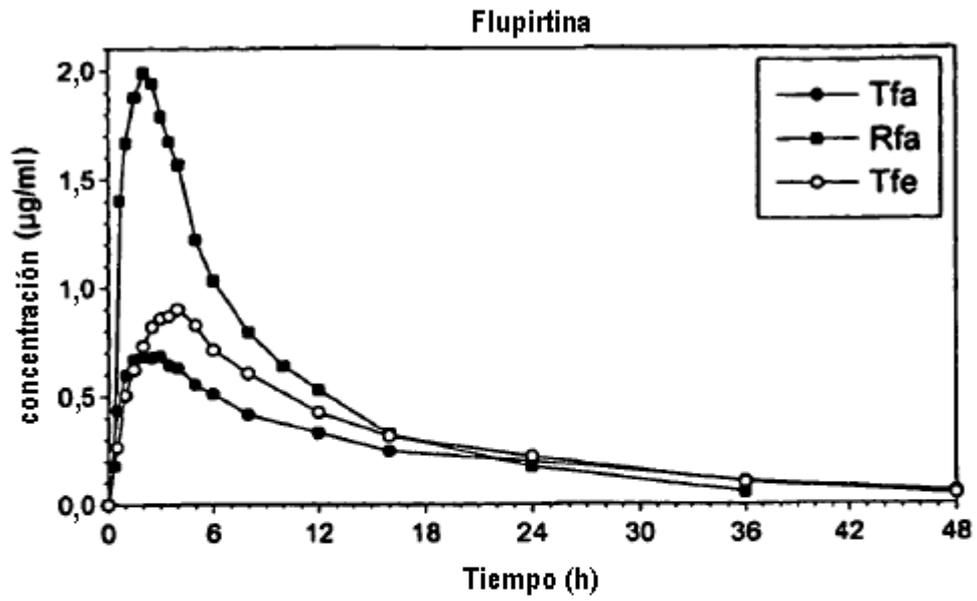


Fig. 2C



| k.P. | T (Tfa) | R (Rfa) |
|---------------------------|---------|---------|
| $C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) | 0,76 | 2,2 |
| $AUC_{0-tlast}$ (ngxh/ml) | 10,7 | 17,0 |

Fig. 3