

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 204**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2013 E 13714360 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2809305**

54 Título: **Formulaciones de comprimido bicapa de flurbiprofeno y glucosamina**

30 Prioridad:

31.01.2012 TR 201201091

17.08.2012 TR 201209601

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

02.02.2016

73 Titular/es:

**SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET ANONIM
SIRKETI (100.0%)**

Istinye Mahallesi Balabandere Caddesi No:14

Istinye/Sariyer

34460 Istanbul, TR

72 Inventor/es:

CIFTER, UMIT;

TURKYILMAZ, ALI y

MUTLU, ONUR

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 558 204 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

Formulaciones de comprimido bicapa de flurbiprofeno y glucosamina

Campo de la invención

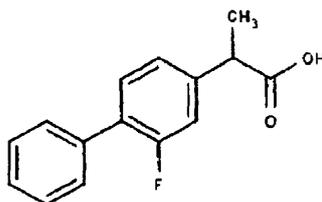
5 La presente invención se refiere a una formulación de comprimido bicapa de flurbiprofeno y glucosamina. Particularmente, la presente invención se refiere a una formulación de comprimido bicapa que tiene un flurbiprofeno de liberación controlada y glucosamina de liberación inmediata; además se refiere a su proceso y uso.

Antecedentes de la invención

10 La osteoartritis es la forma más predominante de la artritis, una de las enfermedades más comunes que afectan a los seres humanos y una causa común de incapacidad. Se caracteriza por dolor y degeneración progresiva del cartílago en las articulaciones sinoviales y vértebras, conduciendo a una reducción significativa de la movilidad y calidad de vida. Por tanto, el tratamiento farmacológico de la artritis implica dos objetivos terapéuticos:

- Tratamiento analgésico y antiinflamatorio: Alivio del dolor e inflamación del tejido blando que rodea la articulación.
- Tratamiento que modifica la enfermedad para tratar la patología subyacente

15 El flurbiprofeno es un derivado del ácido propiónico muy conocido, también conocido como AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo), con las actividades analgésicas y antiinflamatorias que él posee. Se usa en trastornos musculoesqueléticos y de las articulaciones tales como espondilitis anquilosante, osteoartritis y artritis reumatoide, en trastornos de tejido blando tales como esguinces y distensiones, y para dolores posoperatorios y dolor de leve a moderado que incluye dismenorrea y migraña. Su estructura química se ilustra con la Fórmula I dada a continuación.



20 Fórmula I

El flurbiprofeno se administra principalmente por vía oral en dosificaciones de aproximadamente 100 a 200 mg, también pueden aumentarse a 300 mg diariamente en afecciones de agudas o graves, si fuera necesario. Una desventaja de la administración por vía oral de las composiciones que comprenden flurbiprofeno es que es probable que el paciente experimente efectos secundarios desagradables, que incluyen efectos adversos gastrointestinales (GI) que incluyen inflamación, hemorragia gástrica espontánea, ulceración y perforación del estómago, que pueden ser potencialmente mortales. Así, el uso de flurbiprofeno en altas dosificaciones puede aumentar los efectos adversos GI.

Otra desventaja del flurbiprofeno es que es prácticamente insoluble en agua. Esto dificulta preparar formulaciones de liberación controlada.

30 La glucosamina es un amino-azúcar y un importante precursor en la biosíntesis química de proteínas glucosiladas y lípidos. La glucosamina es parte de la estructura de los polisacáridos quitosano y quitina y está naturalmente presente en las conchas de crustáceos, huesos de animales y médula ósea. También está presente en algunos hongos y también puede obtenerse sintéticamente. La glucosamina se usa para el tratamiento de osteoartritis. La glucosamina puede administrarse en dosificaciones de aproximadamente 500 a 2500 mg por día.

35 La solubilidad y velocidad de disolución de la glucosamina puede influir en la biodisponibilidad del flurbiprofeno. Por este motivo, es bastante importante aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución de estos agentes activos independientemente.

Además, se sabe que el preparar las formulaciones de dos activos diferentes que tienen diferentes perfiles de liberación es difícil de procesar y puede requerir un diseño complejo de las formulaciones de comprimido. Por consiguiente, se requiere mostrar los perfiles de liberación al mismo tiempo para eliminar los efectos secundarios no deseados, especialmente los efectos adversos GI del flurbiprofeno. Así, es importante proporcionar la eficiencia de la formulación proporcionando una formulación de comprimido que ayuda a disolver ambos activos de la misma manera y al mismo tiempo.

Otro problema está relacionado con combinar estos dos principios activos en una forma de dosificación tal como

comprimido o cápsula, requeriría una forma de dosificación que tiene aproximadamente o más de 1000 mg de principios activos en total sin ningún excipiente de comprimido o cápsula adicional. Esto es una cantidad que crearía un tamaño de comprimido o cápsula muy grande que no sería tragable, o requeriría una formulación que requeriría ingerir múltiples comprimidos para lograr el efecto deseado. Además, se sabe que para tener una formulación de liberación sostenida se necesita una gran cantidad de polímeros para proporcionar la velocidad de liberación en forma sostenida, tal como al menos el 20 % en peso del peso del comprimido total. Esto hace el tamaño del comprimido incluso mayor. Así, por tanto, todavía se necesita un buen diseño de comprimidos y métodos de proceso para obtenerlos. Otro problema en relación con estos agentes activos es la estabilidad, que emerge de la influencia de condiciones ambientales y físicas, como es el caso con muchos otros agentes activos. Son altamente susceptibles al aire y a la humedad. Cuando se exponen al aire y a la humedad, se degradan estructuralmente y desarrollan cambios del comportamiento químico. La estabilidad de los productos puede no desarrollarse a un nivel deseado y puede acortarse la estabilidad en almacén de los mismos. Además, estos agentes activos son reactivos contra los excipientes empleados en desarrollar las formulaciones que los contienen. Esto puede producir, a su vez, impurezas que se producen en las formulaciones y puede conducir a la inclusión de componentes no deseados en las formulaciones.

Hay diversas solicitudes de patente en el estado de la técnica en relación con las formulaciones de glucosamina, pero ninguna de ellas se usa específicamente en combinación con flurbiprofeno en administración por vía oral como forma de dosificación en comprimido.

Por ejemplo, el documento US 2008/0227747 A1 desvela una composición terapéutica y métodos para el tratamiento y prevención de un trastorno de las articulaciones degenerativo y/o enfermedad cardiovascular que comprende policosanoles, glucosamina y condroitina. La composición puede comprender adicionalmente AINE, pero no se desvela ni un ejemplo ni flurbiprofeno como uno de los AINE en la solicitud de patente en combinación con glucosamina, y la solicitud de EE.UU. no dice nada sobre los problemas relacionados con su formulación y proceso de fabricación.

Sigue existiendo la necesidad de proporcionar formulaciones farmacéuticas de comprimido bicapa biodisponibles, estables y fácilmente procesadas de flurbiprofeno que tiene una liberación sostenida y glucosamina que tiene un perfil de liberación inmediata que venzan los problemas descritos anteriormente.

Ventajas y realizaciones adicionales de la presente invención serán evidentes de la siguiente descripción.

Sumario de la invención

El objetivo de la presente invención es, por tanto, proporcionar formulaciones farmacéuticas de comprimido bicapa biodisponibles, estables y fácilmente procesadas de flurbiprofeno que tiene una liberación sostenida en combinación con glucosamina que tiene un perfil de liberación inmediata que aporten ventajas con respecto a ellos.

Por consiguiente, el objetivo de la presente invención es obtener una formulación estable que tiene una solubilidad y velocidad de disolución deseadas y, por tanto, un nivel de biodisponibilidad deseado.

Otro objetivo de la invención es proporcionar pautas de dosificación reducidas para los pacientes ambulatorios proporcionando una formulación de liberación sostenida como se describe en la reivindicación 1. Por ejemplo, la reducción de una pauta de dosis de cuatro veces al día a tres veces al día permite que el paciente tome el fármaco recetado durante las horas de vigilia. La reducción de una pauta de dosis a dos veces al día permite que el paciente tome el fármaco recetado por la mañana y por la noche, que proporciona mayor comodidad; por ejemplo, no se requiere que el paciente lleve una adicional cuando esté fuera de casa. Por supuesto, la forma de dosificación más conveniente es una pauta de dosis de una vez al día. Esto también reduce el riesgo de los comprimidos omitidos. Por tanto, se proporcionan mejor garantía de cumplimiento y pautas de dosificación convenientes para los pacientes ambulatorios por la presente invención. Según la presente invención, la pauta de dosificación es una administración por vía oral de una vez al día.

Otro objetivo de la invención es eliminar los efectos adversos GI del flurbiprofeno cuando se administra por vía oral. Se sabe que el formular una formulación de liberación sostenida requiere el uso de altas cantidades eficaces terapéuticas, así esto puede aumentar los efectos adversos GI. La presente invención proporciona la solución a este problema usando polímeros de control de la velocidad con el flurbiprofeno, por tanto la liberación del flurbiprofeno está controlada y se obtiene la liberación deseada en el tubo gastrointestinal.

La formulación farmacéutica de la presente invención proporciona ventajosamente una forma de dosificación en comprimido bicapa en forma de sándwich que es bioequivalente a una forma de dosificación de cápsula de la misma concentración o sustancialmente similar. Además, la cantidad requerida de polímero de control de la velocidad para obtener una formulación de liberación sostenida usa menos del 20 % en peso del comprimido total, que se sabe en el estado de la técnica que al menos esta cantidad (20 %) es suficiente para conseguir la liberación sostenida. Por tanto, se ha conseguido solo usar una pequeña cantidad de excipientes que ayudan a la formulación en la liberación requerida y se procesan fácilmente en una forma de comprimido en capas, en el peso deseado que pueden ser fácilmente tragadas por los pacientes. Esto también previene la rápida evacuación gástrica de la dosis de principio activo que puede ser un

problema serio producido por el diseño erróneo de las formulaciones de liberación modificada que se tratará adicionalmente en la descripción detallada.

Se desarrolla una formulación farmacéutica para llevar a cabo todos los objetivos, citados anteriormente, y las ventajas y realizaciones adicionales de la presente invención serán evidentes de la siguiente descripción

5 Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, "formas de dosificación de liberación sostenida" se definen como aquellas cuyas características de liberación de fármaco se eligen del transcurso de tiempo y/o localización para realizar los objetivos terapéuticos o de conveniencia no ofrecidos por formas convencionales. Una forma de dosificación de liberación sostenida posiblemente proporciona mayor eficacia en el tratamiento de afecciones crónicas; mayor conveniencia; reduce los efectos secundarios y proporciona mayores niveles de cumplimiento del paciente o rendimiento terapéutico debido a un programa de dosificación simplificado, en comparación con aquél de fármacos de liberación inmediata. Los productos farmacéuticos de liberación sostenida se formulan para liberar el principio activo del fármaco gradualmente y predeciblemente durante un periodo de 12 horas a 24 horas.

Como se usa en el presente documento, "agente de control de la velocidad" significa un excipiente en la primera capa de la forma de dosificación final cuya función primaria es modificar la duración de la liberación del principio activo de la forma de dosificación.

El flurbiprofeno útil según la presente invención comprende sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de flurbiprofeno, y adicionalmente incluye la mezcla racémica convencionalmente usada que comprende los enantiómeros S y R del flurbiprofeno. En una realización preferida de la presente invención, el flurbiprofeno está en una cantidad del 5,0 al 25,0 % en peso del comprimido total, preferentemente es del 10,0 al 20,0 % en peso del comprimido total.

Las sales preferidas de glucosamina según la presente invención comprenden N-acetilglucosamina, clorhidrato de glucosamina y sulfato de glucosamina, y mezclas de los mismos. En una realización preferida de la presente invención, la glucosamina o sales de la misma está en una cantidad del 25,0 al 80,0 % en peso del comprimido total, preferentemente es del 35,0 al 70,0 % en peso del comprimido total, más preferentemente es del 45,0 % al 65,0 % en peso del comprimido total.

Según la presente invención, se obtiene una novedosa formulación de comprimido bicapa que comprende una primera capa que comprende flurbiprofeno en la que dicha primera capa permite la liberación sostenida del flurbiprofeno y una segunda capa que comprende glucosamina o sales de la misma en la que dicha segunda capa permite la liberación inmediata de la glucosamina, en la que dicho comprimido bicapa está en forma de sándwich.

Según una realización preferida, la presente invención proporciona un comprimido bicapa en forma de sándwich que significa que una capa se localiza sobre la otra capa. Esto ayuda a ambas moléculas a disgregarse independientemente entre sí de ambas superficies del comprimido en capas cuando se toman en el cuerpo. Debido a su localización sobre las capas externas del comprimido, el flurbiprofeno y la glucosamina pueden disgregarse fácilmente y disolverse sin afectar ningún otro recubrimiento o capas. Así, el perfil de disolución de los activos (flurbiprofeno y glucosamina) aumenta sorprendentemente y se obtiene la biodisponibilidad deseada. En el estado de la técnica, la mayoría de los comprimidos en capas se diseñan de forma diferente, tal como el activo se localiza en el núcleo y las otras capas se localizan sobre el núcleo como vaina externa que lo rodea, también se llaman comprimidos recubiertos por compresión. Esto puede producir problemas de disolución o efecto retardante superior al deseado. También el comprimido en capas es más preferido con respecto a las otras categorías de comprimidos, tales como los comprimidos recubiertos por compresión, ya que el contacto superficial es menor y la producción es simple y más rápida.

Otra desventaja de los comprimidos recubiertos por compresión es que este comprimido se presta fácilmente a un comprimido de acción repetida ya que la capa externa proporciona la dosis inicial mientras que el núcleo interno libera el fármaco después. Pero, cuando el núcleo libera rápidamente el fármaco, se logra un nivel en sangre completamente diferente, con el riesgo de toxicidad por sobredosis. Esto puede producir vaciamiento gástrico de la dosis de los principios activos. El vaciamiento gástrico de la dosis es una de las desventajas más importantes de las formas de dosificación de liberación sostenida. Debido a varios motivos diferentes es difícil desarrollar formulaciones de liberación sostenida y pueden ser propensas a "vaciamiento gástrico de la dosis", en el que la liberación del principio activo se retrasa, pero una vez la liberación empieza, el medicamento se libera muy rápido. Los criterios más importantes del vaciamiento gástrico de la dosis bajo condiciones *in vitro* es la cantidad de la sustancia activa liberada en cualquier momento de tiempo. En el estado de la técnica, para prevenir el vaciamiento gástrico de la dosis, se usan polímeros de control de la velocidad en general, pero la cantidad suficiente es superior a aproximadamente el 20 % (peso/peso) de la forma de dosificación y en una relación de peso superior a 1:1 con respecto al fármaco. Por otra parte, el usar alta cantidad de polímeros puede producir otros problemas.

Por tanto, la presente invención proporciona la solución a este problema por la formulación de un comprimido bicapa en

forma de sándwich que ayuda a separar los principios activos inmediatamente con la captación en el cuerpo y eliminar el uso de altos excipientes. Por consiguiente, los polímeros de control de la velocidad usados en esta presente invención es solo como máx. el 5,0 % en peso del peso del comprimido total, que es inferior a los usados en el estado de la técnica.

5 Por tanto, los perfiles de liberación de los activos son los siguientes; como máximo el 40 % de la cantidad total de flurbiprofeno se libera en 2 horas y el 50 – 80 % en 6 horas y al menos el 75 % en 8 horas en 900 ml de tampón fosfato a pH 7,2 a 37 °C usando el método de palas de la USP girando a 50 rpm. La glucosamina se libera inmediatamente y como mínimo el 75 % de la cantidad total se disuelve en 60 min.

10 Según una realización preferida de la presente invención, dicha primera capa comprende los polímeros de control de la velocidad seleccionados del grupo que comprende polimetacrilatos, particularmente copolímeros de metacrilato de amonio, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, metacrilato catiónico, polietilenglicol, ftalato acetato de celulosa, monoglicérido acetilado, tartrato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, glicerina, propilenglicol y tripropionina o sus mezclas.

15 Según una realización preferida de la presente invención, dichos polímeros de control de la velocidad están en una cantidad del 0,5 al 5,0 % en peso del comprimido total y preferentemente dicho polímero de control de la velocidad es copolímeros de metacrilato de amonio.

20 Según una realización preferida, la presente invención proporciona solubilidad potenciada de glucosamina, usando al menos un disgregante en la segunda capa del comprimido bicapa. Disgregantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, croscarmelosa sódica, xilitol, Polyplasdone (1-etenilpirrolidin-2-ona), crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) y glicolato sódico de almidón o mezclas de los mismos. Según esta realización preferida, dichos disgregantes están en una cantidad del 0,5 al 5,0 % en peso del comprimido total y preferentemente dicho disgregante es croscarmelosa sódica.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención también pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización preferida, los excipientes farmacéuticamente aceptables están seleccionados del grupo que comprende aglutinantes, cargas, deslizantes, lubricantes o mezclas de los mismos.

25 Aglutinantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, etilcelulosa, poli(óxido de etileno), gelatina, almidón, goma xantana, goma guar, alginato, carragenina, pectina, carbómero, ftalato acetato de celulosa, hidroxipropilalmidón, poloxámero, polietilenglicol o mezclas de los mismos. Los aglutinantes preferidos de la presente invención son polivinilpirrolidona, polietilenglicol o mezclas de los mismos. Según esta realización preferida, dichos aglutinantes están en una cantidad del 0,5 al 5,0 % en peso del comprimido total.

30 Cargas adecuadas pueden comprender, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, manitol, almidón, azúcares, sorbitol, sacarosa y mezclas de los mismos. Preferentemente, las cargas son celulosa microcristalina, lactosa monohidratada o mezclas de las mismas. Según esta realización preferida, dichas cargas están en una cantidad del 1,0 al 15,0 % en peso del comprimido total.

40 Además, en esta presente invención se obtiene sorprendentemente una formulación estable que tiene una alta solubilidad y velocidad de disolución. Dicha formulación comprende flurbiprofeno en la primera capa y glucosamina en la segunda capa y un deslizante al menos en una capa que mejora la estabilización durante el proceso. Deslizantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, talco o mezclas de los mismos. Preferentemente, el deslizante es dióxido de silicio coloidal.

Lubricantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol, ácido esteárico, estearatos metálicos, ácido bórico, cloruro, benzoato y acetato sódico, laurilsulfato de sodio o de magnesio, o mezclas de los mismos. Preferentemente, el lubricante seleccionado para la invención es estearato de magnesio.

45 Según otra realización de la invención, la primera capa puede comprender plastificante que está seleccionado del grupo que comprende ésteres citrato tales como citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, o citrato de triethyl; ésteres ftalato tales como ftalato de dietilo o ftalato de dibutilo; ésteres de ácidos grasos tales como estearato de butilo, monoestearato de glicerol o alcohol estearílico; sebacato de dibutilo, triacetina, aceite de ricino, glicerina o mezclas de los mismos. Preferentemente, dicho plastificante es citrato de triethyl. Los plastificantes protegen los pellets de la rotura y aumentan la elasticidad, además ayudan a obtener pellets homogeneizados disminuyendo la electrificación, esto ayuda a prevenir la adhesión y aglomeración.

En una realización preferida según la presente invención, dicha formulación farmacéutica comprende

- a. flurbiprofeno al 5,0 - 25,0 % por peso de comprimido total,

- i. copolímero de metacrilato de amonio al 0,5 - 5,0 % por peso de comprimido total,
- ii. polietilenglicol al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,
- iii. celulosa microcristalina al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total,
- iv. lactosa monohidratada al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total,
- 5 v. estearato de magnesio al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,
- b. glucosamina o sales de la misma al 25,0 - 80,0 % por peso de comprimido total,
 - i. croscarmelosa sódica al 0,5 - 5,0 % por peso de comprimido total,
 - ii. polivinilpirrolidona al 0,5 - 5,0 % por peso de comprimido total,
 - iii. celulosa microcristalina al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total,
 - 10 iv. lactosa monohidratada al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total,
 - v. dióxido de silicio coloidal al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,
 - vi. estearato de magnesio al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,

En otra realización preferida según la presente invención, dicha formulación farmacéutica comprende

- a. flurbiprofeno al 5,0 - 25,0 % por peso de comprimido total,
 - 15 i. copolímero de metacrilato de amonio al 0,5 - 5,0 % por peso de comprimido total,
 - ii. pellet neutro al 1,0 - 10,0 % por peso de comprimido total,
 - iii. citrato de trietilo al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,
 - iv. dióxido de silicio coloidal 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,
 - v. polietilenglicol y celulosa microcristalina al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total,
 - 20 vi. estearato de magnesio al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,
- b. glucosamina o sales de la misma al 25,0 - 80,0 % por peso de comprimido total,
 - i. croscarmelosa sódica al 0,5 - 5,0 % por peso de comprimido total,
 - ii. polivinilpirrolidona al 0,5 - 5,0 % por peso de comprimido total,
 - iii. celulosa microcristalina al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total,
 - 25 iv. lactosa monohidratada al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total.
 - v. dióxido de silicio coloidal al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total.
 - vi. estearato de magnesio al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,

Otra realización preferida según la presente invención proporciona un método de preparación de dicha formulación farmacéutica, comprendiendo este método las etapas de

- 30 a. preparación de la primera capa
 - i. disolver polietilenglicol en agua y mezclarlo con la mitad del copolímero de metacrilato de amonio,
 - ii. se añaden el flurbiprofeno y la celulosa microcristalina a mezcla con alto cizallamiento, entonces se añade la disolución (i) a esta mezcla y se granula mientras que la mezcladora está abierta,
 - iii. entonces se secan los gránulos en la secadora de lecho fluidizado y se tamizan,
 - 35 iv. los gránulos obtenidos en la etapa (iii) se recubren con el resto del copolímero de metacrilato de amonio en la secadora de lecho fluidizado,
 - v. se añaden la lactosa monohidratada y el estearato de magnesio a estos gránulos como fase externa.

b. preparación de la segunda capa

- i. se mezclan juntos la glucosamina, celulosa microcristalina, lactosa monohidratada y la mitad de la croscarmelosa sódica,
- ii. entonces se granulan con la disolución acuosa de polivinilpirrolidona,
- iii. los gránulos obtenidos se tamizan entonces y se secan en estufa a 50 °C,
- iv. los gránulos secos también se tamizan y se añaden el dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y el resto de la croscarmelosa sódica como fase externa.

c. realizar una etapa de compresión para formar los comprimidos bicapa.

Otra realización preferida según la presente invención proporciona un método de preparación de dicha formulación farmacéutica, comprendiendo este método las etapas de

a. preparación de la primera capa

- i. se añade agua a un tanque que comprende un agitador mecánico y un homogeneizador (mezcla I),
- ii. añadir citrato de trietilo a este tanque y mezclarlo con el agitador mecánico (mezcla II),
- iii. se añade el flurbiprofeno a la mezcla II mientras que el homogeneizador está abierto para obtener la mezcla III,
- iv. se añade copolímero de metacrilato de amonio a la mezcla III mientras que el homogeneizador está cerrado y se mezcla hasta que se obtiene una mezcla homogénea y quedan algunas burbujas (mezcla IV),
- v. se añaden pellets neutros que tienen un diámetro de tamaño de partícula medio entre 500 y 750 μ a la secadora de lecho fluidizado y la mezcla IV se recubre sobre los pellets con pulverización,
- vi. después de la etapa de recubrimiento en v, se añade dióxido de silicio coloidal sobre los pellets recubiertos y se tamizan los pellets recubiertos,
- vii. se añaden el polietilenglicol, la celulosa microcristalina y el estearato de magnesio a estos gránulos como fase externa.

b. preparación de la segunda capa

- i. se mezclan juntos la glucosamina, celulosa microcristalina, lactosa monohidratada y la mitad de la croscarmelosa sódica,
- ii. entonces se granulan con la disolución acuosa de polivinilpirrolidona,
- iii. los gránulos obtenidos se tamizan entonces y se secan en estufa a 50 °C,
- iv. los gránulos secos también se tamizan y se añaden dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y el resto de la croscarmelosa sódica como fase externa.

c. realizar una etapa de compresión para formar los comprimidos bicapa.

Según otra realización preferida de la presente invención, la formulación se administra por vía oral como una pauta de dosificación de una vez al día.

Según otra realización preferida de la presente invención, la formulación se usa para el tratamiento de osteoartritis, dolor y síntomas inflamatorios asociados a trastornos de las articulaciones y del cartílago.

Según otra realización de la presente invención, la glucosamina puede combinarse adicionalmente con condroitina o metilsulfonilmetano.

La presente invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos. Aunque el ejemplo no pretende limitar el alcance de la presente invención, debe considerarse en vista de la descripción detallada anterior.

Ejemplo 1: Comprimido bicapa

ES 2 558 204 T3

Componentes	cantidad (mg)
Capa de liberación controlada	
Flurbiprofeno	200,0
copolímero de metacrilato de amonio	30,7
polietilenglicol	1,4
celulosa microcristalina	94,6
lactosa monohidratada	50,0
estearato de magnesio	3,3
Capa de liberación inmediata	
glucosamina o sales de la misma	750,0
croscarmelosa sódica	40,0
polivinilpirrolidona	40,0
celulosa microcristalina	64,8
lactosa monohidratada	100,0
dióxido de silicio coloidal	1,0
estearato de magnesio	1,2

El proceso de formulación se lleva a cabo del siguiente modo:

5 Preparación de la primera capa: se disuelve el polietilenglicol en agua y se añade la mitad del copolímero de metacrilato de amonio y se mezclan juntos (disolución i). Se añade el flurbiprofeno y la celulosa microcristalina a mezcla con alto cizallamiento, entonces se añade la disolución (i) a esta mezcla y la mezcla se granula mientras que la mezcladora está abierta. Entonces, los gránulos se secan en la secadora de lecho fluidizado y se tamizan. Los gránulos tamizados obtenidos se recubren con el resto del copolímero de metacrilato de amonio en la secadora de lecho fluidizado, finalmente se añaden la lactosa monohidratada y el estearato de magnesio a estos gránulos como fase externa.

10 Preparación de la segunda capa: Se mezclan juntos la glucosamina, celulosa microcristalina, lactosa monohidratado y la mitad de la croscarmelosa sódica, entonces se granulan con la disolución acuosa de polivinilpirrolidona. Los gránulos obtenidos se tamizan entonces y se secan en estufa a 50 °C. Los gránulos secos también se tamizan y se añaden dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y el resto de la croscarmelosa sódica como fase externa.

Finalmente se realiza la etapa de compresión para formar los comprimidos bicapa.

Ejemplo 2: Comprimido bicapa

Componentes	cantidad (mg)
Capa de liberación controlada	
Flurbiprofeno	200,0
Pellet neutro	68,0
copolímero de metacrilato de amonio	45,88
citrato de trietilo	11,54
Dióxido de silicio	1,58
polietilenglicol y celulosa microcristalina	50,0
estearato de magnesio	3,3
Capa de liberación inmediata	
Glucosamina o sales de la misma	750,0
croscarmelosa sódica	40,0
polivinilpirrolidona	40,0
celulosa microcristalina	64,8
lactosa monohidratada	100,0
dióxido de silicio coloidal	1,0
estearato de magnesio	1,2

El proceso de formulación se lleva a cabo del siguiente modo:

5 Preparación de la primera capa: Se añade agua a un tanque que comprende un agitador mecánico y un homogeneizador (mezcla I), y se añade el citrato de trietilo a este tanque y se mezcla con el agitador mecánico (mezcla II). Se añade el flurbiprofeno a la mezcla II mientras que el homogeneizador está abierto para obtener la mezcla III. Se añade el copolímero de metacrilato de amonio a la mezcla III mientras que el homogeneizador está cerrado y se mezcla hasta que se obtiene una mezcla homogénea y no quedan burbujas (mezcla IV). Entonces, se añaden pellets neutros que tienen un diámetro de tamaño de partícula medio entre 500 y 750 μ a la secadora de lecho fluidizado y la mezcla IV se recubre sobre los pellets con pulverización. Después de la etapa de recubrimiento, se añade el dióxido de silicio coloidal sobre los pellets recubiertos y se tamizan los pellets recubiertos. El tamizado es importante en esta etapa para prevenir que los pellets recubiertos se peguen entre sí. Finalmente, se añaden el polietilenglicol, la celulosa microcristalina y el estearato de magnesio a estos gránulos como fase externa.

15 Preparación de la segunda capa: Se mezclan juntos la glucosamina, celulosa microcristalina, lactosa monohidratada y la mitad de la croscarmelosa sódica, entonces se granulan con la disolución acuosa de polivinilpirrolidona. Los gránulos obtenidos se tamizan entonces y se secan en estufa a 50 °C. Los gránulos secos también se tamizan y se añaden dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y el resto de la croscarmelosa sódica como fase externa.

Finalmente, se realiza la etapa de compresión para formar los comprimidos bicapa.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de comprimido bicapa, que comprende
 - a. una primera capa que comprende flurbiprofeno, en la que dicha primera capa permite la liberación sostenida de flurbiprofeno,
 - 5 b. una segunda capa que comprende glucosamina o sales de la misma, en la que dicha segunda capa permite la liberación inmediata de glucosamina
 en la que dicho comprimido bicapa está en forma de sándwich.
2. La formulación de comprimido bicapa según la reivindicación 1, en la que dicha primera capa comprende además los polímeros de control de la velocidad seleccionados del grupo que comprende polimetacrilatos, particularmente
 10 copolímeros de metacrilato de amonio, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, metacrilato catiónico, polietilenglicol, ftalato acetato de celulosa, monoglicérido acetilado, tartrato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, glicerina, propilenglicol y tripropionina o sus mezclas.
3. La formulación de comprimido bicapa según la reivindicación 2, en la que dichos polímeros de control de la velocidad están en una cantidad del 0,5 al 5,0 % en peso del comprimido total.
- 15 4. La formulación de comprimido bicapa según las reivindicaciones 2 y 3, en la que dicho polímero de control de la velocidad es copolímeros de metacrilato de amonio.
5. La formulación de comprimido bicapa según la reivindicación 1, en la que dicha segunda capa comprende además disgregantes seleccionados del grupo que comprende croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), glicolato sódico de almidón, xilitol, Polyplasdone (1-etenilpirrolidin-2-ona) o mezclas de los mismos.
- 20 6. La formulación de comprimido bicapa según la reivindicación 5, en la que dichos disgregantes están en una cantidad del 0,5 al 5,0 % en peso del comprimido total.
7. La formulación de comprimido bicapa según las reivindicaciones 5 y 6, en la que dicho disgregante es croscarmelosa sódica.
8. La formulación de comprimido bicapa según la reivindicación 1, en la que el flurbiprofeno está en una cantidad del 5,0
 25 al 25,0 % en peso del comprimido total y la glucosamina o sales de la misma está en una cantidad del 25,0 al 80,0 % en peso del comprimido total.
9. La formulación de comprimido bicapa según cualquier reivindicación precedente, en la que dichas capas comprenden además excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que comprende aglutinantes, cargas, deslizantes, lubricantes o mezclas de los mismos.
- 30 10. La formulación farmacéutica según la reivindicación 9, en la que dicho aglutinante está seleccionado del grupo que comprende polivinilpirrolidona (povidona), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, etilcelulosa, poli(óxido de etileno), gelatina, almidón, goma xantana, goma guar, alginato, carragenina, pectina, carbómero, ftalato acetato de celulosa, hidroxipropilalmidón, poloxámero, polietilenglicol o mezclas de los mismos.
- 35 11. La formulación de comprimido bicapa según la reivindicación 10, en la que dicho aglutinante es polivinilpirrolidona (povidona).
12. La formulación farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en la que la primera capa puede comprender plastificante que está seleccionado del grupo que comprende ésteres citrato tales como citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethylilo, o citrato de triethylilo; ésteres ftalato tales como ftalato de dietilo o ftalato de dibutilo; ésteres de ácidos grasos
 40 tales como estearato de butilo, monoestearato de glicerol o alcohol estearílico; sebacato de dibutilo, triacetina, aceite de ricino, glicerina o mezclas de los mismos.
13. La formulación de comprimido bicapa según la reivindicación 12, en la que dicho plastificante es citrato de triethylilo.
14. La formulación farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 11, que comprende
 - a. flurbiprofeno al 5,0 - 25,0 % por peso de comprimido total,
 - 45 i. copolímero de metacrilato de amonio al 0,5 - 5,0 % por peso de comprimido total,
 - ii. polietilenglicol al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,

iii. celulosa microcristalina al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total,

iv. lactosa monohidratada al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total,

v. estearato de magnesio al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,

b. glucosamina o sales de la misma al 25,0 - 80,0 % por peso de comprimido total,

5 i. croscarmelosa sódica al 0,5 - 5,0 % por peso de comprimido total,

ii. polivinilpirrolidona al 0,5 - 5,0 % por peso de comprimido total,

iii. celulosa microcristalina al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total,

iv. lactosa monohidratada al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total,

v. dióxido de silicio coloidal al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,

10 vi. estearato de magnesio al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,

15. La formulación farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 13, que comprende

a. flurbiprofeno al 5,0 - 25,0 % por peso de comprimido total,

i. copolímero de metacrilato de amonio al 0,5 - 5,0 % por peso de comprimido total,

ii. pellet neutro al 1,0 - 10,0 % por peso de comprimido total,

15 iii. citrato de trietilo al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,

iv. dióxido de silicio coloidal 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,

v. polietilenglicol y celulosa microcristalina al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total,

vi. estearato de magnesio al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,

b. glucosamina o sales de la misma al 25,0 - 80,0 % por peso de comprimido total,

20 i. croscarmelosa sódica al 0,5 - 5,0 % por peso de comprimido total,

ii. polivinilpirrolidona al 0,5 - 5,0 % por peso de comprimido total,

iii. celulosa microcristalina al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total,

iv. lactosa monohidratada al 1,0 - 15,0 % por peso de comprimido total,

v. dióxido de silicio coloidal al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total,

25 vi. estearato de magnesio al 0,01 - 2,0 % por peso de comprimido total.