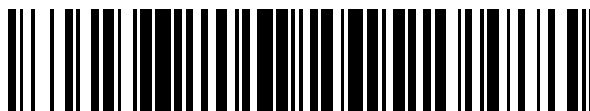


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 130**

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 14184430 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016** **EP 2848260**

54 Título: **Nuevas formulaciones de tiocolchicósido**

30 Prioridad:

12.09.2013 TR 201310731

12.09.2013 TR 201310746

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 y
PEHLIVAN AKALIN, NUR**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 577 130 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

Nuevas formulaciones de tiocolchicósido

Campo técnico

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

Antecedentes de la invención

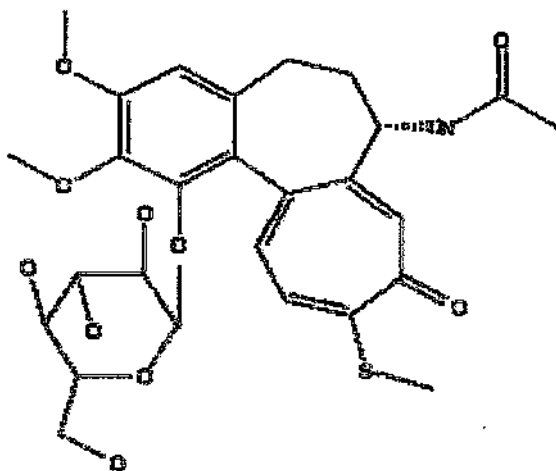
Los relajantes musculares se usan en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos y neuromusculares. También reducen tono muscular y se usan en la terapia para el tratamiento de espasmo muscular y de contracturas musculares.

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

Por estos motivos, el estudio de moléculas dotadas con propiedades de relajante muscular y antiespasmódicas aún suscita interés notable desde el punto de vista clínico.

Como se sabe, colchicina es un pseudoalcaloide que se ha usado ampliamente durante mucho tiempo en la terapia para el tratamiento de la gota. El uso de glucósido de 3-demetil-tiocolchicina, conocido como tiocolchicósido, también está extendido en la terapia para tratar contracturas y afecciones inflamatorias que afectan al sistema muscular.

Se ha reivindicado que tiocolchicósido posee acciones imitadoras de GABA y glicinérgicas. En otras palabras los autores de la invención pueden decir que tiocolchicósido es un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico y se usa en el tratamiento de espasmos musculares dolorosos o de espasticidad que se producen en trastornos musculoesqueléticos y neuromusculares y para tratar contracturas y afecciones inflamatorias que afectan el sistema muscular. Su estructura química se muestra en la Fórmula 1.



Fórmula 1

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

Se sabe en la técnica anterior que, tiocolchicósido es un ingrediente altamente soluble y se absorbe casi completamente después de la administración oral. Parece ser ventajoso para los casos que requieren acción inmediata para el tratamiento. Sin embargo, debido a las propiedades mencionadas de tiocolchicósido, se requieren formulaciones de liberación inmediata de tiocolchicósido para administrarse tres veces al día o cuatro veces al día para mantener el efecto terapéutico durante un periodo de tiempo prolongado y esto da como resultado fluctuaciones en la concentración de fármaco en el plasma sanguíneo y sufre repetidos desequilibrios químicos, lo que podría ser perjudicial para la salud del paciente y dar lugar a efectos secundarios no deseados. Regímenes de dosificación de tres veces al día o de cuatro veces al día de las formulaciones de liberación inmediata convencionales son muy poco convenientes y dan lugar a una reducción en el cumplimiento por parte del paciente.

Adicionalmente, también se sabe que la dureza del comprimido también afecta a la liberación del agente activo de tal manera que el incremento de la dureza del comprimido provoca la disminución de la liberación del agente activo. Puesto que la dureza de los comprimidos se incrementó con la fuerza de compresión incrementada, la fuerza de compresión es un parámetro de control para ajustar la dureza del comprimido obtenida. El incremento de la dureza del comprimido puede dar como resultado la disminución de la liberación del agente activo, por otra parte esto puede mejorar las propiedades físicas del comprimido. Por lo tanto, es importante ajustar la dureza del comprimido de liberación sostenida con cuidado aplicando la fuerza de compresión suficiente para proporcionar la liberación deseada del agente activo de una manera controlada durante un periodo de tiempo prolongado así como para mejorar las propiedades físicas de esto.

10 Las diversas formulaciones de tiocolchicósido se describen en la técnica anterior como sigue:

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

El documento W01998036751A1 divulga una composición farmacéutica sólida de tiocolchicósido para administración por medio de la mucosa bucal en el lugar de la absorción.

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

Tomando en consideración la técnica anterior, aún existe una necesidad de obtener una formulación farmacéutica de tiocolchicósido que acceda a las desventajas mencionadas anteriormente y que proporcione ventajas adicionales sobre la técnica.

20 En consecuencia, el objetivo de la invención es desarrollar una formulación farmacéutica de tiocolchicósido que proporcione una vez al día o dos veces al día dosificación para tratamiento eficaz de dolor, espasticidad, síntomas inflamatorios y espasmos musculares dolorosos, un efecto secundario mejorado y un cumplimiento del paciente incrementado.

Descripción de las figuras

25 La figura 1 muestra una formulación de comprimido bicapa de la invención que (a) representa fase de liberación inmediata de tiocolchicósido y (b) representa fase de liberación sostenida de tiocolchicósido.

La figura 2 muestra un comprimido multicapa que comprende una capa de barrera en las que (c) representa capa de barrera entre fase de liberación inmediata y fase de liberación sostenida.

30 La figura 3 muestra un comprimido de formulación de la invención en la que (e) representa el núcleo que comprende el tiocolchicósido de liberación sostenida y (d) representa la capa de revestimiento que comprende el fármaco que se libera de inmediato.

La figura 4 muestra una formulación de comprimido multirrevestido de la invención en la que (h) representa un núcleo que contiene tiocolchicósido de liberación sostenida y excipientes farmacéuticamente aceptables y (f) representa una capa de revestimiento de barrera polimérica, (g) una capa de revestimiento que comprende tiocolchicósido que se libera inmediatamente.

Objetivos de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica de tiocolchicósido que comprenda fase de liberación inmediata y fase de liberación sostenida que comprenda behenato de glicerilo como polímero que controla velocidad, para el tratamiento de dolor, espasticidad, síntomas inflamatorios y espasmos musculares dolorosos eliminando todos los inconvenientes mencionados anteriormente y proporcionando ventajas adicionales al campo técnico respectivo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que haga estable el nivel de concentración plasmático manteniendo liberación de tiocolchicósido en el torrente sanguíneo durante un periodo de tiempo suficiente para justificar dosificación una vez al día o dos veces al día.

45 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que mantenga el efecto terapéutico debido a la liberación sostenida de tiocolchicósido durante un periodo de tiempo prolongado que incrementa el cumplimiento del paciente.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que muestre un perfil de liberación de tiocolchicósido independientemente de la dureza del comprimido y de la fuerza de compresión.

50 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que se puede producir con buenas propiedades físicas para ser resistente a tapado, anomalía o fractura en condiciones de almacenamiento, transporte y manejo antes de uso.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la fabricación de dicha formulación farmacéutica de tiocolchicósido.

Descripción detallada de la invención

5 Esta invención es una formulación novedosa de tiocolchicósido para administración oral con actividad antiinflamatoria, analgésica, miorelajante y procedimientos de su fabricación.

El término "fase de liberación sostenida" se refiere a cualquier formulación farmacéutica que mantenga niveles constantes de un fármaco en el torrente circulatorio del paciente liberando el fármaco durante un periodo de tiempo prolongado. La fase de liberación sostenida se formula para liberar el principio activo de forma gradual y previsible a lo largo de un periodo de 12 horas a 24 horas.

10 El término "fase de liberación inmediata" se refiere a cualesquiera formulaciones farmacéuticas que se disgregan rápidamente después de la administración con velocidad potenciada de disolución y que se disuelven para liberar los medicamentos.

El término "polímero de control de velocidad" se refiere a un excipiente en la forma de dosificación final cuya función principal es modificar la duración de liberación de la sustancia de fármaco activo a partir de la forma de dosificación.

15 El término "forma de dosificación" se refiere a cualquier forma de la formulación que contiene el/los agente(s) activo(s) en una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico con una administración individual.

El término "agente activo" se refiere al agente, ingrediente, fármaco u otra sustancia que proporciona algún efecto beneficioso farmacológico para el tratamiento. Dentro del alcance de la invención, el agente activo es tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier componente que no tiene actividad terapéutica y que es no tóxico y por tanto adecuado como un excipiente.

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de tiocolchicósido que comprende fase de liberación inmediata y fase de liberación sostenida que comprende behenato de glicerilo como polímero de control de velocidad.

25 Tiocolchicósido es un principio activo altamente y rápidamente soluble y se absorbe casi por completo después de administración oral. Se sabe que, es difícil desarrollar formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida de productos farmacéuticos altamente y rápidamente solubles. También es difícil lograr los perfiles de disolución deseados, en otras palabras, el control de la velocidad de liberación del agente activo es difícil. Por lo tanto, puede ocurrir fluctuación de la concentración del agente activo en el plasma sanguíneo que puede dar lugar a la toxicidad. Además, la variación diurna del principio activo en plasma es también posible.

30 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de tiocolchicósido que comprende fase de liberación inmediata y fase de liberación sostenida que comprende behenato de glicerilo como polímero de control de velocidad que proporciona alivio terapéutico de este tipo liberando tiocolchicósido de tal forma que se evita la descarga de dosis y los niveles sanguíneos requeridos se mantienen durante un periodo de tiempo prolongado suficiente para justificar dosificación una vez al día o dosificación dos veces al día y por tanto incrementar el cumplimiento del paciente.

35 De acuerdo con la presente invención, la formulación farmacéutica de tiocolchicósido comprende fase de liberación inmediata y fase de liberación sostenida que comprende behenato de glicerilo como polímero de control de velocidad, en la que cada una de las fases comprende tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 De acuerdo con la presente invención, la formulación farmacéutica libera inmediatamente tiocolchicósido para proporcionar suficiente concentración en sangre en un periodo de tiempo corto para comenzar efecto terapéutico por medio de fase de liberación inmediata y esto proporciona liberación de tiocolchicósido durante una larga duración por medio de fase de liberación sostenida para mantener concentración en sangre eficaz para el efecto terapéutico. Por lo tanto, la formulación farmacéutica de liberación sostenida hace al nivel de concentración plasmática estable manteniendo liberación de tiocolchicósido en el torrente circulatorio durante un periodo de tiempo más largo suficiente para justificar dosificación una vez al día o dos veces al día y esto incrementa el cumplimiento del paciente. Además, la reducción de un régimen de dosis permite que se eviten fluctuaciones de la concentración del principio activo en el plasma sanguíneo.

De acuerdo con la presente invención, la formulación farmacéutica se administra por vía oral en forma de comprimido, comprimido bicapa, comprimido multicapa o comprimido multirrevestido.

50 La fase de liberación inmediata de dicha formulación proporciona liberación rápida de tiocolchicósido después de la administración para proporcionar concentración en sangre suficiente en un periodo de tiempo corto para comenzar efecto terapéutico. Se logra liberación sostenida de tiocolchicósido por la fase de liberación sostenida de dicha formulación para hacer estable el nivel de concentración plasmática manteniendo liberación de tiocolchicósido en el torrente sanguíneo durante un periodo de tiempo más largo. Por lo tanto, el perfil de liberación de tiocolchicósido en fase de liberación sostenida es muy importante para mantener el efecto terapéutico. Como se menciona

anteriormente, la dureza del comprimido tiene un papel importante para la liberación del agente activo, es decir tiocolchicósido en la invención. El incremento de la dureza del comprimido afecta de forma adversa la liberación del agente activo en la formulación y por tanto causa que se disminuya la liberación del agente activo. Adicionalmente, la dureza del comprimido está causada a partir de la magnitud de la fuerza de compresión aplicada para formar el comprimido de tal modo que la dureza del comprimido se incrementa cuando se incrementa la fuerza de compresión. Adicionalmente, la dureza del comprimido también afecta significativamente las propiedades físicas del comprimido que son importantes para la resistencia del comprimido obtenido.

Sorprendentemente, se ha encontrado que cuando se usa behenato de glicerilo como polímero controlador de la velocidad en la formulación de la invención, la liberación de tiocolchicósido es independiente de la dureza del comprimido. En otras palabras, la liberación de tiocolchicósido a partir de la fase de liberación sostenida de la formulación es independiente de la fuerza de compresión aplicada para formar el comprimido. Por lo tanto, cualquiera que sea la magnitud de la fuerza de compresión aplicada, la curva de liberación de tiocolchicósido es casi estable incluso si la dureza del comprimido cambia.

Por lo tanto, el uso de behenato de glicerilo como polímero de control de velocidad permite que la formulación farmacéutica de liberación sostenida de tiocolchicósido de la presente invención sea más ventajosa con respecto a la técnica anterior. El uso de behenato de glicerilo permite que sea exitosa la formulación farmacéutica de liberación sostenida en lograr el perfil de la liberación deseado de tiocolchicósido incluso si la dureza del comprimido es sustancialmente alta o sustancialmente baja. Por lo tanto, la velocidad de disolución de tiocolchicósido, que está asociada con la dureza del comprimido de una forma tal que la velocidad de disolución de tiocolchicósido disminuye con el incremento de la dureza del comprimido, por medio del contenido de behenato de glicerilo de la formulación tampoco se ve afectada por la dureza de la formulación. Por tanto, también es posible obtener el comprimido con velocidad de disolución deseada incluso si la dureza del comprimido es sustancialmente alta o baja.

Adicionalmente, el uso de behenato de glicerilo permite que la liberación de tiocolchicósido sea independiente de la dureza del comprimido, por lo tanto esto hace también posible producir comprimidos con dureza óptima lo que permite que los comprimidos se produzcan con buenas propiedades físicas para ser resistentes a tapado, anomalía, separación o fractura en condiciones de almacenamiento, transporte y manejo antes de uso.

Un aspecto de la presente invención, la cantidad de behenato de glicerilo en dicha fase de liberación sostenida está entre el 1 % al 50 %, preferentemente 5 % al 40 %, más preferentemente entre el 10 % al 30 %, más preferentemente entre el 15 % al 25 % en peso en base al peso total de la fase de liberación sostenida.

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

Otro aspecto de la invención, la formulación farmacéutica comprende además un polimetacrilato, que también se identifica como copolímero de metacrilato amónico, como un polímero de control de velocidad.

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

Durante la producción de la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención, en primer lugar, se añade copolímero de metacrilato amónico en forma de dispersión acuosa. Sin embargo, después de la etapa de secado de la producción, el contenido en agua de la dispersión acuosa se pierde sustancialmente y el contenido en peso seco de polímero se mantiene en la formulación de liberación sostenida final. Por lo tanto, el contenido en peso seco polimérico de copolímero de metacrilato amónico que permanece en la formulación final está entre el 0,5 % al 15 %, preferentemente entre el 1 % al 12 %, más preferentemente entre el 2 % al 9 % en peso en base al peso total de la formulación final.

Se ha descubierto que cuando la proporción del peso total de la dispersión acuosa de copolímero de metacrilato amónico frente al peso total de behenato de glicerilo está entre 1:0,1 y 1:30 en la fase de liberación sostenida, el copolímero de metacrilato amónico ayuda al behenato de glicerilo a mantener la liberación de tiocolchicósido durante un periodo de tiempo más prolongado. La proporción del peso total de la dispersión acuosa de copolímero de metacrilato amónico frente al peso total de behenato de glicerilo está preferentemente entre 1:0,5 y 1:20, más preferentemente entre 1:1 y 1:10 en la fase de liberación sostenida.

De acuerdo con la presente invención, el agente activo es tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La formulación farmacéutica, preferentemente en forma de comprimido, comprimido bicapa, comprimido multicapa o comprimido multirrevestido, contiene fase de liberación inmediata y fase de liberación sostenida. 1 %-25 % de contenido de tiocolchicósido de la formulación farmacéutica está en la fase de liberación inmediata, el 75 %-99 % de queda de contenido de tiocolchicósido de dicha formulación está en la fase de liberación sostenida.

Uno de los aspectos de la presente invención, es una formulación farmacéutica de tiocolchicósido que comprende fase de liberación inmediata y fase de liberación sostenida que comprende behenato de glicerilo como polímero de control de velocidad (*figura 1*).

- 5 En otro aspecto de la presente invención, otra fase tal como una capa de barrera se usa en el medio del comprimido multicapa con el fin de obtener una separación fácilmente entre ambas fases, sin dañar las áreas de superficie (*figura 2*). Cuando este comprimido multicapa se pone en contacto con los medios de disolución ellas se separan y actúan como dos comprimidos independientes.

Adicionalmente, por medio de la capa de barrera, las interacciones probables entre diferentes formulaciones se pueden minimizar.

- 10 En otro aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido bicapa que comprende:

a. un núcleo que comprende el tiocolchicósido de liberación sostenida y excipientes farmacéuticamente aceptables (*figura 3 (e)*),

- 15 b. una capa de revestimiento que comprende tiocolchicósido y excipientes farmacéuticamente aceptables en la que tiocolchicósido se libera de inmediato (*figura 3 (d)*).

En otro aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido bicapa que comprende:

a. un núcleo que comprende tiocolchicósido y excipientes farmacéuticamente aceptables (*figura 4(h)*),

b. una capa de barrera de revestimiento de polímero (*figura 4 (f)*),

- 20 c. una capa de revestimiento que comprende tiocolchicósido y excipientes farmacéuticamente aceptables en la que tiocolchicósido se libera de inmediato (*figura 4 (g)*).

El peso total de tiocolchicósido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la formulación de la invención está entre 2 mg y 20 mg, preferentemente entre 8 mg y 16 mg.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas se prepararán típicamente en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a: agua; soluciones salinas; alcoholes; goma arábica; aceites vegetales; alcohol bencílico; polietilenglicoles; gelatina; hidratos de carbono tales como lactosa, amilosa o almidón; estearato de magnesio; talco; ácido silícico; parafina; aceite perfumado; ésteres de ácidos grasos; hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; etc.

- 30 De acuerdo con la presente invención, la formulación farmacéutica se puede esterilizar y puede estar en formas de dosificación oral que incluyen comprimidos, comprimidos multicapa (revestidos o no revestidos), comprimidos multirrevestidos.

- 35 En otro aspecto de la presente invención, la fase de liberación inmediata y la fase de liberación sostenida de la formulación farmacéutica comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de un grupo que comprende lubricantes, agentes de unión, cargas, conservantes, disgregantes, plastificantes, sustancias aromáticas, o una mezcla de los mismos. Las cargas adecuadas se seleccionan del grupo que comprende almidón, lactosa (lactosa monohidrato), celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel® PH 101), carboxi celulosa de sodio, sacarosa; los agentes de unión adecuados se seleccionan del grupo que comprende povidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, almidón (por ejemplo almidón de maíz), gelatina (por ejemplo Gelatina 200 Bloom), azúcar; los lubricantes adecuados se seleccionan del grupo que comprende sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, talco, estearil fumarato de sodio; los disgregantes adecuados se seleccionan del grupo que comprende celulosa microcristalina, glicolato de sodio almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón y sus mezclas; el plastificante adecuado se selecciona 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 fruta tales como de naranja, cereza, fresa, plátano, guinda, limón, etc.; aromas de cardamomo, anís, menta, mentol, eucalipto, vainillina y etilvainillina 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.
- 40
- 45
- 50

De acuerdo con la presente invención, la formulación farmacéutica tiene una fase de liberación inmediata que comprende tiocolchicósido y preferentemente comprende;

- a. 0,1 % al 15,0 % en peso de tiocolchicósido,

- b. 25,0 % al 75,0 % en peso de lactosa monohidrato,
- c. almidón de maíz al 5,0 % al 30,0 %,
- d. 0,5 % al 5,0 % en peso de gelatina,
- e. 0,5 % al 5,0 % en peso de azúcar,
- 5 f. 0,5 % al 10,0 % en peso de talco,
- g. 0,5 % al 10,0 % en peso de estearato de magnesio.

De acuerdo con la presente invención, la formulación farmacéutica tiene una fase de liberación sostenida que comprende tiocolchicósido y preferentemente comprende;

- a. 5,0 % al 20,0 % en peso de tiocolchicósido,
- 10 b. 10,0 % al 30,0 % en peso de behenato de glicerilo,
- c. 10,0 % al 20,0 % en peso de dispersión acuosa de copolímero de metacrilato amónico,
- d. 25,0 % al 70,0 % en peso de microcelulosa cristalina,
- e. 0,5 % al 5,0 % en peso de talco,
- f. 1,0 % al 50 % en peso de estearil fumarato de sodio.

- 15 La dispersión acuosa de copolímero de metacrilato amónico comprendida por la fase de liberación sostenida mencionada anteriormente de la formulación contiene un contenido en peso seco de polímero preferentemente del 30 % (disponible con el nombre comercial Eudragit RS 30 D) en base al peso total de la dispersión acuosa.

- 20 La presente invención se refiere a al uso de las formulaciones farmacéuticas que comprenden tiocolchicósido para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de espasmos musculares dolorosos asociados con trastornos estáticos y funcionales de vértebra o producidos en post-operaciones de osteoartritis, dolor y síntomas inflamatorios asociados con trauma tisular, enfermedades vertebrales degenerativas como tortícolis, dorsalgia, lumbalgia, hernia de disco, trastornos neurológicos y traumáticos asociados con espasticidad.

- 25 De acuerdo con la invención, la formulación farmacéutica de tiocolchicósido está preferentemente en forma de un comprimido, comprimido multicapa o comprimido multirrevestido. De acuerdo con la presente invención se puede producir por cualquier técnica de formación de comprimidos estándar, por ejemplo por granulación húmeda, granulación seca o compresión directa.

De acuerdo con otro aspecto, el procedimiento preferido para la fabricación de las formulaciones farmacéuticas de la invención comprende las siguientes etapas:

- a) para la preparación de fase de liberación inmediata:
 - 30 i. tiocolchicósido, lactosa monohidrato, almidón de maíz, azúcar se mezclan para formar una mezcla,
 - ii. se prepara solución acuosa de gelatina y después se añade sobre la mezcla seca preparada en la etapa i) para la granulación,
 - iii. se molieron gránulos húmedos y después se secaron para obtenerlos con el contenido en humedad del 3,0 % máximo,
 - 35 iv. gránulos secos obtenidos en la etapa iii) se hacen pasar a través de molinillo y se transfieren a un mezclador para mezclar con talco,
 - v. se añade estearato de magnesio a la mezcla obtenida en la etapa iv) y se mezclan.
- b) para la preparación de fase de liberación sostenida:
 - i) tiocolchicósido, behenato de glicerilo y celulosa microcristalina se mezclan para formar una mezcla,
 - 40 ii) la mezcla obtenida se granula con dispersión acuosa de copolímero de metacrilato amónico,
 - iii) los gránulos se tamizan, después se secan en un horno de secado a la temperatura de 40 °C- 60 °C hasta que tienen contenido en humedad del 2 % y se muelen,
 - iv) se mezcla talco con los gránulos, después se añade estearil fumarato de sodio y se mezcla con los gránulos.

Las mezclas homogéneas obtenidas en la etapa a) y b) se comprimen hasta obtener un comprimido. Opcionalmente, los comprimidos están recubiertos preferentemente por un material de revestimiento incluyendo polímeros de revestimiento convencionales como Opadry®.

5 Esta invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos. Aunque los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, esto debe considerarse a la luz de la descripción detallada anteriormente.

Ejemplo:

Ejemplo 1:

10 La formulación farmacéutica está consistiendo en fase de liberación sostenida y fase de liberación inmediata en la que cada una de ellas comprende tiocolchicósido y excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones de fase de liberación inmediata y de fase de liberación sostenida se dan a continuación:

Contenido de la fase de liberación inmediata	Cantidad en % (p/p)
Tiocolchicósido	1,0-10,0
Monohidrato de lactosa	55,0 - 75,0
Almidón de maíz	10,0-20,0
Gelatina	0,5 - 3,0
Azúcar	0,5-3,0
Talco	1,0-6,0
Estearato de magnesio	1,0-6,0
Peso total de fase de liberación inmediata	34 mg

Contenido de fase de liberación sostenida	Cantidad en % (p/p)
Tiocolchicósido	8,0 - 15,0
Behenato de glicerilo	15,0-27,5
Dispersión acuosa de copolímero de metacrilato amónico*	10,0 - 17,5
Celulosa microcristalina	40,0 - 60,0
Talco	1,0-2,5
Estearil fumarato de sodio	1,0-4,0
Peso total de fase de liberación sostenida	126 mg

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

15 La fase de liberación inmediata de la formulación farmacéutica se prepara como sigue: se mezclan tiocolchicósido, lactosa monohidrato, almidón de maíz, azúcar para formar una mezcla, se prepara solución acuosa de gelatina y a continuación se añade sobre mezcla seca preparada en la etapa i) para la granulación, los gránulos húmedos se

muelen y después se secan para obtenerlos con el contenido en humedad del 3,0 % máximo, los gránulos secos obtenidos en la etapa iii) se hacen pasar a través de molinillo y se transfieren a un mezclador para mezclar con talco durante 5 minutos, se añade estearato de magnesio a la mezcla obtenida en la etapa iv) y se mezclan durante 3 minutos.

- 5 La fase de liberación sostenida de la formulación farmacéutica se prepara como sigue: tiocolchicósido, behenato de glicerilo y celulosa microcristalina se mezclan para formar una mezcla; la mezcla obtenida se granula con dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio con un contenido en peso seco de polímero del 30 %; los gránulos se tamizan, después se secan en un horno de secado a la temperatura de 40 °C-60 °C hasta que tienen contenido en humedad del 2 % y se muelen hasta que tienen un tamaño de partícula de 700 µm; se mezcla talco con los gránulos durante 5 minutos, a continuación se añade estearil fumarato de sodio y se mezcla con los gránulos durante 3 minutos.

Las mezclas homogéneas obtenidas en la preparación de la fase de liberación inmediata y de la fase de liberación sostenida se comprimen para obtener un comprimido (*figura 1*). Opcionalmente, los comprimidos están recubiertos preferentemente por un material de revestimiento incluyendo polímeros de revestimiento convencionales como Opadry®.

15 **Ejemplo 2:**

Contenido de la fase de liberación inmediata	Cantidad en % (p/p)
Tiocolchicósido	1,0-10,0
Monohidrato de lactosa	55,0 - 75,0
Almidón de maíz	10,0-20,0
Gelatina	0,5-3,0
Azúcar	0,5-3,0
Talco	1,0-6,0
Estearato de magnesio	1,0 - 6,0
Peso total de fase de liberación inmediata	34 mg
Contenido de la capa de barrera	Cantidad en % (p/p)
Celulosa microcristalina	70,0-99,0
Hidroxipropilcelulosa	0,1-15,0.
Óxido de hierro amarillo	0,05-5,0
Dióxido de silicio coloidal	0,05-5,0
Estearato de magnesio	0,1-5,0
Peso total de la capa de barrera	75 mg
Contenido de fase de liberación sostenida	Cantidad en % (p/p)
Tiocolchicósido	8,0-15,0

Behenato de glicerilo	15,0-27,5
Dispersión acuosa de copolímero de metacrilato amónico*	10,0-17,5
Celulosa microcristalina	40,0 - 60,0
Talco	1,0-2,5
Estearil fumarato de sodio	1,0-4,0
Peso total de fase de liberación sostenida	126 mg

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

La fase de liberación inmediata de la formulación farmacéutica se prepara como sigue: se mezclan tiocolchicósido, lactosa monohidrato, almidón de maíz, azúcar para formar una mezcla, se prepara solución acuosa de gelatina y a continuación se añade sobre mezcla seca preparada en la etapa i) para la granulación, los gránulos húmedos se muelen y después se secan para obtenerlos con el contenido en humedad del 3,0 % máximo, los gránulos secos obtenidos en la etapa iii) se hacen pasar a través de molinillo y se transfieren a un mezclador para mezclar con talco durante 5 minutos, se añade estearato de magnesio a la mezcla obtenida en la etapa iv) y se mezclan durante 3 minutos.

La capa de barrera de la formulación farmacéutica se prepara como sigue: una parte de celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa, que se pesaron previamente, se toman en un recipiente a granel intermedio. Se hacen pasar a través de un tamiz con el tamaño de poro de 630 µm óxido de hierro amarillo, dióxido de silicio coloidal y la parte que queda de celulosa microcristalina y a continuación se toman en el recipiente a granel intermedio. La mezcla en polvo se mezcla durante 20 minutos con una Batidora SP 2000. Se añade estearato de magnesio a esta mezcla y a continuación se mezcla durante 5 minutos.

La fase de liberación sostenida de la formulación farmacéutica se prepara como sigue: se mezclan tiocolchicósido, behenato de glicerilo y celulosa microcristalina para formar una mezcla; la mezcla obtenida se granula con dispersión acuosa de copolímero de metacrilato amónico con un contenido en peso seco de polímero del 30 %; los gránulos se tamizan, después se secan en un horno de secado a la temperatura de 40 °C-60 °C hasta que tienen contenido en humedad del 2 % y se muelen hasta que tienen un tamaño de partícula de 700 µm; se mezcla talco con los gránulos durante 5 minutos, a continuación se añade estearil fumarato de sodio y se mezcla con gránulos durante 3 minutos.

Las mezclas homogéneas obtenidas en la preparación de la fase de liberación inmediata, capa de barrera y fase de liberación sostenida se comprimen para obtener un comprimido (figura 2). Opcionalmente, los comprimidos se recubren preferentemente por un material de revestimiento que incluye polímeros de revestimiento convencionales como Opadry®.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de tiocolchicósido que comprende fase de liberación inmediata y una fase de liberación sostenida que comprende behenato de glicerilo como polímero de control de velocidad.
- 5 2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de behenato de glicerilo está entre el 1 % al 50 % en peso en base al peso total de la fase de liberación sostenida.
3. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la cantidad de behenato de glicerilo está entre el 5% al 40% en peso en base al peso total de la fase de liberación sostenida.
4. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la cantidad de behenato de glicerilo está entre el 10% al 30% en peso en base al peso total de la fase de liberación sostenida.
- 10 5. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además polímero de control de velocidad adicional seleccionado de un grupo que comprende palmitostearato 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.
- 15 6. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el polímero de control de velocidad adicional es un polimetacrilato.
7. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el polimetacrilato es copolímero de metacrilato amónico.
8. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el copolímero de metacrilato amónico está en forma de dispersión acuosa.
- 20 9. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción del peso total de dispersión acuosa de copolímero de metacrilato amónico frente al peso total de behenato de glicerilo está entre 1:0,1 y 1:30 en la fase de liberación sostenida.
- 25 10. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la proporción del peso total de la dispersión acuosa de copolímero de metacrilato amónico frente al peso total de behenato de glicerilo está preferentemente entre 1:0,5 y 1:20 en la fase de liberación sostenida.
11. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la proporción del peso total de la dispersión acuosa de copolímero de metacrilato amónico frente al peso total de behenato de glicerilo está entre 1:1 y 1:10 en la fase de liberación sostenida.
- 30 12. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, un comprimido bicapa, un comprimido multicapa o un comprimido multirrevestido.
13. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que 1 %-25 % de contenido de tiocolchicósido de la formulación farmacéutica está en la fase de liberación inmediata, el 75 %-99 % que queda de tiocolchicósido de dicha formulación está en la fase de liberación sostenida.
- 35 14. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores comprende:
 - una fase de liberación inmediata que comprende:
 - a. 0,1 % al 15,0 % en peso de tiocolchicósido,
 - b. 25,0 % al 75,0 % en peso de lactosa monohidrato,
 - c. almidón de maíz al 5,0 % al 30,0 %,
 - 40 d. 0,5 % al 5,0 % en peso de gelatina,
 - e. 0,5 % al 5,0 % en peso de azúcar,
 - f. 0,5 % al 10,0 % en peso de talco,
 - g. 0,5 % al 10,0 % en peso de estearato de magnesio; y
 - una fase de liberación sostenida que comprende:
 - 45 a. 5,0% al 20,0% en peso de tiocolchicósido,

- b. 10,0 % al 30,0 % en peso de behenato de glicerilo,
- c. 10,0 % al 20,0 % de dispersión acuosa de copolímero de metacrilato amónico,
- d. 25,0 % al 70,0 % en peso de microcelulosa cristalina,
- e. 0,5 % al 5,0 % en peso de talco,
- 5 f. 1,0 % al 50 % en peso de estearil fumarato de sodio.

15. Un procedimiento para la fabricación de las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores comprende las siguientes etapas:

a) para la preparación de la fase de liberación inmediata:

- i. tiocolchicósido, lactosa monohidrato, almidón de maíz, azúcar se mezclan para formar una mezcla,
- 10 ii. se prepara solución acuosa de gelatina y después se añade sobre la mezcla seca preparada en la etapa i) para la granulación,
- iii. se muelen gránulos húmedos y después se secan para obtenerlos con el contenido en humedad del 3,0 % máximo,
- 15 iv. gránulos secos obtenidos en la etapa iii) se hacen pasar a través de molinillo y se transfieren a un mezclador para mezclar con talco,
- v. se añade estearato de magnesio a la mezcla obtenida en la etapa iv) y se mezclan;

b) para la preparación de fase de liberación sostenida:

- i. tiocolchicósido, behenato de glicerilo y celulosa microcristalina se mezclan para formar una mezcla,
- ii. se granula la mezcla obtenida con dispersión acuosa de copolímero de metacrilato amónico,
- 20 iii. los gránulos se tamizan, después se secan en un horno de secado a la temperatura de 40 °C-60 °C hasta que tienen contenido en humedad del 2 % y se muelen,
- iv. el talco se mezcla con los gránulos, a continuación se añade estearil fumarato de sodio y se mezcla con gránulos,

y las mezclas homogéneas obtenidas en la etapa a) y b) se comprimen hasta obtener un comprimido.

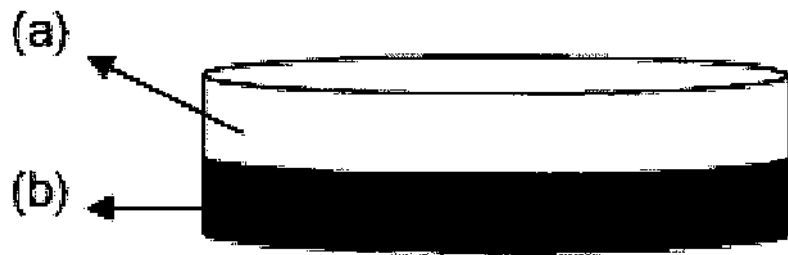


Figura 1

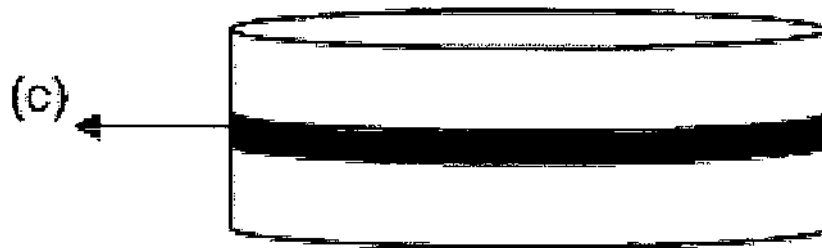


Figura 2

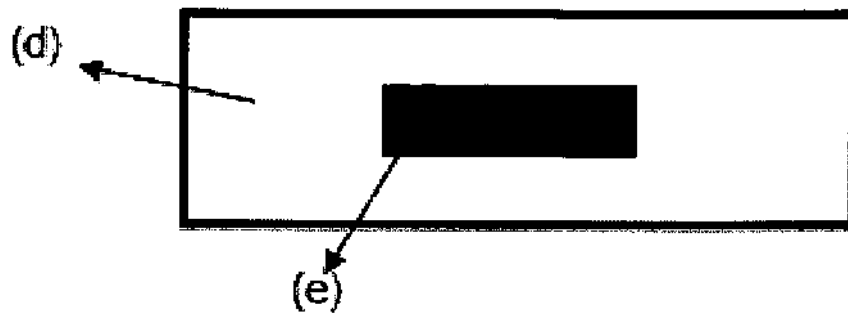


Figura 3

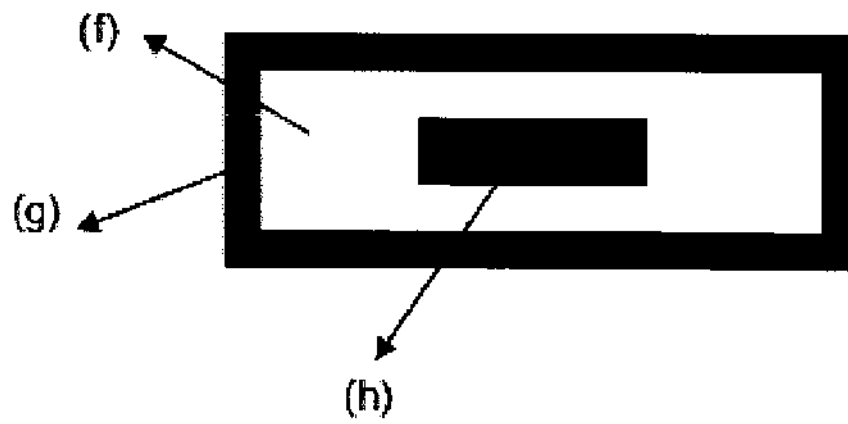


Figura 4