

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 210**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

C07C 229/42 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2011 E 11805489 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2655328**

54 Título: **Cristales multicomponentes constituidos por éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluorobencilamino)-piridin-3-il]-carbámico y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético**

30 Prioridad:

20.12.2010 DE 102010063612

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

11.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOOCK, CHRISTOPH MARTIN;
QADAN, ASAL y
TERHAAG, BERND**

74 Agente/Representante:

FORTEA LAGUNA, Juan José

ES 2 563 210 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

Cristales multicomponentes constituidos por éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético

La presente invención se refiere a cristales multicomponentes novedosos constituidos por éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético, a su fabricación, así como a su uso en preparaciones farmacéuticas. Los cristales multicomponentes según la invención son adecuados para el tratamiento de estados de dolor, en particular de etiología incierta, por medio de un efecto simultáneo sobre dolores que están provocados por tensiones musculares o enfermedades articulares degenerativas, como también sobre los basados en procesos inflamatorios.

El éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico, también conocido como flupirtina, es un analgésico no opioides de acción central que está exento de efectos secundarios típicos de opioides naturales o sintéticos, tales como depresión respiratoria, estreñimiento, desarrollo de tolerancia, dependencia física o psíquica o riesgo de adicción. La flupirtina es un principio activo que puede normalizar el tono muscular aumentado.

La flupirtina es el prototipo de una nueva clase de analgésicos con nuevas propiedades específicas y terapéuticamente relevantes. A este respecto, el mecanismo de acción de la flupirtina no se basa en ningún efecto directo, sino en un efecto antagonista de NMDA indirecto funcional. Este mecanismo da como resultado tres cuadros de acción diferentes: analgésico, reductor del tono muscular y neuroprotector. Los distintos efectos de la flupirtina son la consecuencia de un único mecanismo de acción molecular, es decir del efecto de la flupirtina como abridor de canales de potasio neuronal selectivo (*selective neuronal potassium channel opener* = SNEPCO) (véase, por ejemplo, Kornhuber J y col. (1999); Kornhuber J y col. (1999a)), que representan un nuevo principio en el tratamiento contra el dolor.

Como consecuencia de esta pluralidad de efectos, la flupirtina dispone de un espectro de acción farmacológico único y amplio. La flupirtina es adecuada para el tratamiento y la prevención de dolores agudos y crónicos, incluidos dolores neuropáticos, dolores nerviosos, dolores provocados por enfermedades cancerosas, cefaleas vasomotoras y migrañosas, estados de dolor después de operaciones, después de heridas, quemaduras, en dismenorrea, dolores dentales y dolores artríticos.

Los efectos antiinflamatorios de la flupirtina se pueden esperar en caso de dosificaciones analgésicas habituales solo en una medida reducida, dado que en ensayos animales solo se observó en dosis altas (> 30 mg/kg de peso corporal) un efecto antiinflamatorio significativo. La flupirtina es activa sobre todo en el tratamiento y la prevención de dolores que son debidos, en particular, a tensiones musculares, espasmos musculares y rigidez muscular. Actúa particular bien en el tratamiento de dolores de espalda, en los que el diagnóstico diferencial claro de la etiología de estos dolores de espalda provocados por tensiones en el sentido de causas inflamatorias y/o no inflamatorias en un caso particular no siempre se puede plantear de manera inequívoca.

El maleato de flupirtina se puede combinar con distintos analgésicos, tales como, por ejemplo, con morfina (documento EP 0977736), con antagonistas de neuroquinina (documento WO 2007/128056), con tramadol (documento EP 1697005) o también paracetamol (documento EP 207193)

El ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético (diclofenaco) pertenece al grupo de los antirreumáticos no esteroideos (AINE). Inhiben de forma no selectiva las ciclooxigenasas (COX) I y II, que son responsables en el organismo de la formación de prostaglandinas mediadoras de la inflamación.

El diclofenaco es un producto farmacéutico que se usa como sal de sodio o de potasio en dolores e inflamaciones ligeros o medios, por ejemplo en reuma, contusiones, torceduras y artrosis. Químicamente pertenece a los ácidos fenilacéticos. El diclofenaco posee una actividad antipirética, analgésica, antiflogística y antirreumática.

A diferencia de la flupirtina, se pueden obtener del diclofenaco también preparados de combinación. Las marcas conocidas son, por ejemplo, Arthotec® (diclofenaco y misoprostol), Combaren® (codeína y diclofenaco), Dolo-Neurobion® y Neurofenac® (diclofenaco y una combinación de vitamina B), Flectoparin® (diclofenaco y heparina), Neodolpasse® (diclofenaco y orfenadrina), (diclofenaco y orfenadrina), Tobrafen (diclofenaco y tobramicina), Voltamicin (diclofenaco y gentamicina). Una combinación de medicamentos constituida por diclofenaco con un abridor del canal de potasio selectivo (SNEPCO), sin embargo, no se conoce aún.

La administración simultánea de maleato de flupirtina y distintos AINE se discute en una publicación científica (Diamantis, W; Gordon, R. Postgrad Med J 1987, 63 Supl. 3 (29-34). Ya en una dosis reducida (15 mg/kg, ratones, 35 mg/kg, ratas) el maleato de flupirtina potenció en combinación con distintas dosificaciones de analgésicos AINE la actividad antinociceptiva (es decir, inhibidora de la percepción del dolor) de paracetamol, ácido acetilsalicílico y diclofenaco.

La combinación sinérgica de sales de flupirtina con distintos antiflogísticos no esteroideos se describe en el

documento DE 3 665 538. En dicho documento se ha hallado que el efecto del maleato de flupirtina, sorprendentemente, se aumenta de forma sinérgica mediante combinación con determinados antiflogísticos no esteroideos, experimentando simultáneamente el efecto del antiflogístico también un aumento sinérgico. A este respecto se usa flupirtina como maleato, gluconato o clorhidrato.

La mezcla puramente física de los componentes individuales de sales de flupirtina y diclofenaco sódico, tal como se describe en el documento DE 36 65 538.4, muestra una solubilidad diferente y una velocidad de disolución diferente de los componentes individuales, de modo que no puede lograrse una absorción uniforme desde el aparato gastrointestinal. Además, se produce la separación de la mezcla por medio de las diferentes formas cristalinas y las diferentes densidades de los principios activos. No puede esperarse de estas mezclas, por lo tanto, una formulación estable de los componentes con una biodisponibilidad satisfactoria.

Mediante la formación de un cristal multicomponentes de un principio activo con un segundo principio activo adecuado se forma un nuevo sólido, cuyas propiedades físicas se diferencian significativamente de las de los componentes individuales. Los parámetros influenciados en este caso son, entre otros, solubilidad, velocidad de disolución, punto de fusión y forma y tamaño de partícula.

El documento EP 2 123 626 A1 reivindica cocrystal de duloxetina con al menos un formador de cocrystal que es adecuado para el tratamiento del dolor. La duloxetina es un principio activo del grupo de los inhibidores de la reabsorción de serotonina-noradrenalina y se usa, entre otras cosas, en el tratamiento de depresiones y trastornos del miedo. Como cocrystal se menciona un cocrystal de duloxetina y S-naproceno.

Los cristales multicomponentes se diferencian de la mezcla puramente física de los asociados también con respecto a las propiedades cristalográficas y espectroscópicas. Procedimientos de medición adecuados para la determinación de las propiedades de cuerpos sólidos de estos compuestos son, entre otros, análisis estructural de cristales por rayos X en polvo (XRPD), espectroscopia de resonancia nuclear de sólidos (CP/MAS-RMN de ^{13}C) o también calorimetría diferencial (DSC).

El objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que posea tanto el efecto analgésico único del abridor de los canales de potasio selectivo (SNEPCO) flupirtina, como también la actividad inhibidora de la inflamación y analgésica del diclofenaco, y se pueda formular fácilmente como forma de preparación farmacéutica sólida, sin mostrar los problemas típicos de mezclas físicas tales como una diferente biodisponibilidad o la separación de la mezcla durante el proceso de producción.

Además, la nueva forma farmacéutica debe actuar de forma eficaz tanto contra dolores que, entre otras cosas, están provocados por tensiones, como también contra los que están provocados por procesos inflamatorios, de modo que el médico responsable del tratamiento pueda administrar el agente también en dolores de etiología incierta y los pacientes, a este respecto, no experimenten efectos secundarios adicionales inaceptables.

El objetivo se logra según la invención mediante un cristal multicomponentes novedoso constituido por éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico (flupirtina) y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético (diclofenaco), en particular mediante un cristal multicomponentes que contiene los componentes éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico (flupirtina) y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético (diclofenaco) como única combinación de principios activos.

Por cristal multicomponentes en el sentido de la invención se entiende un cristal que está constituido por componentes o neutros o iónicos, usándose componentes neutros para la cristalización, pero pudiendo generarse durante la cristalización del cristal multicomponentes también componentes iónicos. Un cristal multicomponentes es, por consiguiente, o un cocrystal, o una sal, o un solvato o una forma mixta que presenta tanto porciones de cocrystal como también de sal.

Un cocrystal en el sentido de la invención es una estructura cristalina que está construida a partir de dos o más compuestos neutros.

A diferencia de la mezcla puramente física de los materiales de partida, un cristal multicomponentes según la invención se caracteriza ventajosamente por propiedades fisicoquímicas modificadas, que influyen, por ejemplo, en la solubilidad, la estabilidad, la higroscopicidad, la manipulación y la capacidad para formar comprimidos, y posibilitan su caracterización inequívoca.

Los inventores han descubierto, sorprendentemente, que mediante el calentamiento de una solución de flupirtina con una solución de diclofenaco se puede formar un cristal multicomponentes, un cocrystal constituido por éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico (flupirtina) y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético (diclofenaco), que a continuación cristaliza al enfriar la solución. Esto es sorprendente, dado que hasta la fecha entre los ácidos carboxílicos únicamente se podían obtener sales de flupirtina a partir de los ácidos alcanos (o alqueno-)carboxílicos no ramificados. Incluso con el ácido benzoico estructuralmente parecido, junto con flupirtina, no pudo obtenerse ninguna sal o cocrystal.

En una forma de realización el cristal multicomponentes según la invención constituido por flupirtina y diclofenaco está caracterizado por un difractograma de polvo de rayos X, medido usando radiación Cu-K α_1 y un monocromador de monocristal de germanio de Johansson con una progresión de 0,00922° en el intervalo de ángulo de difracción $2\theta = 3-80^\circ\text{C}$, con un pico característico a $2\theta = 6,1 \pm 0,2^\circ$.

Preferentemente, el cristal multicomponentes está caracterizado adicionalmente por otros picos característicos a $2\theta = 4,9 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$ y $19,6 \pm 0,2^\circ$. De modo particularmente presenta adicionalmente otros picos característicos a $2\theta = 11,1 \pm 0,2^\circ$, $12,3 \pm 0,2^\circ$, $14,6 \pm 0,2^\circ$, $20,9 \pm 0,2^\circ$, $22,5 \pm 0,2^\circ$, $24,2 \pm 0,2^\circ$ y $24,8 \pm 0,2^\circ$.

En una forma de realización preferente el cristal multicomponentes según la invención constituido por flupirtina y diclofenaco se caracteriza por un difractograma de polvo de rayos X, esencialmente tal como se representa en la Fig. 1.

Además, el cristal multicomponentes según la invención constituido por flupirtina y diclofenaco se caracteriza preferentemente por un termograma DSC (calorimetría de barrido diferencial) esencialmente tal como se representa en la Fig. 2. Posee en el intervalo de 50 a 300 °C una endoterma de fusión característica en el intervalo de 100 a 115 °C con una temperatura inicial de $96,9 \pm 2^\circ\text{C}$ y con un pico máximo a $107,2^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

Preferentemente, el cristal multicomponentes según la invención constituido por flupirtina y diclofenaco está caracterizado además por un espectro IR (comprimido de KBr), que presenta picos característicos a $3431 \pm 1\text{ cm}^{-1}$, $3221 \pm 1\text{ cm}^{-1}$, $2989 \pm 1\text{ cm}^{-1}$, $1688 \pm 1\text{ cm}^{-1}$, $1576 \pm 1\text{ cm}^{-1}$, $1507 \pm 1\text{ cm}^{-1}$, $1453 \pm 1\text{ cm}^{-1}$, $1381 \pm 1\text{ cm}^{-1}$, $1259 \pm 1\text{ cm}^{-1}$, $1156 \pm 1\text{ cm}^{-1}$, $1126 \pm 1\text{ cm}^{-1}$, $1069 \pm 1\text{ cm}^{-1}$, $832 \pm 1\text{ cm}^{-1}$ y $776 \pm 1\text{ cm}^{-1}$. Preferentemente, el cristal multicomponentes según la invención constituido por flupirtina y diclofenaco está caracterizado por un espectro IR que coincide esencialmente con la Fig. 3.

Preferentemente, el cristal multicomponentes novedoso constituido por flupirtina y diclofenaco está compuesto por cantidades equimolares de ambos componentes, estando comprendidas también variaciones reducidas de hasta el 10 %, preferentemente de hasta el 5 %, de modo particularmente preferente de hasta el 2 %, de las relaciones molares todavía de la invención, siempre que proporcionen macroscópicamente un compuesto uniforme. La proporción molar de los componentes se encuentra, por consiguiente, preferentemente en el intervalo de 1:0,9 a 1:1,1, preferentemente de 1:0,95 a 1:1,05, de modo particularmente preferente de 1:0,98 a 1:1,02. De modo muy particularmente preferente la proporción molar de los componentes es 1:1.

Un objeto de la invención es también un procedimiento para la fabricación del cristal multicomponentes según la invención constituido por flupirtina y diclofenaco. Preferentemente, para ello se disuelve la flupirtina en forma básica conjuntamente con el diclofenaco en un disolvente orgánico inerte, preferentemente aprótico, adecuado, de modo particularmente preferente tolueno, y con calentamiento, preferentemente a una temperatura de 50 a 80 °C. A continuación se deja cristalizar el cristal multicomponentes según la invención constituido por flupirtina y diclofenaco después de enfriar la solución a temperatura ambiente como un precipitado blanco finamente cristalino.

Un objeto de la invención es también una preparación farmacéutica que contiene el cristal multicomponentes según la invención.

La preparación farmacéutica según la invención contiene cristales multicomponentes novedosos constituidos por éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético, dado el caso en mezcla con otras sustancias farmacológicamente o farmacéuticamente activas. La fabricación del medicamento se lleva a cabo de un modo conocido, pudiendo usarse los coadyuvantes farmacéuticos conocidos y habituales, así como cualesquiera otros vehículos y diluyentes habituales.

Los procedimientos para determinar una cantidad de administración activa de la preparación según la invención para fines terapéuticos y profilácticos son habituales para el experto. Para poder aprovechar tanto el efecto analgésico (entre otros mediante influencia del dolor por tensión muscular), como también el efecto antiinflamatorio de la preparación según la invención, se administra una dosis diaria de 50 mg a 1000 mg, preferentemente de 200 mg a 800 mg.

El cristal multicomponentes nuevo según la invención constituido por éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético tiene debido a sus propiedades físicas unas propiedades sorprendentes con respecto a su administración galénica para dar formas farmacéuticas sólidas. Mediante el cristal multicomponentes nuevo según la invención se evitan las mezclas físicas puras de componentes farmacéuticamente inactivos habitualmente presentes de los componentes básicos (tales como maleato, clorhidrato, mesilato, etc.), así como de los componentes ácidos (tales como sodio o potasio), lo que en el caso de formas de administración de uso oral conduce ventajosamente a una reducción de la masa que se va a administrar y del volumen de la forma de administración. La forma uniforme del cristal multicomponentes impide además ventajosamente la separación de los componentes de la mezcla durante el procesamiento y facilita, por lo tanto, su dosificación exacta.

Una unidad de administración puede administrarse, por ejemplo, de 1 a 5 veces, preferiblemente de 1 a 3 veces, preferentemente 2 veces, al día.

5 La preparación farmacéutica según la invención puede administrarse por distintas vías conocidas por la farmacia o la medicina, por ejemplo por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, sublingual, intramuscular, rectal, transdérmica, subcutánea, intraadiposa, intraarticular o intratecal. Es preferente la administración oral de la preparación farmacéutica.

10 Las formas de administración sólidas adecuadas para la administración oral comprenden comprimidos, comprimidos efervescentes, cápsulas, cápsulas blandas, píldoras, polvo, granulados, pellas y similares.

La liberación de los principios activos puede efectuarse desde la preparación farmacéutica según la invención de forma rápida o retardada.

15 Como vehículo o carga farmacéuticamente aceptable se pueden usar distintos coadyuvantes habituales tales como, por ejemplo, derivados de celulosa, derivados de almidón, lactosa, manitol, dextrosa, sacarosa, carbonato de calcio, óxido de magnesio, estearato de magnesio, talco, almidón, gelatina, goma arábiga o similares, o disolventes inertes habituales.

20 Las formas de administración sólidas comprenden, dado el caso, otros coadyuvantes habituales tales como agentes de flujo, aglutinantes, cargas (tales como, por ejemplo, dióxido de silicio, en particular dióxido de silicio amorfo poroso "Syloid", carbómero, goma guar, celulosa, celulosa microcristalina, los éteres de celulosa, ésteres de celulosa, polivinilpirrolidona, así como copovidona), agentes de desmoldeo, deslizantes, disgregantes (tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada transversalmente, carboximetilalmidón sódico, carboximetilcelulosa sólida, almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, primogel), antioxidantes, saborizantes, colorantes, solubilizantes (tales como, por ejemplo, ciclodextrina y derivados de ciclodextrina) y/o emulsionantes (tales como, por ejemplo, lecitina, pectina).

30 Las formas de administración sólidas pueden recubrirse con sacarosa, con un derivado de celulosa, derivado de poliácido, derivado de ftalato u otras sustancias adecuadas, o pueden tratarse para que tengan un efecto prolongado o retardado y para que se libere una cantidad predeterminada de un principio activo en continuo.

35 Por lo tanto, la invención comprende también una preparación farmacéutica que está caracterizada por un recubrimiento de película polimérica que actúa como componente de retardo y dado el caso agentes de desmoldeo, aglutinantes, pigmentos u otros coadyuvantes farmacéuticos. Preferentemente, el recubrimiento de película polimérica contiene al menos un polímero seleccionado de ácido metacrílico, éster metacrílico (tal como Eudragit®L y/o Eudragit®S), copolímeros de éster de ácido acrílico y metacrílico, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, así como también sus ésteres, o mezclas de los mismos.

40 Mediante disolución o suspensión también pueden obtenerse formulaciones líquidas, que son adecuadas para infusión o inyección.

45 Como disolventes no acuosos se pueden usar, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol y/o ésteres orgánicos tales como oleato de etilo. Ejemplos de aceites son petróleo, así como aceites animales, vegetales o sintéticos tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz, aceite de germen de trigo, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol o aceite de hígado, en particular aceite de hígado de bacalao.

50 Mediante el mezclado con disolventes no acuosos o aceites se pueden lograr formulaciones viscosas a semisólidas, que pueden envasarse de una forma particularmente buena en cápsulas blandas. Estas cápsulas son, a pesar de su contenido en principio activo relativamente alto de 100 a 800 mg, debido a su cubierta elástica y a la consistencia del contenido, fáciles de tragar.

55 Para el nuevo cristal multicomponentes según la invención constituido por los principios activos flupirtina y diclofenaco se comprueba que es positiva una mezcla de derivados de glicol tales como, por ejemplo, dietilenglicolmonoetiléter o polietilenglicol, tensioactivos tales como, por ejemplo, derivados de glicerina, así como espesantes tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona como vehículo adecuado para una formulación en cápsula blanda. Los solubilizantes neutros (detergentes y tensioactivos) tales como glicéridos (también polioxiglicéridos), polialquilenglicoléter, caprilcaproilo o ésteres de azúcar estabilizan y homogeneizan las mezclas con los principios activos según la invención.

60 Debido a la reducida polaridad del nuevo cristal multicomponentes según la invención constituido por los principios activos flupirtina y diclofenaco son adecuadas formulaciones líquidas y semisólidas también para la aplicación transdérmica, en oposición a una mezcla de los componentes maleato de flupirtina y diclofenaco. Como vehículo es particularmente adecuada para el cristal multicomponentes según la invención constituido por los principios activos

flupirtina y diclofenaco una mezcla que comprende un carbómero, uno o varios ésteres de ácidos grasos, un polietilenglicol y uno o varios alcoholes de bajo peso molecular.

5 Sorprendentemente, pueden obtenerse según el procedimiento divulgado en el documento DE 19 705 555 A1 mediante mezclado del principio activo con dióxido de silicio amorfo poroso un granulado que puede prensarse sin problemas para dar comprimidos con hasta 600 mg de principio activo. En una forma de realización de la invención, por lo tanto, el cristal multicomponentes según la invención constituido por los principios activos flupirtina y diclofenaco está contenido en un comprimido, que preferentemente también contiene una carga farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, dióxido de silicio amorfo. Preferentemente está contenido en un comprimido el 0,5 - 8 % en peso de dióxido de silicio amorfo poroso, con respecto al peso total del comprimido.

El efecto sinérgico de ambos componentes, flupirtina y diclofenaco, puede demostrarse con los procedimientos usados en el documento DE 36 65 538 en un modelo animal.

15 Los efectos logrados con los cocrisales (sales) según la invención en el modelo de dolor y de inflamación se pueden equiparar cualitativamente a los valores de ensayo del documento DE 36 65 538. Con relación a las ventajas de la formulación, el cristal multicomponentes constituido por los principios activos flupirtina y diclofenaco supera claramente a las mezclas puramente físicas de los componentes individuales.

20 También es componente de la invención el cristal multicomponentes según la invención para su uso en el tratamiento y la prevención de dolores agudos y crónicos, incluidos dolores neuropáticos, dolores de espalda, dolores nerviosos, dolores provocados por enfermedades cancerosas, cefaleas vasomotoras y/o migrañosas o provocadas por tensión, estados de dolor después de operaciones, después de heridas, quemaduras, quemaduras químicas, en dismenorrea, prevención de tensiones musculares, dolores dentales y dolores artríticos, sin excluir un componente inflamatorio del dolor. La duración de la administración preferente alcanza de 1-2 días hasta 6 semanas.

30 Mediante el efecto combinado ventajoso contra el dolor no provocado por inflamación (tal como, por ejemplo, dolor provocado por tensión muscular) y contra el dolor inflamatorio, el nuevo principio activo se puede usar de forma particularmente buena para el tratamiento de dolores del aparato locomotor de etiología incierta, incluida la espalda, dado que a este respecto aparecen procesos inflamatorios y tensiones musculares, como es sabido, de forma particularmente frecuente.

35 Se pueden fabricar, por ejemplo, comprimidos de diferentes tamaños, por ejemplo con un peso total de aproximadamente 50 - 800 mg. Estos contienen el principio activo complejo en las cantidades mencionadas previamente y vehículos y/o diluyentes y/o coadyuvantes habituales. Estos comprimidos también pueden estar previstos para la administración de dosis parciales. De un modo correspondiente pueden formularse, por ejemplo, también otras preparaciones, tales como, por ejemplo, cápsulas de gelatina o formas de retardo.

40 Para una disolución rápida y una mejor biodisponibilidad puede administrarse el nuevo cristal multicomponentes según la invención constituido por los principios activos flupirtina y diclofenaco también en cápsulas blandas. A este respecto los principios activos se distribuyen homogéneamente en una matriz de gel blando, es decir, se suspenden, se disuelven o se disuelven parcialmente. A pesar del contenido adicional, estas cápsulas se tragan bien debido a su cubierta blanda.

45 Mediante las figuras y los ejemplos de realización siguientes se explicará la invención con más detalle, sin limitarla.

A este respecto, muestran

50 la Fig. 1 un difractograma de polvo de rayos X del cristal multicomponentes constituido por flupirtina y diclofenaco,

la Fig. 2 el difractograma de polvo de rayos X de diclofenaco, de flupirtina y del cristal multicomponentes constituido por flupirtina y diclofenaco comparativamente,

55 la Fig. 3 un termograma de DSC (calorimetría de barrido diferencial) del cristal multicomponentes constituido por flupirtina y diclofenaco,

la Fig. 4 un espectro IR del cristal multicomponentes según la invención constituido por los principios activos flupirtina y diclofenaco,

60 la Fig. 5 un espectro de RMN de ^1H del cristal multicomponentes según la invención constituido por los principios activos flupirtina y diclofenaco y

65 la Fig. 6 un espectro de CP-MAS-RMN de ^{13}C del cristal multicomponentes según la invención constituido por los principios activos flupirtina y diclofenaco.

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1: Fabricación de un cristal multicomponentes constituido por éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético.

En atmósfera de argón se dispusieron 12,0 g de éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico (flupirtina) y 11,8 g de ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético (diclofenaco) en 500 ml de tolueno y la mezcla se calentó a 60 °C y se mantuvo durante 30 min a 60 °C. Después de enfriar a 20 °C la solución se dejó en reposo durante la noche. A este respecto se formó un precipitado blanco finamente cristalino. Este se separó por filtración y se secó al vacío durante 12 h.

Como producto se obtuvieron 15,7 g (66 %) de agujas cristalinas blancas. El producto funde a una temperatura de 101 a 103 °C.

La estructura del cristal multicomponentes se determinó mediante espectro IR (Fig. 4) y espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) (Fig. 5).

Ejemplo 2: Análisis de cristal multicomponentes por medio de difracción de polvo de rayos X

El análisis de difracción de polvo de rayos X del compuesto obtenido según el ejemplo 1 se llevó a cabo con un difractómetro de polvo D8 Advance de la empresa Bruker AXS, cuyas especificaciones se resumen conjuntamente con los parámetros de medición en la tabla 1:

Tabla 1: Especificaciones del aparato y parámetros de medición para la difracción de polvo de rayos X

Especificaciones del aparato	
Monocromador	Monocristal de germanio de Johansson
Detector	Informe de captación de datos PSD-LynxEye 4° 2θ
Soporte de muestras	Portamuestras capilar con un diámetro capilar de 0,5 mm
Parámetros de medición	
Radiación	Cu Kα ₁
Generador	40 kV, 40 mA
Intervalo angular	3° a 80° 2θ
Anchura de paso	0,00922° 2θ
Tiempo de medición	3 s/paso

El difractograma de polvo de rayos X determinado de este modo se ilustra en la Fig. 1. Una comparación entre los difractogramas del cristal multicomponentes y los componentes usados para su fabricación (éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético) se muestra en la Fig. 2.

Las posiciones de señal del difractograma de polvo de rayos X para el cristal multicomponentes constituido por flupirtina y diclofenaco obtenido según el ejemplo 1 se resumen en la tabla 2.

Tabla 2: Posiciones de señal del espectro de difracción de polvo de rayos X para flupirtina-diclofenaco del ejemplo 1

2Theta / °	Intensidad relativa / %
4,90	47
6,14	67
7,67	38
11,06	33
12,29	28
14,56	40
19,55	38
20,85	24
22,48	46
24,23	48
24,75	39

Ejemplo 3: Análisis del cristal multicomponentes mediante DSC (Differential Scanning Calorimetry; calorimetría de barrido diferencial)

El termograma del compuesto obtenido según el ejemplo 1 se midió con un aparato NETZSCH DSC 204 F1 Phönix. Los datos sobre las especificaciones se proporcionan en la tabla 3:

Tabla 3: Especificaciones del aparato y parámetros de medición para la DSC (calorimetría de barrido diferencial)

Especificaciones del aparato	
Detector	Sensor τ
Estufa	Bloque de plata con conductor de calor de camisa en miniatura
Sistema de refrigeración	Enfriamiento mecánico (intraenfriador)
Portamuestras	Crisol para muestras de aluminio, diámetro del crisol 6 mm
Parámetros de medición	
Velocidad de calentamiento	10 °C/min
Programa de temperatura	20 °C - 300 °C
Gas de protección	Nitrógeno
Caudal de gas	20 ml/min
Masa de muestra	7,872 mg

5 La valoración de los termogramas se llevó a cabo con el programa Proteus (Vers. 4.8.5) de la empresa NETZSCH. El termograma obtenido se muestra en la Fig. 3.

Ejemplo 4: Análisis del cristal multicomponentes mediante CP/MAS-RMN de ^{13}C

10 Todos los espectros se midieron en un aparato Avance 400 (empresa BRUKER, Rheinstetten) a una frecuencia de resonancia de ^{13}C de 100,62 MHz. A este respecto las muestras se hicieron girar en una cabeza de muestras de resonancia doble de 4 mm con una frecuencia de giro de 10,0 kHz ("rotación en el ángulo mágico", MAS). Para el experimento de CP ("polarización cruzada", CP) se usó un pulso de 90° de ^1H de 5,23 μs y un pulso de contacto de 10 ms de duración. La anchura espectral fue de 250 ppm (25252 Hz).

15 Se acumularon 13000 FID con un tiempo de repetición de 5,0 s. A este respecto se recogieron 1600 puntos de datos y se transformaron mediante Fourier con un número de puntos total de 16384 ("rellenado con ceros").

20 El desplazamiento químico se refiere a tetrametilsilano (TMS, $s_{\text{TMS}} = 0,0$ ppm). Como referencia se midió después de cada experimento adamantano como patrón externo secundario ($s_{\text{Adamantano}} = 28,72, 37,77$ ppm).

25 Los espectros de CP/MAS-RMN de ^{13}C del cristal multicomponentes, así como de los componentes de partida (éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético) se pueden observar en la Fig. 6.

Ejemplo 5: Cápsulas blandas que contienen 150 g del cristal multicomponentes según la invención constituido por éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético

30 Se mezclaron 150 mg del cristal multicomponentes según la invención constituido por flupirtina y diclofenaco, fabricado según el ejemplo 1, dado el caso con un ligero calentamiento, con 300 mg de dietilenglicolmonoetiléter, 100 mg de polietilenglicol y 15 mg de polivinilpirrolidona y 90 mg de Labrasol® y se envasaron en cápsulas de gelatina blanda.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cristal multicomponentes, caracterizado por que consiste en éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico (flupirtina) y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético (diclofenaco).
- 10 2. Cristal multicomponentes, en el que la proporción molar de según la reivindicación 1 éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico (flupirtina) con respecto al ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético (diclofenaco) se encuentra en el intervalo de 0,9 : 1,0 a 1,1 : 1,0.
- 15 3. Cristal multicomponentes según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por un difractograma de polvo de rayos X con un pico característico a $2\theta = 6,1 \pm 0,2^\circ$ medido con un ánodo de Cu.
- 20 4. Cristal multicomponentes según la reivindicación 3, caracterizado por un difractograma de polvo de rayos X con un pico característico a $2\theta = 4,9 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$ y $19,6 \pm 0,2^\circ$.
- 25 5. Cristal multicomponentes según la reivindicación 3 ó 4, caracterizado adicionalmente por un difractograma de polvo de rayos X con un pico característico a $2\theta = 11,1 \pm 0,2^\circ$, $12,3 \pm 0,2^\circ$, $14,6 \pm 0,2^\circ$, $20,9 \pm 0,2^\circ$, $22,5 \pm 0,2^\circ$, $24,2 \pm 0,2^\circ$ y $24,8 \pm 0,2^\circ$.
- 30 6. Cristal multicomponentes según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por un termograma DSC con una endoterma de fusión en el intervalo de 100 a 115 °C con una temperatura inicial de $96,9 \pm 2^\circ\text{C}$ y con un pico máximo a $107,2^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ medido a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$.
- 35 7. Procedimiento para la fabricación de un cristal multicomponentes según una de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende las etapas de:
 - 30 a) disolver éster etílico del ácido ([2-amino-6-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-carbámico y ácido 2-[2-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil]-acético con una proporción molar de 1,0:0,9 a 1,0:1,1 en un disolvente orgánico inerte y
 - b) cristalizar el compuesto complejo.
- 40 8. Preparación farmacéutica que comprende un cristal multicomponentes según una de las reivindicaciones 1 a 6 como combinación de principios activos.
- 45 9. Preparación farmacéutica según la reivindicación 8 en forma de una cápsula blanda.
- 50 10. Preparación farmacéutica de uso transdérmico que comprende un cristal multicomponentes según una de las reivindicaciones 1 a 6 como principio activo.
- 55 11. Preparación farmacéutica según la reivindicación 8 ó 9 o preparación farmacéutica de uso transdérmico según la reivindicación 10, conteniendo la preparación farmacéutica de 50 a 1000 mg de un cristal multicomponentes según una de las reivindicaciones 1 a 6 en cada unidad de administración como principio activo.
- 60 12. Cristal multicomponentes según una de las reivindicaciones 1 a 6, preparación farmacéutica según la reivindicación 8 ó 9 y/o preparación farmacéutica de uso transdérmico según la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento y la prevención de dolores agudos y crónicos, incluidos dolores neuropáticos, dolores nerviosos, dolores provocados por enfermedades cancerosas, cefaleas de tensión, cefaleas vasomotoras y migrañosas, estados de dolor después de operaciones, después de heridas, quemaduras, quemaduras químicas, en dismenorrea, dolores dentales y dolores artríticos, así como para el tratamiento de dolores inflamatorios o dolores de etiología incierta.
- 65 13. Cristal multicomponentes según una de las reivindicaciones 1 a 6, preparación farmacéutica según la reivindicación 8 ó 9 y/o preparación farmacéutica de uso transdérmico según la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento y la prevención de tensiones musculares, espasmos musculares y rigidez muscular, en particular para el tratamiento de dolores de espalda de etiología incierta.
14. Cristal multicomponentes según una de las reivindicaciones 1 a 6, preparación farmacéutica según la reivindicación 8 ó 9 y/o preparación farmacéutica de uso transdérmico según la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento simultáneo de dolores de distintas causas, en particular de dolores inflamatorios, y de dolores debidos a tensiones musculares.
15. Procedimiento para la fabricación de una preparación farmacéutica que comprende mezclar un compuesto complejo según una de las reivindicaciones 1 a 6 con un disolvente a base de glicol, un solubilizante y un

agente que confiere viscosidad tal como PVP e introducir la mezcla en una cápsula de gelatina blanda.

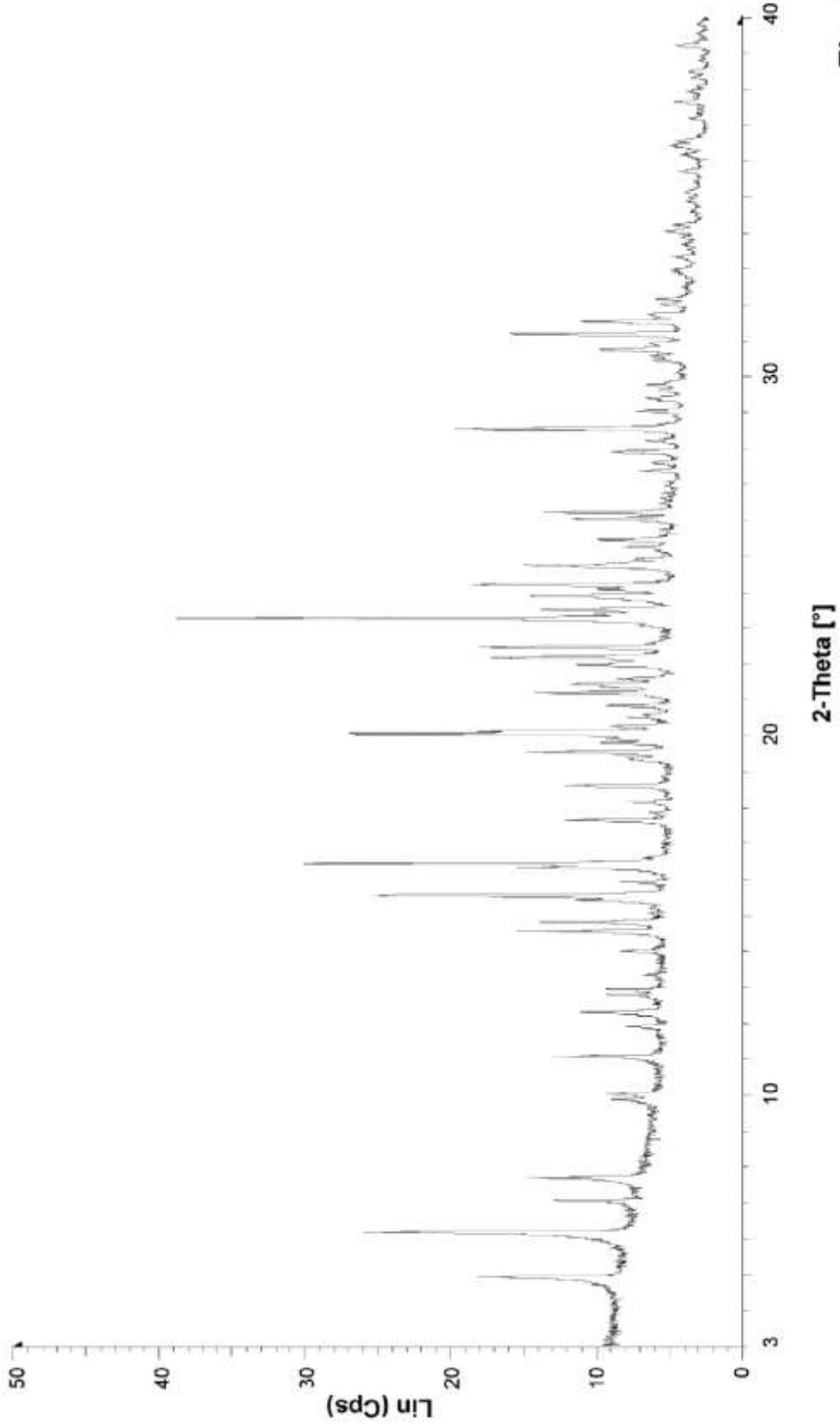


Fig. 1

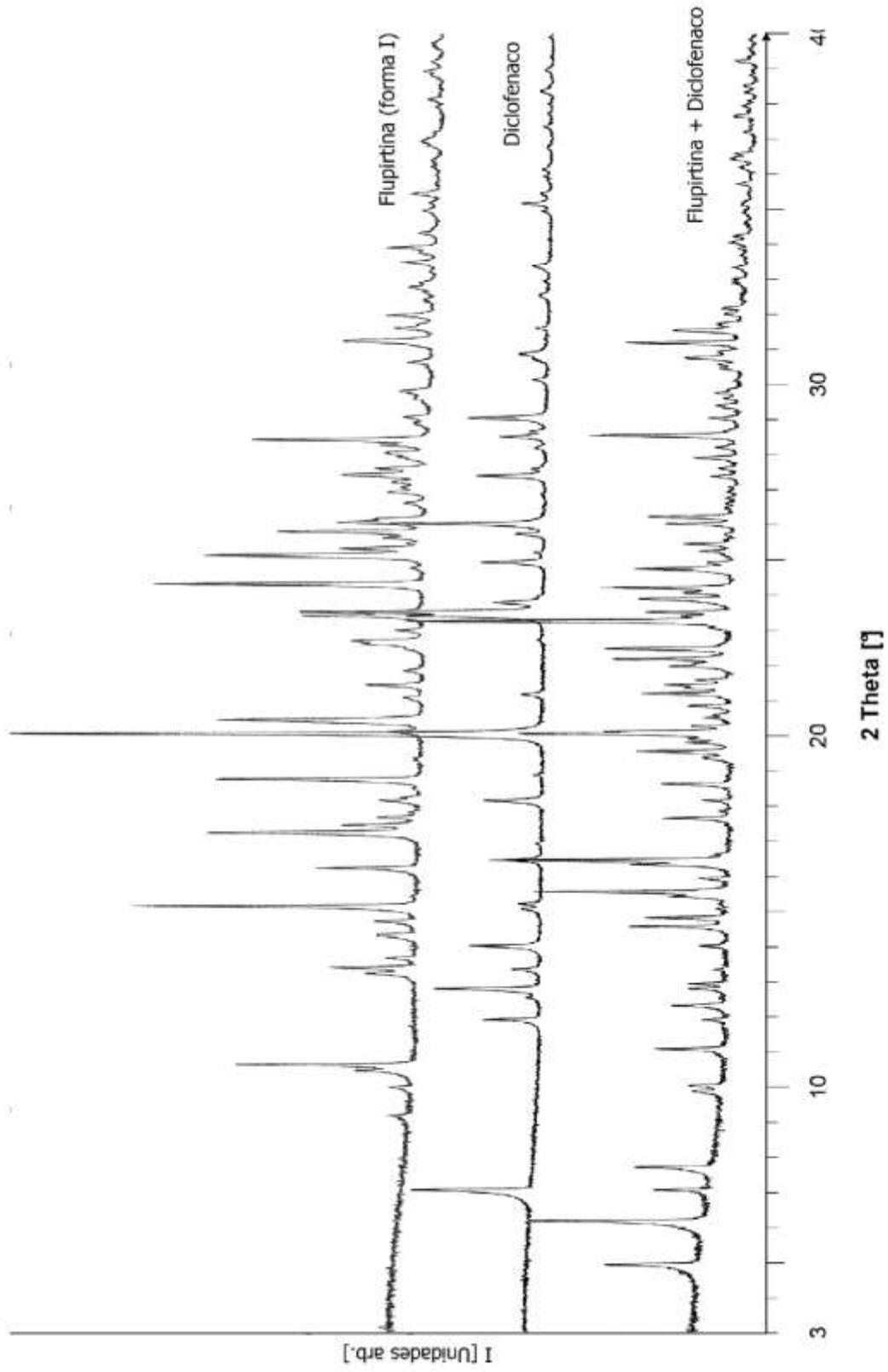


Fig. 2

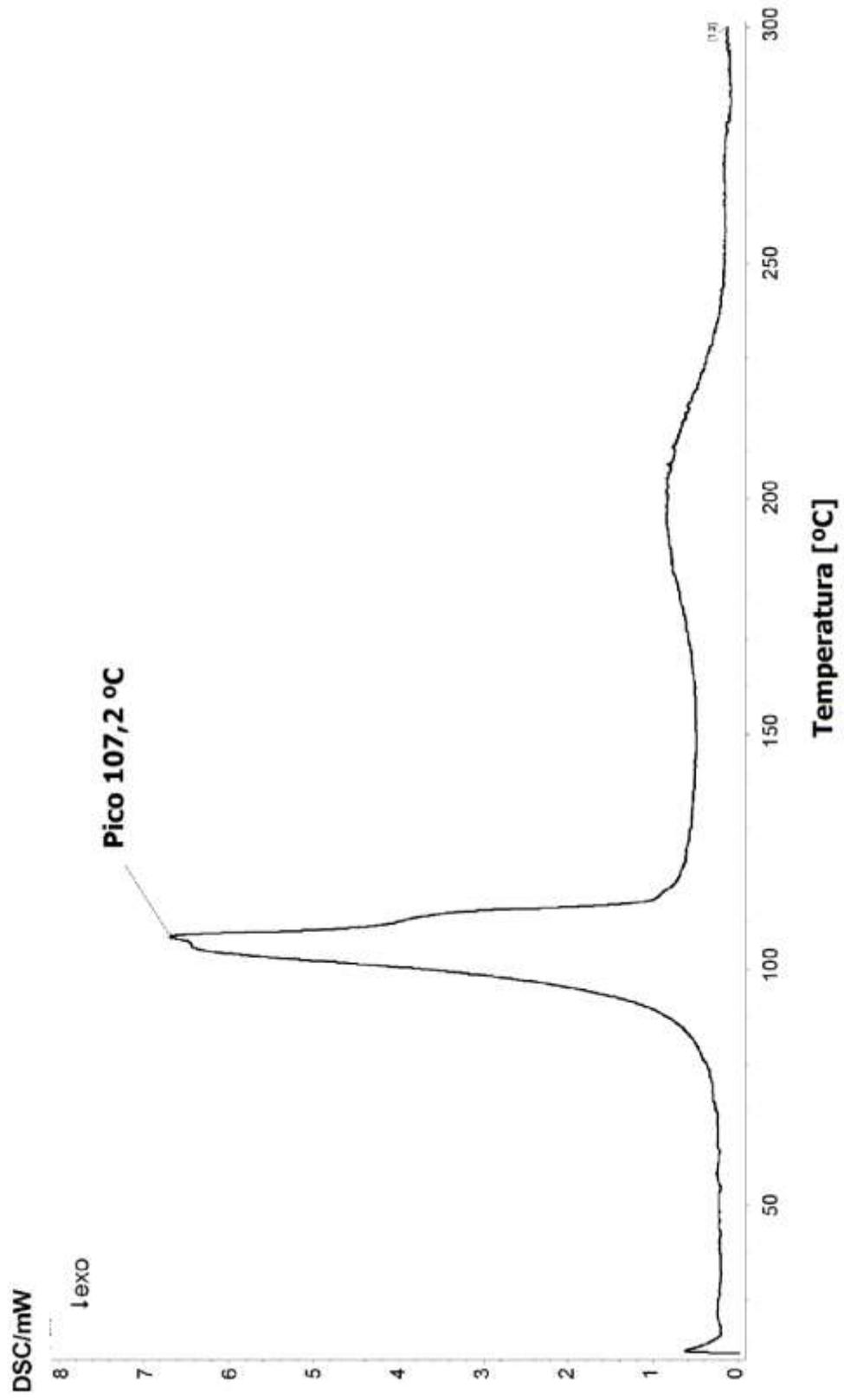


Fig. 3

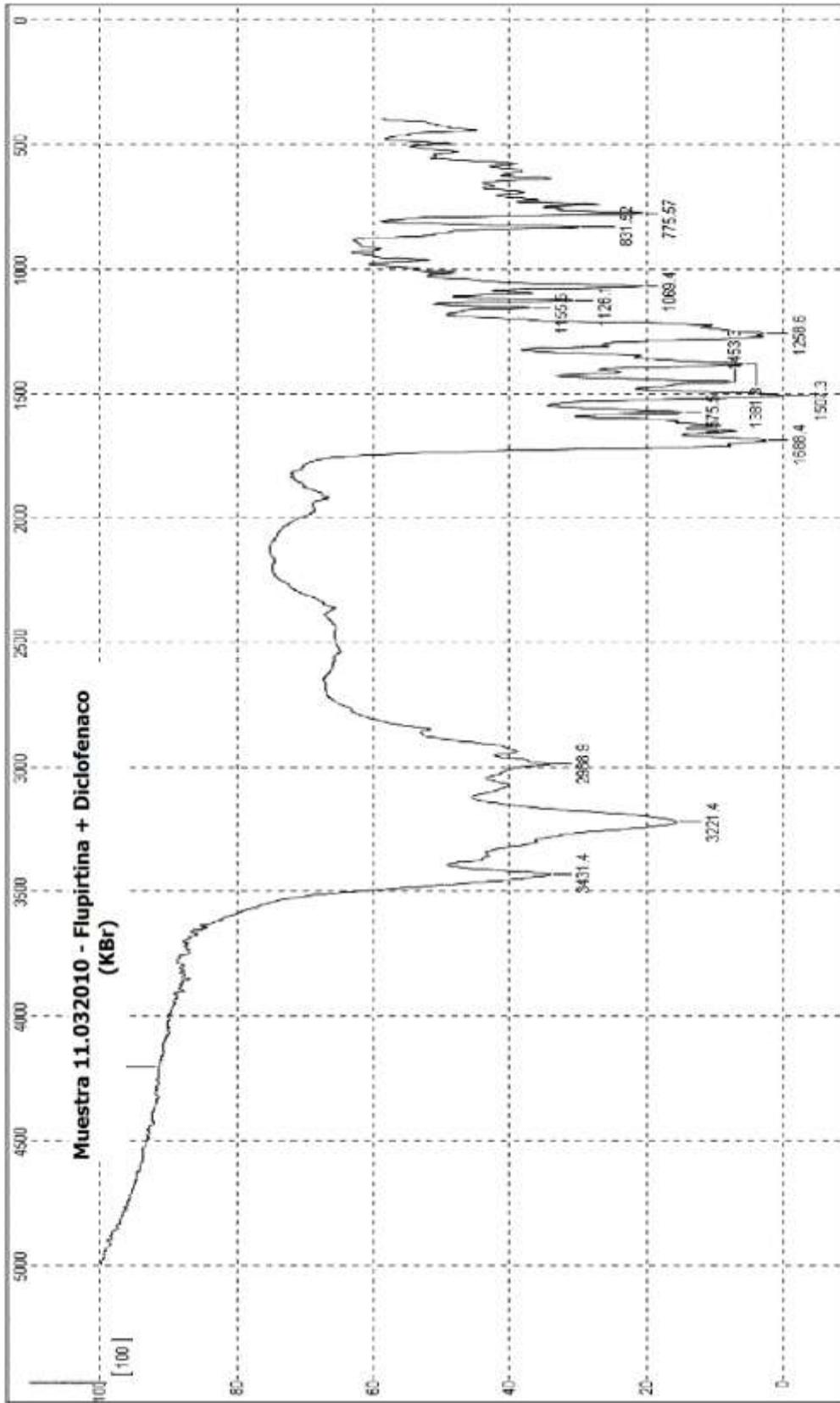


Fig. 4

Longitud de onda [1/cm]

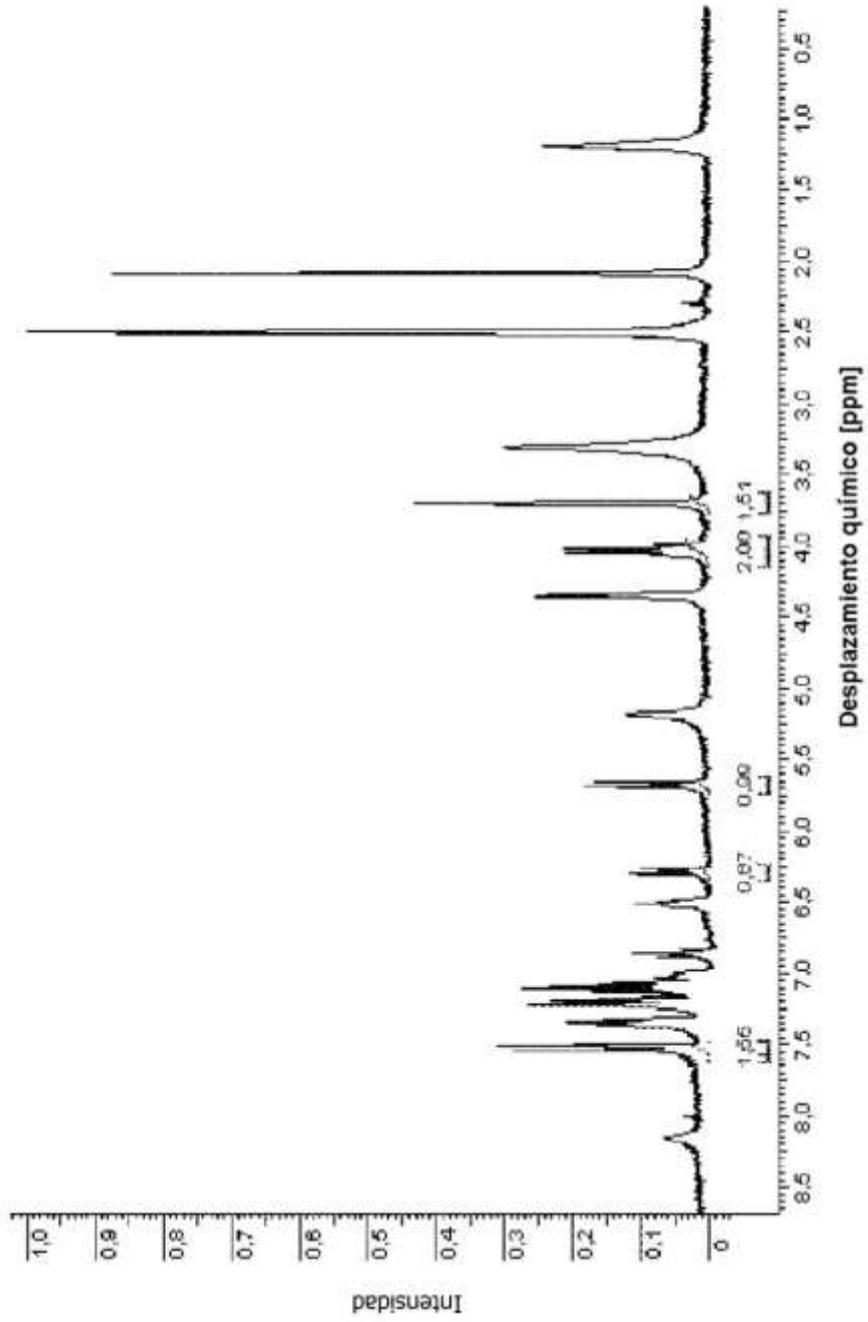


Fig. 5

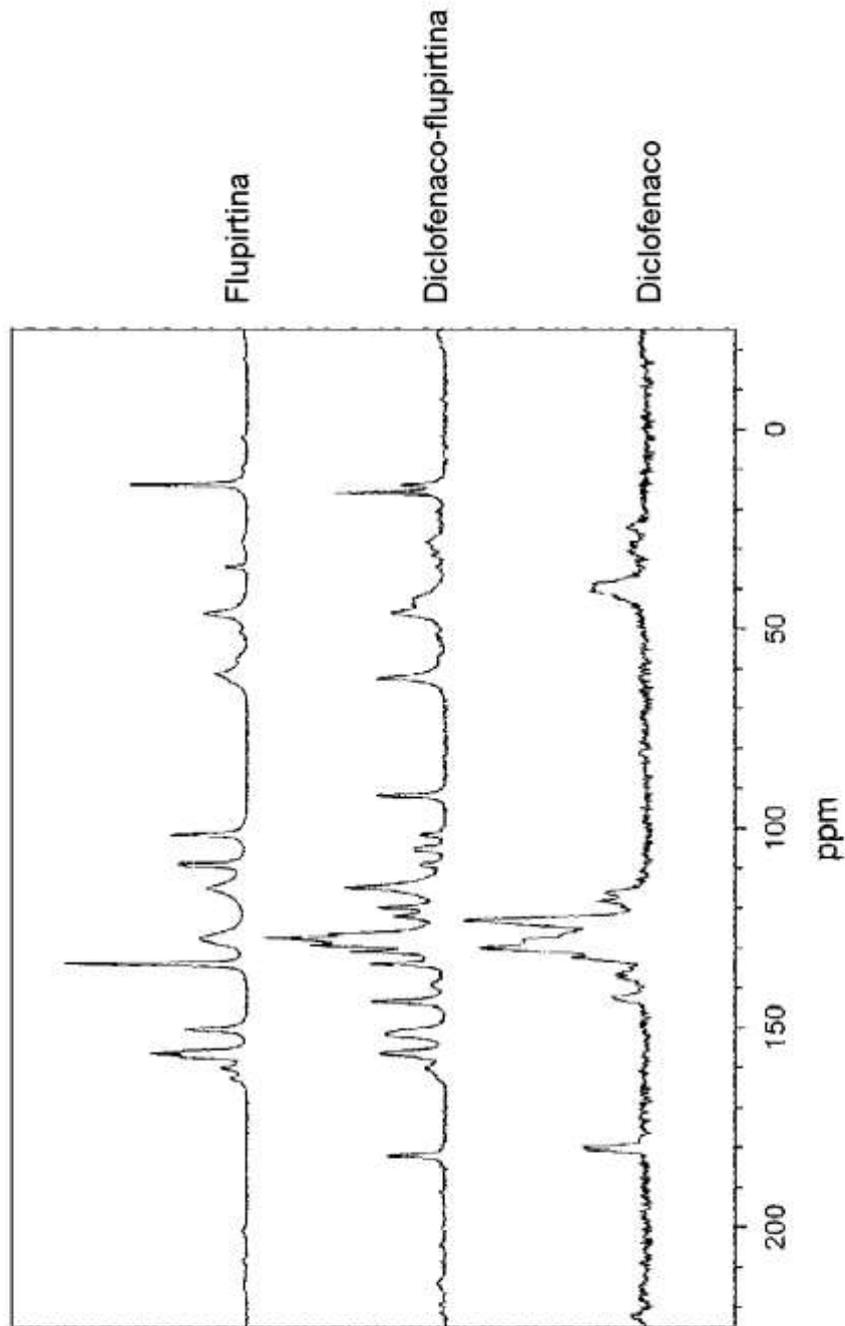


Fig. 6