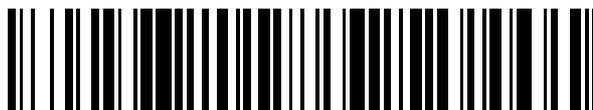


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 344**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2008 E 08103842 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 1992333**

54 Título: **Flurbiprofeno y combinaciones relajantes musculares**

30 Prioridad:

08.05.2007 TR 200703092

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.01.2015

73 Titular/es:

**SANOVEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET ANONİM
SİRKETİ (100.0%)
İstinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sarıyer/İstanbul, TR**

72 Inventor/es:

**CİFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALİ y
TURP, HASAN ALİ**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 527 344 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

Flurbiprofeno y combinaciones relajantes musculares

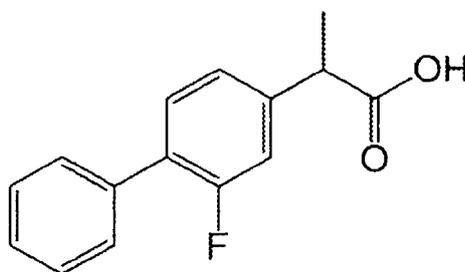
Aspecto técnico

5 La presente invención es una composición farmacéutica novedosa que comprende flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agonista del receptor α -2-adrenérgico o un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico con actividad antiinflamatoria, analgésica y miorelajante.

10 Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con tizanidina o tiocolchicósido con actividad antiinflamatoria, analgésica y miorelajante que se administra por vía oral, parenteral, intramuscular y tópica en forma de comprimido, cápsula, preparado inyectable, suspensión, jarabe, bolsita, pomada, crema o gel.

Antecedentes de la invención

El flurbiprofeno es un derivado del ácido propiónico, es un NSAID (fármaco antiinflamatorio no esteroideo) con actividad analgésica y antiinflamatoria. Su estructura química se muestra en la Fórmula 1.



Fórmula 1

15 La denominación química del flurbiprofeno es ácido 2-fluoro- α -metil-[1,1'-bifenil]-4-acético. Se usa en trastornos musculoesqueléticos y articulares tales como espondilitis anquilosante, artrosis y artritis reumatoide, en trastornos de tejidos blandos tales como esguinces y distensiones musculares, para dolor postoperatorio y dolor de leve a moderado, incluidas dismenorreas y migrañas.

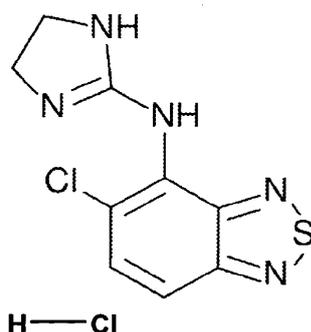
20 El flurbiprofeno se usa también en forma de pastillas masticables para el alivio sintomático del dolor de garganta. El flurbiprofeno sódico se usa en gotas ópticas para inhibir la miosis intraoperativa y para controlar la inflamación postoperatoria del segmento anterior del ojo. El flurbiprofeno axetilo se ha administrado en algunos países mediante inyección por vía intravenosa contra el dolor agudo.

25 Contra el dolor y la inflamación, el flurbiprofeno se administra en dosis habituales de 150 mg a 200 mg diarios por vía oral en dosis divididas, aumentando a 300 mg diarios en afecciones agudas o graves si es necesario (Sean C Sweetman, Martindale The Complete Drug Reference, trigésimo quinta edición, 2007, Vol. 1, páginas 52 a 53).

Los relajantes musculares se usan en la gestión de trastornos musculoesqueléticos y neuromusculares. Existen dos tipos principales, relajantes que actúan de forma central y relajantes que actúan directamente.

30 Los relajantes que actúan de forma central tienen una acción selectiva sobre el sistema nervioso central (SNC) y se usan principalmente para aliviar espasmos musculares dolorosos o espasticidad que tiene lugar en trastornos musculoesqueléticos y neuromusculares. Su mecanismo de acción puede deberse a su actividad depresora del SNC.

La tizanidina es un ejemplo de este grupo de relajantes musculares. Su estructura química se muestra en la fórmula 2.



Fórmula 2

La tizanidina es un agonista α -2-adrenérgico y actúa principalmente a niveles espinales y supraespinales para inhibir interneuronas excitadoras. Se usa para el alivio sintomático de espasticidad asociada con esclerosis múltiple o con lesión o enfermedad de la médula espinal. También se usa en el tratamiento sintomático de espasmos musculares dolorosos asociados con afecciones musculoesqueléticas (Sean C Sweetman, Martindale The Complete Drug Reference, trigésimo quinta edición 2007, Vol. 1, página 1727).

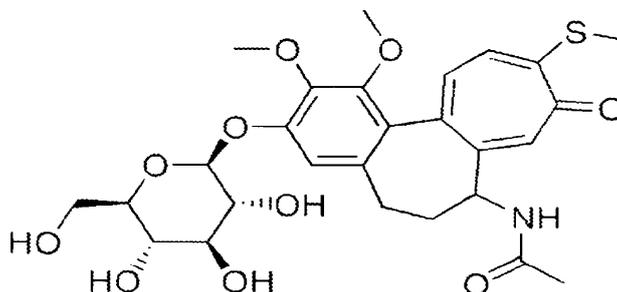
Los relajantes musculares también reducen el tono muscular y se usan en terapia para el tratamiento de espasmos musculares y contracturas.

Los espasmos musculares son uno de los factores principales responsables del dolor crónico; caracterizan diversas patologías del aparato locomotor, así como patologías inflamatorias-reumáticas y ortopédicas degenerativas; cuando afectan a las articulaciones, causan no solo dolor, sino también rigidez, lo que reduce la movilidad y la flexibilidad articulares en la parte afectada. Las contracturas musculares también caracterizan diversas patologías del aparato locomotor y son uno de los factores principales responsables de la persistencia del dolor asociado a estas patologías.

Por estas razones, el estudio de moléculas dotadas de propiedades relajantes musculares y antiespasmódicas despierta aún un interés significativo desde el punto de vista clínico.

Como se sabe, la colchicina es un pseudoalcaloide que se ha usado ampliamente durante mucho tiempo en terapia para el tratamiento de la gota. El uso de glucósido de 3-demetil-ticolchicina, conocido como tiocolchicósido, también está extendido en terapia para el tratamiento de contracturas y afecciones inflamatorias que afectan al sistema muscular (Ortopedia e traumatología Oggi XII, n.º 4, 1992).

Se ha reivindicado que el tiocolchicósido posee actividad mimética de GABA y glicinérgica, en otras palabras, se puede decir que el tiocolchicósido es un agonista del receptor de ácido gamma-butírico. Su estructura química se muestra en la fórmula 3.



Fórmula 3

Se ha demostrado recientemente que la actividad de tiocolchicósido puede atribuirse a su capacidad para interactuar con los receptores de glicina sensibles a estricnina y, por lo tanto, los compuestos dotados de actividad mimética de glicina pueden usarse en el campo reumático-ortopédico por sus propiedades de relajante muscular.

La dosis inicial habitual es de 16 mg diarios por vía oral. Se ha administrado también por vía intramuscular, en dosis de hasta 8 mg diarios, o se ha aplicado en forma de crema o pomada (Sean C Sweetman, Martindale The Complete Drug Reference, trigésimo quinta edición, 2007, Vol. 1, página 1738).

Los relajantes musculares se han evaluado solos o en combinación con analgésicos convencionales para el tratamiento del dolor. Se han obtenido resultados mixtos e impredecibles en una composición farmacéutica. Pero el flurbiprofeno no se ha combinado previamente con un agonista del receptor α -2-adrenérgico o un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico en una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, de dolor y musculoesqueléticas.

La tizadina y/o el tiocolchicósido son agentes relajantes musculares conocidos y secuencialmente pertenecen a los grupos de agonistas del receptor α -2-adrenérgico y agonistas del receptor de ácido gamma-aminobutírico usados en el tratamiento de espasmos musculares dolorosos o espasticidad que tiene lugar en trastornos musculoesqueléticos y neuromusculares y para el tratamiento de contracturas y afecciones inflamatorias que afectan al sistema muscular.

La solicitud PCT WO 86/03681 A1 (26-12-1984) se refiere, en general, a composiciones farmacéuticas novedosas de materia que comprende uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos diferentes a la aspirina, paracetamol y fenacetina, en combinación con al menos un relajante muscular y opcionalmente xantina o un derivado de xantina, tal como cafeína, y a procedimientos de uso de dichas composiciones en el tratamiento de una diversidad de trastornos musculares esqueléticos incluidos espasmos musculares, determinadas afecciones ortopédicas, síndromes discales, lumbago y similares.

La solicitud de patente del Reino Unido GB 2 197 198 A1 (Sandoz Ltd.) 03-11-1986, describe preparaciones farmacéuticas novedosas que comprenden ibuprofeno y tizanidina con actividad analgésica y miotonolítica, así como procedimientos de inducción de analgesia y de tratamiento de afecciones asociadas con un tono muscular aumentado. La composición se formula preferentemente como un comprimido y, de forma deseable, la relación en peso de tizanidina con respecto a ibuprofeno es de 1:50 a 1:200, especialmente de 1:100.

La patente francesa FR 2 725 134 B1 (LABORATOIRES LEDERLE) 04-10-1994, se refiere a una composición farmacéutica novedosa que comprende ibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una relación que varía, en general, entre aproximadamente 1:50 y aproximadamente 1:200. Según esta invención, la composición farmacéutica se usa en el tratamiento de síndromes musculares dolorosos y más particularmente en el tratamiento de lumbagos agudos.

La patente europea EP 0 837 684 B1 (Sanofi-Synthelabo) 13-06-1995, se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, en forma sólida, una sal de diclofenaco y tiocolchicósido combinados con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable que se proporcionan para su uso en terapia.

La solicitud PCT WO 98/52545 A1 (THE BOOTS COMPANY PLC) 22-05-1997, se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de flurbiprofeno con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ingredientes activos seleccionados entre una antihistamina, un supresor de la tos, un descongestionante, un expectorante, un relajante muscular, un analgésico que actúa de forma central, un anestésico local, un compuesto antibacteriano, un compuesto antivírico, un compuesto antibiótico, un compuesto antifúngico, minerales y vitaminas y/o una cantidad enmascaradora del ardor de un agente que tiene un efecto de calentamiento sobre la mucosa de la garganta.

También en esta solicitud, el tratamiento comprende la administración a un paciente con necesidad de ello de una composición farmacéutica en forma de una forma de dosificación sólida masticable o para chupar o un líquido o pulverización que libera el flurbiprofeno e ingrediente(s) activo(s) y/o agente enmascarador del ardor en la cavidad bucal de modo que se suministren los componentes activos a la superficie de la garganta afectada.

Es bien conocido que los fármacos usados en la misma área terapéutica o incluso para el tratamiento de la misma indicación no pueden combinarse siempre, a priori, con la expectativa de lograr al menos efectos terapéuticos aditivos. La literatura científica está llena de ejemplos en los que compuestos de diferentes clases que se usan para tratar las mismas indicaciones no pueden combinarse en formas de dosificación seguras y eficaces, dando como resultado, por lo tanto, combinaciones de fármacos incompatibles. Las razones de esta carencia de compatibilidad no esperada son diversas; sin embargo, a menudo se ha encontrado que las combinaciones de fármacos incompatibles dan como resultado un aumento de los efectos secundarios, interacciones entre fármacos no deseadas o nuevos efectos secundarios. Más específicamente, en el área de la analgesia existen combinaciones de fármacos que están contraindicadas por algunas de estas mismas razones o por todas ellas.

La terapia analgésica y miorelajante convencional implica generalmente la administración de una composición farmacéutica que contiene uno o más fármacos analgésicos o relajantes musculares. Sin embargo, no todas las combinaciones de fármacos analgésicos y fármacos relajantes musculares son más adecuadas, en términos de seguridad o eficacia, que la administración de un único producto.

Hasta la fecha no se han fabricado composiciones o formas de dosificación que comprendan una combinación de un flurbiprofeno y un agonista del receptor α -2-adrenérgico o un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico, en particular tizanidina o tiocolchicósido.

Definición de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agonista del receptor α -2-adrenérgico o un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico con actividad antiinflamatoria, analgésica y miorelajante que se administra por vía oral, parenteral, intramuscular y tópica en forma de comprimido, cápsula, preparado inyectable, suspensión, jarabe, bolsita, pomada, crema o gel.

La composición farmacéutica novedosa en forma de un comprimido o una cápsula que se administra por vía oral puede proporcionar un avance significativo en los tratamientos disponibles. Dicha politerapia también puede proporcionar mejoras terapéuticas debido al efecto sinérgico potencial proporcionado por la combinación.

Por lo tanto, aspectos adicionales de la presente invención se refieren al uso de una composición farmacéutica que comprende flurbiprofeno en combinación con un agonista del receptor α -2-adrenérgico o un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico, en particular tizanidina o tiocolchicósido, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de espasmos musculares dolorosos asociados con trastornos estáticos y funcionales de vértebras o que tienen lugar en postoperaciones de artrosis, dolor y síntomas inflamatorios asociados con traumatismo tisular, enfermedades degenerativas de las vértebras tales como tortícolis, dorsalgia, lumbalgia, hernia discal, trastornos neurológicos y traumáticos asociados con espasticidad.

Los retos principales cuando se combinan dos o más moléculas en la misma forma farmacéutica son (a) garantizar la compatibilidad químico-física entre los distintos ingredientes activos y/o entre los ingredientes activos y los excipientes usados; y (b) asegurar la compatibilidad terapéutica entre los dos ingredientes activos con respecto a sus propiedades farmacocinéticas y/o farmacéuticas, para que la posología de la composición combinada permita obtener niveles en plasma seguros y eficaces de ambos agentes farmacológicos.

Según los retos principales mencionados anteriormente, la composición farmacéutica que comprende flurbiprofeno en combinación con un agonista del receptor α -2-adrenérgico o un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico, en particular tizanidina o tiocolchicósido, tienen un efecto analgésico en el alivio del dolor postoperatorio y proporcionan una analgesia superior con el resultado de una incidencia inferior de efectos secundarios de lo que se podría esperar a priori. Estas combinaciones farmacéuticas se administran por vía oral, parenteral, intramuscular y tópica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen comprimidos, cápsulas, inyectables, suspensiones, jarabes, bolsitas, pomadas, cremas y geles que pueden fabricarse según procedimientos que son estándar en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16.^a ed., A Oslo editor, Easton, Pa. (1980)). Los fármacos y las combinaciones de fármacos se prepararán normalmente en mezcla con excipientes convencionales. Los excipientes adecuados incluyen, pero sin limitación: agua; soluciones salinas; alcoholes; goma arábiga; aceites vegetales; alcoholes bencílicos; polietilenglicoles; gelatina, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón; estearato de magnesio; talco; ácido silícico; parafina; aceite de perfume; ésteres de ácidos grasos; hidroximetilcelulosa; polivinilpirrolidona; etc. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con coadyuvantes tales como: lubricantes, conservantes, disgregantes, estabilizantes; humectantes; emulsionantes; sales; tampones; colorantes; saborizantes; sustancia aromáticas o edulcorantes.

Una composición de flurbiprofeno y tizanidina o tiocolchicósido de la presente invención se administra normalmente en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados, seleccionados de forma adecuada con respecto a una forma de dosificación para administración oral. Los ejemplos de formas de administración oral incluyen comprimidos (incluidos comprimidos prensados, recubiertos o sin recubrir), cápsulas, cápsulas de gelatina duras o blandas, aglomerados, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, dispersiones coloidales, dispersiones, composiciones efervescentes, películas, soluciones o suspensiones estériles, jarabes y emulsiones y similares.

Preferentemente, la combinación de un flurbiprofeno con tizanidina o tiocolchicósido estará en forma de un comprimido convencional. Y puede granularse mediante procedimientos tales como, granulación en seco, granulación por cizallamiento bajo o alto, granulación en húmedo o granulación en lecho fluidizado. La granulación por cizallamiento bajo, la granulación por cizallamiento alto, la granulación en húmedo y la granulación en lecho fluidizado producen generalmente comprimidos más duros, menos quebradizos.

La presente invención es una composición farmacéutica en la que el flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se combinan con un agonista del receptor α -2-adrenérgico o un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico conjuntamente con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Tal como se ha mencionado anteriormente, la presente invención comprende una combinación de flurbiprofeno con tizanidina o tiocolchicósido o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que comprende una cantidad eficaz de cargas, excipientes, agentes aglutinantes, disgregantes y lubricantes o sus mezclas. Dicha invención describe una combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de cargas seleccionadas del grupo que consiste en almidón, lactosa, celulosa microcristalina, carboxicelulosa sódica, sacarosa; una cantidad eficaz de agentes aglutinantes seleccionados del grupo que consiste en povidona, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, almidón, gelatina; una cantidad eficaz de lubricantes seleccionados del grupo que consiste en sílice anhídrica coloidal, estearato de magnesio, talco, estearilfumarato de sodio; una cantidad eficaz de disgregantes seleccionados del

grupo que consiste en celulosa microcristalina, almidón-glicolato de sodio, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón y sus mezclas

5 Un agonista del receptor α -2-adrenérgico adecuado para usar en el contexto de la presente invención se selecciona del grupo que comprende tizanidina, clonidina, brimonidina, apraclonidina, guanfacina, guanabenz, mivazerol, dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Preferentemente, un agonista del receptor α -2-adrenérgico es una tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 Tal como se ha mencionado anteriormente, la presente invención comprende ingrediente activo, flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con tizanidina, en la que el flurbiprofeno está presente en una cantidad entre 100 y 500 mg y la tizanidina está presente en una cantidad entre 2 y 36 mg, en realizaciones preferentes la cantidad de flurbiprofeno se encuentra entre 100 y 300 mg y de la tizanidina entre 6 y 24 mg.

La presente invención se define adicionalmente con referencia a los ejemplos siguientes. Aunque los ejemplos no pretenden limitar el ámbito de la presente invención, deberían considerarse a la luz de la descripción detallada anteriormente.

Ejemplo 1

15 Los gránulos que liberan flurbiprofeno y tizanidina convencionalmente se granulan con un granulador de cizallamiento alto o se obtienen a partir de una extrusora para producir aglomerados mediante un esferonizador y, finalmente, se tamizan y se secan por medio de un secador de lecho fluidizado.

	<u>Contenido</u>	<u>% de cantidad (p/p)</u>
	Flurbiprofeno	13,0 — 39,0
20	Tizanidina HCl	0,65 — 1,95
	Lactosa	28,0 — 84,0
	Celulosa microcristalina	5,00 — 15,0
	Croscarmelosa sódica	1,25 — 3,75
	Hidroxipropilcelulosa	1,50 — 4,50
25	Sílice coloidal	0,10 — 0,30
	Estearato de magnesio	0,50 — 1,50

Los gránulos mencionados anteriormente se comprimen mediante una máquina de prensa formadora de comprimidos para obtener las formas de comprimido y estos comprimidos se cubren preferentemente con un material de recubrimiento que incluye polímeros de recubrimiento convencionales tales como Opadry®.

30 En otras realizaciones preferentes, estos gránulos se rellenan en una cápsula mediante una máquina de llenado de cápsulas para obtener las formas de cápsula convencionales con la longitud apropiada.

Ejemplo 2

35 Los gránulos que liberan flurbiprofeno y tizanidina convencionalmente se granulan con un granulador de cizallamiento alto o se obtienen a partir de una extrusora para producir aglomerados mediante un esferonizador y, finalmente, se tamizan y se secan mediante un secador de lecho fluidizado.

	<u>Contenido</u>	<u>% de cantidad (p/p)</u>
	Flurbiprofeno	13,0 — 39,0
	Tizanidina HCl	1,15 — 3,45
	Lactosa	27,5 — 82,5
40	Celulosa microcristalina	5,00 — 15,0
	Croscarmelosa sódica	1,25 — 3,75
	Hidroxipropilcelulosa	1,50 — 4,50
	Sílice coloidal	0,10 — 0,30
	Estearato de magnesio	0,50 — 1,50

Los gránulos mencionados anteriormente se comprimen mediante una máquina de prensa formadora de comprimidos para obtener las formas de comprimido y estos comprimidos se cubren preferentemente con un material de recubrimiento que incluyen polímeros de recubrimiento convencionales tales como Opadry®.

- 5 En otras realizaciones preferentes, estos gránulos se rellenan en una cápsula mediante una máquina de llenado de cápsulas para obtener las formas de cápsula convencionales con la longitud apropiada.

Los agonistas del receptor de ácido gamma-butiúrico adecuados para usar en el contexto de la presente invención se seleccionan del grupo que comprenden tiocolchicósido y musimol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Preferentemente, un agonista del receptor de ácido gamma-butiúrico es un tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Tal como se ha mencionado anteriormente, la presente invención comprende ingrediente activo, flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con tiocolchicósido, en la que el flurbiprofeno está presente en una cantidad entre 100 y 500 mg y el tiocolchicósido está presente en una cantidad entre 2 y 20 mg, en realizaciones preferentes la cantidad de flurbiprofeno se encuentra entre 100 y 300 mg y del tiocolchicósido entre 4 y 16 mg.
- 15 La presente invención se define adicionalmente con referencia al ejemplo siguiente. Aunque el ejemplo no pretende limitar el ámbito de la presente invención, debería considerarse a la luz de la descripción detallada anteriormente.

Ejemplo 3

- 20 Los gránulos que liberan convencionalmente flurbiprofeno y tiocolchicósido se granulan con un granulador de cizallamiento alto o se obtienen a partir de una extrusora para hacer aglomerados mediante un esferonizador y, finalmente, se tamizan y se secan mediante un secador de lecho fluidizado.

<u>Contenido</u>	<u>% de cantidad (p/p)</u>
Flurbiprofeno	15,0 — 45,0
Tiocolchicósido	0,75 — 2,25
Lactosa	20,0 — 60,0
25 Celulosa microcristalina	10,0 — 30,0
Croscarmelosa sódica	1,50 — 4,50
Hidroxipropilcelulosa	2,00 — 6,00
Sílice coloidal	0,50 — 1,50
Estearato de magnesio	0,25 — 0,75

- 30 Los gránulos mencionados anteriormente se comprimen mediante una máquina de prensa formadora de comprimidos para obtener las formas de comprimido y estos comprimidos se cubren preferentemente con un material de recubrimiento que incluyen polímeros de recubrimiento convencionales tales como Opadry®.

En otras realizaciones preferentes, estos gránulos se rellenan en una cápsula mediante una máquina de llenado de cápsulas para obtener las formas de cápsula convencionales con la longitud apropiada.

- 35 En otras realizaciones preferentes de la presente invención, la forma de dosificación sólida es un comprimido de dos capas que tiene flurbiprofeno en una capa y un agonista del receptor α -2-adrenérgico o un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutiúrico, particularmente tizanidina o tiocolchicósido en otra capa. La cantidad de flurbiprofeno usada en dichos comprimidos de dos capas varía preferentemente de 100 mg a 500 mg y más preferentemente es de 100 mg a 300 mg. La cantidad de tizanidina usada en dichos comprimidos de dos capas varía preferentemente de 2 mg a 36 mg y más preferentemente es de 6 mg a 24 mg. La cantidad de tiocolchicósido usada en dichos comprimidos de dos capas varía preferentemente de 2 mg a 20 mg y más preferentemente es de 4 mg a 16 mg.

- 40 La presente invención se define adicionalmente con referencia al ejemplo siguiente. Aunque el ejemplo no pretende limitar el ámbito de la presente invención, debería considerarse a la luz de la descripción detallada anteriormente.

Ejemplo 4

- 45 Gránulos de flurbiprofeno:

Los gránulos de flurbiprofeno se granulan con un granulador de cizallamiento alto o se obtienen a partir de una extrusora para producir aglomerados mediante un esferonizador y, finalmente, se tamizan y se secan mediante un secador de lecho fluidizado.

ES 2 527 344 T3

	<u>Contenido</u>	<u>% de cantidad (p/p)</u>
	Flurbiprofeno	17,5 — 52,5
	Lactosa	20,0 — 60,0
	Celulosa microcristalina	9,00 — 27,0
5	Croscarmelosa sódica	1,25 — 3,75
	Hidroxipropilcelulosa	1,75 — 5,25
	Sílice coloidal	0,25 — 0,75
	Estearato de magnesio	0,25 — 0,75

Gránulos de tiocolchicósido:

- 10 Los gránulos de tiocolchicósido se granulan con un granulador de alto cizallamiento o se obtienen a partir de una extrusora para producir aglomerados mediante un esferonizador y, finalmente, se tamizan y se secan mediante un secador de lecho fluidizado.

	<u>Contenido</u>	<u>% de cantidad (p/p)</u>
	Tiocolchicósido	1,25 — 3,75
15	Lactosa	37,5 — 112,5
	Almidón	7,50 — 22,5
	Gelatina	0,75 — 2,25
	Sacarosa	1,50 — 4,50
	Talco	1,00 — 3,00
20	Estearato de magnesio	0,50 — 1,50

- La forma de dosificación sólida mencionada anteriormente es un comprimido de dos capas que tiene los gránulos de flurbiprofeno en una capa y gránulos de tiocolchicósido en la segunda capa. Estos gránulos se comprimen mediante una máquina de prensado de comprimidos de dos capas para obtener formas de comprimido de dos capas y estos comprimidos de dos capas se recubren preferentemente con un material de recubrimiento que incluye polímeros de recubrimiento convencionales tales como Opadry II (HP)[®].
- 25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agonista del receptor α -2-adrenérgico o un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico.
- 5 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agonista del receptor α -2-adrenérgico es tizanidina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y el agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico es tiocolchicósido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 10 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 y 2, que comprende flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con tizanidina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 y 3, en la que el flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo están presentes en una cantidad de entre 100 y 500 mg y la tizanidina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma están presentes en una cantidad de 2 a 36 mg.
- 15 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 y 2, que comprende flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con tiocolchicósido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 20 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 y 5, en la que el flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo están presentes en una cantidad de entre 100 y 500 mg y el tiocolchicósido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo están presentes en una cantidad de 2 a 20 mg.
7. La composición farmacéutica tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el flurbiprofeno o sales farmacéuticamente del mismo y un agonista del receptor α -2-adrenérgico o un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico están combinados conjuntamente con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición farmacéutica es para administración oral, parenteral, intramuscular o tópica, y está en forma de un comprimido, cápsula, bolsita, preparado inyectable, suspensión, jarabe, gel, crema o pomada.
- 30 9. Uso de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de espasmos musculares dolorosos asociados con trastornos estáticos y funcionales de vértebras o que tiene lugar en postoperaciones de artrosis, dolor y síntomas inflamatorios asociados con traumatismo tisular, enfermedades degenerativas de las vértebras tales como tortícolis, dorsalgia, lumbalgia, hernia discal, trastornos neurológicos y traumáticos asociados con espasticidad.
10. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición farmacéutica es una forma de dosificación sólida que adopta la forma de un comprimido de dos capas.
- 35 11. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 10, en la que la forma de dosificación sólida adopta la forma de un comprimido de dos capas que tiene el flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una capa y un agonista del receptor α -2-adrenérgico o un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico en otra capa.
- 40 12. La forma de dosificación sólida según la reivindicación 11, en la que la forma de dosificación sólida adopta la forma de un comprimido de dos capas que tiene flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una capa y tizanidina o tiocolchicósido o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en otra capa.
13. La forma de dosificación sólida según la reivindicación 1 y 12, en la que la forma de dosificación sólida adopta la forma de un comprimido de dos capas que tiene flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una capa y tizanidina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en otra capa.
- 45 14. La forma de dosificación sólida según la reivindicación 1 y 12, en la que la forma de dosificación sólida adopta la forma de un comprimido de dos capas que tiene flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una capa y el tiocolchicósido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en otra capa.