

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 118**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/44** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2014 E 14184419 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2848259**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida de tiocolchicósido**

30 Prioridad:

**12.09.2013 TR 201310731**

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

**13.07.2016**

73 Titular/es:

**SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S.**  
**(100.0%)**

**Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu, No: 14 Istinye**  
**34460 Istanbul, TR**

72 Inventor/es:

**TÜRKYILMAZ, ALI;**  
**PEHLIVAN AKALIN, NUR y**  
**DURGUN, DENİZ ÖMÜR**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 577 118 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 farmacéuticas de liberación sostenida de tiocolchicósido

5 **Aspecto técnico**

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida que contienen una cantidad eficaz de tiocolchicósido, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la administración oral con actividad miorrelajante.

10

**Antecedentes de la invención**

Los relajantes musculares se usan en el tratamiento de los trastornos músculo-esqueléticos y neuromusculares. También reducen el tono muscular y se usan en la terapia de tratamiento de los espasmos musculares y las contracturas.

15

El espasmo muscular es uno de los factores principales responsables del dolor crónico, y es característico de varias patologías del aparato locomotor, así como patologías inflamatorias reumáticas y ortopédicas degenerativas. Cuando afecta a las articulaciones, no solo causa dolor, sino también rigidez, lo que reduce la movilidad y la flexibilidad de las articulaciones de la parte afectada. Las contracturas musculares también son características de varias patologías del aparato locomotor, y son uno de los principales factores responsables de la persistencia del dolor asociado con estas patologías.

20

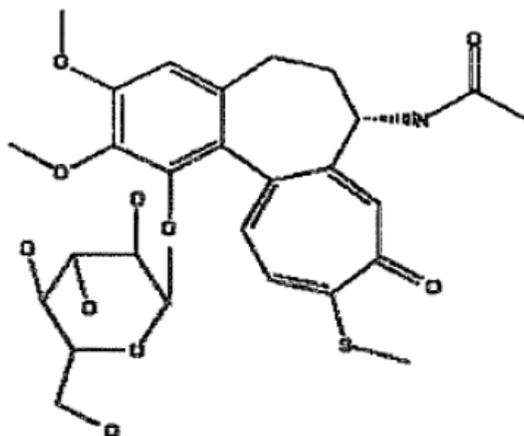
Por estas razones, el estudio de moléculas dotadas de propiedades de relajación muscular y antiespasmódicas sigue suscitando un notable interés desde el punto de vista clínico. Como se sabe, la colchicina es un pseudoalcaloide que ha sido ampliamente usado durante mucho tiempo en la terapia de tratamiento de la gota. El uso del ácido 3-demetil-tiocolchicin-glucósido, conocido como tiocolchicósido, también se ha generalizado en la terapia de tratamiento de las contracturas y de las afecciones inflamatorias que afectan al sistema muscular.

25

Se ha afirmado que el tiocolchicósido posee acciones miméticas de GABA y glicinérgicas. En otras palabras, cabe decir que el tiocolchicósido es un agonista del receptor del ácido gamma-aminobutírico y que se usa en el tratamiento de los espasmos musculares dolorosos o la espasticidad que se produce en los trastornos músculo-esqueléticos y neuromusculares, y para el tratamiento de las contracturas y las afecciones inflamatorias que afectan al sistema muscular. Su estructura química se muestra en la Fórmula 1.

30

35



Fórmula 1

La dosis inicial habitual es de 16 mg al día por vía oral. También se ha administrado por vía intramuscular, en dosis de hasta 8 mg al día, o se ha aplicado en forma de crema o pomada.

Los expertos en la materia saben bien que los niveles de concentración en plasma sanguíneo de los fármacos deben mantenerse por encima de un nivel eficaz mínimo, y por debajo de su nivel tóxico mínimo, para obtenerse los efectos terapéuticos deseados y reducir al mínimo los efectos secundarios. También se sabe en la técnica anterior que el tiocolchicósido es un principio activo muy soluble y que se absorbe casi por completo tras su administración oral. Por lo tanto, el tiocolchicósido que se administra en forma de un comprimido convencional o de una cápsula hace que el nivel de concentración en plasma sea inicialmente muy alto, seguido de un rápido descenso, y esto se traduce en una descarga transitoria de la dosis, seguida de un largo periodo de baja dosificación. Por lo tanto, conduce a fluctuaciones en la concentración del fármaco en el plasma sanguíneo y sufre desequilibrios químicos reiterados, que podrían ser perjudiciales para la salud del paciente. Por consiguiente, no puede mantener el efecto

40

45

terapéutico deseado durante mucho tiempo, y conduce a la necesidad de obtener una mayor duración del efecto terapéutico con un potencial mínimo de efectos secundarios, así como de proporcionar una alta conformidad con el tratamiento por parte de los pacientes, que es esencial para un periodo de tratamiento satisfactorio.

5 Las diversas formulaciones de tiocolchicósido se describen en la técnica anterior de la siguiente manera:

El documento EP 1052995B1 divulga una composición farmacéutica que contiene tiocolchicósido que está en forma de un polvo y que se administra por vía nasal.

10 El documento WO1998036751A1 divulga una composición farmacéutica sólida de tiocolchicósido para la administración a través de la mucosa bucal en el sitio de absorción.

El documento WO 1996/041635A1 divulga una composición farmacéutica que contiene una sal de diclofenaco y tiocolchicósido.

15 Teniendo en cuenta la técnica anterior, todavía existe la necesidad de una formulación farmacéutica de liberación sostenida de tiocolchicósido que aborde los inconvenientes anteriormente mencionados y proporcione ventajas adicionales frente a la técnica.

20 Por consiguiente, el objeto de la invención es desarrollar una formulación farmacéutica de liberación sostenida de tiocolchicósido que proporcione dosificación de una vez al día o de dos veces al día para el tratamiento eficaz del dolor, de la espasticidad, de los síntomas inflamatorios y de los espasmos musculares dolorosos, un mejor perfil de efectos secundarios y una mayor conformidad del paciente con el tratamiento.

#### 25 **Objetos de la invención**

El objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica de liberación sostenida que contenga una cantidad eficaz de tiocolchicósido, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un polímero de control de la velocidad para el tratamiento del dolor, de la espasticidad, de los síntomas inflamatorios y de los espasmos musculares dolorosos, eliminando todos los inconvenientes mencionados anteriormente y proporcionando ventajas adicionales al campo técnico pertinente.

30

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica de liberación sostenida que garantice la liberación del tiocolchicósido de una manera controlada durante un periodo prolongado de tiempo para mantener los niveles del fármaco esencialmente constantes en el plasma sanguíneo y evitar las fluctuaciones asociadas con las formulaciones de liberación inmediata convencionales.

35

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica de liberación sostenida que comprenda tiocolchicósido con la velocidad de disolución deseada de dicha molécula.

40

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica de liberación sostenida que mantenga los niveles en sangre necesarios durante un periodo de tiempo prolongado que sea suficiente para justificar la dosificación de una vez al día o de dos veces al día, y aumentar así la conformidad del paciente con el tratamiento.

45

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica de liberación sostenida que garantice la liberación sostenida deseada de tiocolchicósido incluso si se formula en forma de comprimidos de una capa.

50 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica de liberación sostenida que también se produzca con buenas propiedades físicas.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica de liberación sostenida que garantice la liberación repetible e independiente del pH de tiocolchicósido.

55

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso de fabricación de dicha formulación farmacéutica de liberación sostenida de tiocolchicósido.

#### 60 **Descripción de las figuras**

La **Figura 1** muestra la velocidad de disolución del tiocolchicósido de la formulación de liberación sostenida que contiene behenato de glicerilo.

**Descripción detallada de la invención**

Esta invención se refiere a una formulación farmacéutica de liberación sostenida de tiocolchicósido que contiene al menos un polímero de control de la velocidad para la administración oral con actividad antiinflamatoria y miorelajante y a métodos para su fabricación.

La expresión "formulación farmacéutica de liberación sostenida" se refiere a cualquier formulación farmacéutica que mantenga los niveles constantes de un fármaco en el torrente sanguíneo del paciente mediante la liberación del fármaco durante un periodo prolongado de tiempo. Las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida se formulan para liberar el principio activo de manera gradual y predecible durante un periodo de 12 horas a 24 horas.

La expresión "polímero de control de la velocidad" se refiere a un excipiente de la forma farmacéutica final, cuya función principal es modificar la duración de la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica.

La expresión "forma farmacéutica" se refiere a cualquier forma de la formulación que contenga el/los agente/s activo/s en una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico con una sola administración.

La expresión "agente activo" se refiere al agente, ingrediente, fármaco u otra sustancia que proporcione algún efecto farmacológico beneficioso para el tratamiento.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier ingrediente que no tiene actividad terapéutica y que no es tóxico y, por tanto, es adecuado como excipiente.

Las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida, que son eficaces en el mantenimiento de los niveles de fármaco en plasma sanguíneo durante un periodo sostenido de tiempo, dan lugar a una terapia óptima. Reducen la frecuencia de la dosificación, ya que mantienen los niveles de fármaco en plasma sanguíneo esencialmente constantes, y evitan las fluctuaciones asociadas con las formulaciones de liberación inmediata convencionales administradas de tres o cuatro veces al día. Las pautas posológicas de tres veces o cuatro veces al día de las formulaciones de liberación inmediata convencionales son muy incómodas y conducen a la reducción de la conformidad con el tratamiento por parte del paciente. La reducción de la pauta posológica de tres veces a dos veces al día o a una vez al día se traduce en una mayor conveniencia y comodidad, y por tanto, en una mayor conformidad del paciente con el tratamiento.

Además, la formulación farmacéutica de liberación sostenida para los pacientes ambulatorios proporciona pautas posológicas reducidas, comodidad y, lo que es más importante, una mejor garantía de conformidad con el tratamiento. Por ejemplo, la reducción de una pauta posológica de cuatro veces al día a tres veces al día permite que el paciente tome el fármaco prescrito durante las horas de vigilia. La reducción de una pauta posológica a dos veces al día permite que el paciente tome el fármaco prescrito por la mañana y por la noche, lo que proporciona una mayor comodidad; por ejemplo, no se requiere que el paciente lleve una dosis adicional cuando no esté en casa. Por supuesto, la forma farmacéutica más conveniente es una pauta posológica de una vez al día. Esto también reduce el riesgo de omisión de comprimidos.

El tiocolchicósido es un principio activo alta y rápidamente soluble, y se absorbe casi por completo tras la administración oral. Se sabe que es difícil desarrollar formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida de productos farmacéuticos alta y rápidamente solubles. También es difícil conseguir los perfiles de disolución deseados, en otras palabras, es difícil controlar la velocidad de liberación. Por lo tanto, se puede producir la fluctuación de la concentración del principio activo en el plasma, lo que puede provocar toxicidad. Además, también es posible la variación diurna del principio activo en plasma.

Esta invención proporciona una nueva formulación farmacéutica de liberación sostenida que contiene una cantidad eficaz de tiocolchicósido, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un polímero que controla la velocidad, que proporciona dicho alivio terapéutico mediante la liberación de tiocolchicósido de manera que se evita la descarga de la dosis y se mantienen los niveles en sangre necesarios durante un periodo prolongando suficiente para justificar una dosificación de una vez o de dos veces al día, aumentando así la conformidad del paciente con el tratamiento.

En otro aspecto de la presente invención, se usa behenato de glicerilo como polímero de control de la velocidad en dicha formulación farmacéutica de liberación sostenida. De acuerdo con los estudios de disolución, las formulaciones de la invención que contienen behenato de glicerilo muestran una liberación gradual de manera más controlada durante un largo periodo de tiempo, representando un patrón de liberación sostenida (Fig. 1). De acuerdo con estos estudios de disolución, en la primera hora, se libera del 10 % al 30 % de la cantidad total de tiocolchicósido en peso en agua destilada con agitación mediante una paleta a una velocidad de 100 rpm a 37 °C. Esta cantidad liberada de tiocolchicósido basta para proporcionar el nivel de concentración mínima eficaz en plasma sanguíneo para el efecto terapéutico. Después, la liberación sostenida del resto de tiocolchicósido mantiene la concentración en plasma eficaz durante más tiempo. Por lo tanto, se obtiene el efecto terapéutico deseado con la liberación de tiocolchicósido de forma más controlada, y esto da lugar a un efecto de mayor duración del

tiocolchicósido, proporcionando una alta conformidad del paciente con el tratamiento.

En otro aspecto de la presente invención, la formulación farmacéutica de liberación sostenida de tiocolchicósido se administra por vía oral en forma de comprimido, comprimido de dos capas, comprimido de múltiples capas, comprimido de múltiples recubrimientos, cápsula, granulado o en forma de microgránulos, preferentemente en forma de comprimido. Esta forma de la comprimido es preferentemente la forma de comprimido de una capa, y está opcionalmente recubierto por al menos un recubrimiento que puede contener o no tiocolchicósido.

Además, sin formular la formulación de liberación sostenida de la invención con otra/s parte/s que tenga/n tiocolchicósido para formar un comprimido de dos capas o de múltiples capas que tenga algunas desventajas (tal como que requiera etapas adicionales en el proceso, que sea difícil de formular, etc.) en comparación con los comprimidos de una capa, se puede obtener el perfil de liberación sostenida deseado mediante el uso de behenato de glicerilo como polímero de control de la velocidad en dicha formulación de tiocolchicósido incluso si se formula en forma de comprimido de una capa.

Es más, el behenato de glicerilo tiene buenas propiedades de unión, además, no afecta a la dureza del comprimido y no se ve afectado por los parámetros de mezcla ni de producción. Por lo tanto, el behenato de glicerilo hace posible la fabricación de los comprimidos de la presente invención con buenas propiedades físicas en términos de dureza, friabilidad, variación del peso, espesor y uniformidad del contenido de fármaco, además de mostrar el perfil de liberación deseado. Además, el behenato de glicerilo, que también se usa como agente de matriz lipófila en formulaciones, impide la entrada de humedad en los comprimidos debido a sus propiedades hidrófobas y, por tanto, ayuda a mantener la estabilidad del comprimido. Las propiedades hidrófobas del behenato de glicerilo también permiten el uso del behenato de glicerilo en menor cantidad que las sustancias hidrófilas para controlar la liberación del agente activo.

Por consiguiente, el uso de behenato de glicerilo como polímero de control de la velocidad permite que la formulación farmacéutica de liberación sostenida de tiocolchicósido de la presente invención sea más ventajosa frente a la técnica anterior para lograr los efectos terapéuticos deseados durante un periodo de tiempo más largo, a la vez que garantiza una alta conformidad con el tratamiento por parte del paciente y una reducción de los posibles efectos secundarios.

En otro aspecto de la presente invención, la proporción del peso total de behenato de glicerilo con respecto al peso total de tiocolchicósido es de entre 25:1 y 1:25, preferentemente de entre 15:1 y 1:10, y más preferentemente de entre 10:1 y 1:5.

En otro aspecto de la presente invención, dicha formulación farmacéutica de liberación sostenida puede contener un polímero de control de la velocidad adicional seleccionado de un grupo que comprende palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, glicéridos poliglicolizados, aceites vegetales hidrogenados tales como aceite de ricino hidrogenado, cera microcristalina, alcohol cetílico, un polimetacrilato o mezclas de los mismos.

En otro aspecto de la invención, la formulación farmacéutica de liberación sostenida comprende además un polimetacrilato, que también se identifica como copolímero de metacrilato de amonio, como polímero de control de la velocidad. Aunque el tiocolchicósido es un principio activo alta y rápidamente soluble, su solubilidad se puede ver afectada por diferentes valores del pH. Se observa que el uso de dicho copolímero de metacrilato de amonio con behenato de glicerilo en la formulación de la invención permite a la formulación farmacéutica de liberación sostenida de la invención garantizar la liberación repetible e independiente del pH del tiocolchicósido. Por lo tanto, se garantiza que la velocidad de liberación asegure concentraciones óptimas de tiocolchicósido en plasma sanguíneo con las que se logren los efectos durante un periodo de tiempo más largo.

De acuerdo con la presente invención, el copolímero de metacrilato de amonio está preferentemente en forma de dispersión acuosa con baja permeabilidad, y esta dispersión acuosa tiene un contenido en peso seco de polímero, preferentemente de entre el 10 % y el 50 %, más preferentemente de entre el 25 % y el 50 %, lo más preferentemente del 30 % (disponible con el nombre comercial Eudragit RS 30 D) basándose en el peso total de la dispersión acuosa.

Durante la producción de la formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención, en primer lugar, se añade copolímero de metacrilato de amonio en forma de dispersión acuosa. Sin embargo, tras la etapa de secado de la producción, el contenido de agua de la dispersión acuosa se pierde esencialmente, manteniéndose el contenido polimérico en peso seco en la formulación de liberación sostenida final. Por lo tanto, el contenido polimérico en peso seco del copolímero de metacrilato de amonio mantenido en la formulación final es de entre el 0,5 % y el 15 %, preferentemente de entre el 1 % y el 12 %, más preferentemente de entre el 2 % y el 9 % en peso basado en el peso total de la formulación final.

De acuerdo con la presente invención, la dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio se usa preferentemente como solución de granulación en la granulación húmeda. El porcentaje de la cantidad de la dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio usada es de entre el 1 % y el 30 %, preferentemente de entre el 5 % y el 25 %, más preferentemente de entre el 7 % y el 20 % en peso basado en el peso total de la

formulación.

5 En otro aspecto de la presente invención, la formulación farmacéutica de liberación sostenida contiene tiocolchicósido, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que está presente en una cantidad de entre 2 mg y 20 mg, preferentemente está presente en una cantidad de entre 8 mg y 16 mg.

10 De acuerdo con la presente invención, las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida de la invención se pueden esterilizar y pueden estar en formas farmacéuticas orales que incluyen comprimidos, comprimidos de múltiples capas (recubiertos o sin recubrir), comprimidos de múltiples recubrimientos, cápsulas, cápsulas duras o blandas de gelatina, microgránulos, polvos, gránulos, dispersiones coloidales, dispersiones, soluciones estériles o suspensiones y emulsiones, y similares.

15 En otro aspecto de la presente invención, la formulación farmacéutica de liberación sostenida comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de un grupo que comprende lubricantes, agentes aglutinantes, cargas, conservantes, disgregantes, plastificantes, sustancias aromáticas o una mezcla de los mismos. Las cargas adecuadas se seleccionan del grupo que comprende almidón, lactosa, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel® PH 101), carboxicelulosa de sodio, sacarosa. Los agentes aglutinantes adecuados se seleccionan del grupo que comprende povidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, almidón, gelatina. Los lubricantes adecuados se seleccionan del grupo que comprende sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, talco, estearilfumarato de sodio. Los disgregantes adecuados se seleccionan del grupo que comprende celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón y sus mezclas. Los plastificantes adecuados se seleccionan del grupo que comprende ftalato de dietilo (DEP), citrato de trietilo. Los deslizantes adecuados se seleccionan del grupo que comprende dióxido de silicio coloidal, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco, fosfato de calcio tribásico, lactosa, estearatos, fosfato de calcio dibásico, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicato de calcio, aerogeles de dióxido de silicio y sus mezclas. Los agentes aromáticos adecuados se seleccionan del grupo que comprende aromas de frutas tales como de naranja, cereza, fresa, plátano, cereza ácida, limón, etc.; aromas de cardamomo, anís, menta, mentol, eucalipto, vainillina y vainillina de etilo, y las mezclas de los mismos. Los conservantes adecuados se seleccionan del grupo que comprende metilparabeno y propilparabeno, y las sales de los mismos (por ejemplo, de sodio, potasio), benzoato de sodio, ácido cítrico, ácido benzoico, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado, y las mezclas de los mismos.

35 De acuerdo con la presente invención, la formulación farmacéutica de liberación sostenida comprende preferentemente;

- a. del 5,0 % al 20,0 % en peso de tiocolchicósido,
- b. del 10,0 % al 30,0 % en peso de behenato de glicerilo,
- c. del 10,0 % al 20,0 % en peso de dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio,
- d. del 25,0 % al 70,0 % en peso de celulosa microcristalina,
- e. del 0,5 % al 5,0 % en peso de talco,
- f. del 1,0 % al 5,0 % en peso de estearilfumarato de sodio.

45 La dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio compuesta por la formulación anteriormente mencionada tiene un contenido en peso seco de polímero preferentemente del 30 % (disponible con la denominación comercial Eudragit RS 30 D) basado en el peso total de la dispersión acuosa.

50 De acuerdo con la invención, la formulación farmacéutica de liberación sostenida de tiocolchicósido está preferentemente en forma de comprimido, comprimido de múltiples capas o comprimido de múltiples recubrimientos. De acuerdo con la presente invención, se puede producir mediante cualquier técnica convencional de formación de comprimidos, por ejemplo, por granulación en húmedo, granulación en seco o compresión directa.

El proceso preferido usado para la fabricación de las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida de la invención comprende las etapas de:

- a. mezclar tiocolchicósido, behenato de glicerilo y celulosa microcristalina para formar una mezcla;
- b. granular la mezcla obtenida con la dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio;
- c. tamizar los gránulos, después secarlos en un horno de secado a la temperatura de 40 °C-60 °C hasta que tengan un contenido de humedad del 2 %, y molerlos;
- d. mezclar talco con los gránulos, después añadir estearilfumarato de sodio y mezclar con los gránulos;
- e. opcionalmente, prensar la mezcla final para formar un comprimido.

65 En la granulación en húmedo, es necesario obtener gránulos estables que no se desagloren mientras se secan. En la etapa de secado, los gránulos húmedos se aplastan entre sí y se desagloren en partículas pequeñas. Esto hace que las partículas de fármaco se adhieran al filtro del secador y que, por lo tanto, una cantidad de partículas de fármaco se quede en el secador. Por lo tanto, las dosis obtenidas serán diferentes entre sí, conduciendo a una dosificación inexacta. Dado que se observa que las soluciones de granulación conducen al problema anteriormente

mencionado, la solución de granulación se selecciona con el mayor cuidado para evitar este problema. También se ha encontrado que, cuando se usa la dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio como la solución de granulación, la estabilidad de los gránulos se mantiene y no se presenta el problema anteriormente mencionado. Preferentemente, la dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio tiene un contenido seco de polímero preferentemente de entre el 10 % y el 50 %, más preferentemente de entre el 25 % y el 50 %, lo más preferentemente del 30 % basado en el peso total de la dispersión acuosa.

La presente invención se refiere al uso de las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida que comprenden tiocolchicósido para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los espasmos musculares dolorosos asociados con trastornos estáticos y funcionales de las vértebras o con los que se producen tras operaciones de osteoartritis, del dolor y de los síntomas inflamatorios asociados con los traumatismos tisulares, de enfermedades degenerativas de las vértebras tales como tortícolis, dorsalgia, lumbalgia, hernia de disco, trastornos neurológicos y traumáticos asociados con la espasticidad.

Esta invención se define además por referencia al/a los siguiente/s ejemplo/s. Aunque los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, se deben considerar a la luz de la anterior descripción detallada.

### Ejemplo

Esta invención comprende tiocolchicósido, tiocolchicósido que está presente en una cantidad de entre 2 mg y 25 mg. En realizaciones preferidas, el tiocolchicósido está presente en una cantidad de entre 4 mg y 20 mg.

Tabla 1: Formulación farmacéutica de liberación sostenida

Contenido	% de cantidad (p/p)
Tiocolchicósido	8,0-15,0
Behenato de glicerilo	15,0-27,5
Dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio*	10,0- 17,5
Celulosa microcristalina	40,0 - 60,0
Talco	1,0-2,5
Estearilfumarato de sodio	1,0-4,0

\*con un contenido seco de polímero del 30 % basado en el peso total de la dispersión acuosa (Eudragit RS 30 D)

La formulación farmacéutica de liberación sostenida mencionada anteriormente está en forma de un comprimido que tiene los gránulos de tiocolchicósido. Se prepara de la siguiente manera: se mezclan tiocolchicósido, behenato de glicerilo y celulosa microcristalina, formándose una mezcla; se granula la mezcla obtenida con dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio con un contenido en peso seco de polímero del 30 % (con el nombre comercial Eudragit RS 30 D); se tamizan los gránulos y, a continuación, se secan en un horno de secado a la temperatura de 40 °C-60 °C hasta que tengan un contenido de humedad del 2 % y se muelen hasta que tienen un tamaño de partícula de 700 µm; se añade talco y se mezcla con los gránulos durante 5 minutos, después se añade estearilfumarato de sodio y se mezcla con los gránulos durante 3 minutos; los gránulos de tiocolchicósido obtenidos se comprimen mediante una máquina de prensado de comprimidos, obteniéndose comprimidos, y preferentemente, estos comprimidos se recubren con un material de recubrimiento que incluye polímeros de recubrimiento convencionales como Opadry®.

Los comprimidos se ensayan durante 12 horas usando el método de la paleta a 100 rpm usando 900 ml de agua destilada a 37 °C. Los resultados del ensayo de disolución son los siguientes:

Tabla 2: Perfil de disolución

Tiempo*	0 m	15 m	30 m	45 m	60 m	1,5 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h
Disolución, %	0	7,5	14	15	18	22	29	45	57	66	75	85	94	100

\*m: minuto, h: hora

En la Figura 1, se muestra el perfil de disolución.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica de liberación sostenida que comprende una cantidad eficaz de tiocolchicósido, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y behenato de glicerilo como un polímero de control de la velocidad.
2. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción del peso total de behenato de glicerilo con respecto al peso total de tiocolchicósido es de entre 25:1 y 1:25.
- 10 3. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la proporción del peso total de behenato de glicerilo con respecto al peso total de tiocolchicósido es de entre 15:1 y 1:10.
4. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la proporción del peso total de behenato de glicerilo con respecto al peso total de tiocolchicósido es de entre 10:1 y 1:5.
- 15 5. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un polímero de control de la velocidad adicional seleccionado del grupo que comprende palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, glicéridos poliglicolizados, aceites vegetales hidrogenados tales como aceite de ricino hidrogenado, cera microcristalina, alcohol cetílico, un polimetacrilato o mezclas de los mismos.
- 20 6. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el polímero de control de la velocidad adicional es un polimetacrilato.
- 25 7. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el polimetacrilato es copolímero de metacrilato de amonio.
8. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el copolímero de metacrilato de amonio está en forma de dispersión acuosa.
- 30 9. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio tiene un contenido en peso seco de polímero de entre el 10 % y el 50 % basado en el peso total de la dispersión acuosa.
- 35 10. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el contenido en peso seco de polímero es de entre el 25 % y el 50 % basado en el peso total de la dispersión acuosa.
- 40 11. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el contenido en peso seco de polímero es del 30 % basado en el peso total de la dispersión acuosa.
- 45 12. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio es de entre el 1 % y el 30 % en peso basado en el peso total de la formulación.
13. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, comprimido de dos capas, comprimido de múltiples capas, comprimido de múltiples recubrimientos, cápsula, granulado o microgranulo.
- 50 14. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores comprende:
- 55 a. del 5,0 % al 20,0 % en peso de tiocolchicósido,  
 b. del 10,0 % al 30,0 % en peso de behenato de glicerilo,  
 c. del 10,0 % al 20,0 % en peso de dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio,  
 d. del 25,0 % al 70,0 % en peso de celulosa microcristalina,  
 e. del 0,5 % al 5,0 % en peso de talco,  
 f. del 1,0 % al 5,0 % en peso de estearilfumarato de sodio.
- 60 15. Un proceso de fabricación de la formulación farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende las etapas de:
- 65 a. mezclar tiocolchicósido, behenato de glicerilo y celulosa microcristalina para formar una mezcla;  
 b. granular la mezcla obtenida con la dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio;  
 c. tamizar los gránulos, después secarlos en un horno de secado a la temperatura de 40 °C-60 °C hasta que tengan un contenido de humedad del 2 %, y molerlos;  
 d. mezclar talco con los gránulos, después añadir estearilfumarato de sodio y mezclar con los gránulos;  
 e. opcionalmente, prensar la mezcla final para formar un comprimido.

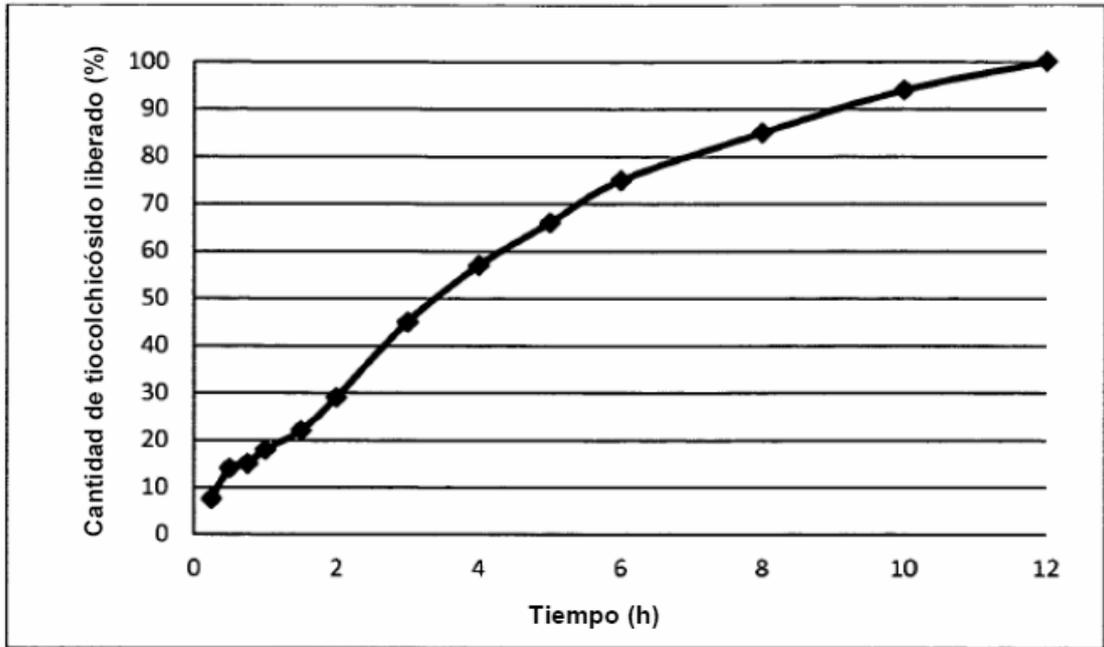


FIG. 1