(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 582 878**

(51) Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2014** **E 14184446 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016** **EP 2848261**

(54) Título: **Formulación farmacéutica que comprende una combinación de un relajante muscular y un analgésico**

(30) Prioridad:

12.09.2013 TR 201310747
12.09.2013 TR 201310731
12.09.2013 TR 201310746

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.09.2016

(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 2 582 878 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

Formulación farmacéutica que comprende una combinación de un relajante muscular y un analgésico

Aspecto técnico

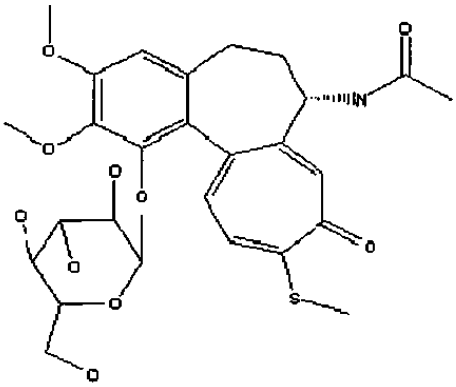
La presente invención es una formulación farmacéutica novedosa que comprende una combinación de un tiocolchicósido y un analgésico para administración oral con actividad antiinflamatoria, analgésica, miorrelajante y los procedimientos de su fabricación. La composición farmacéutica de la presente invención se administra por vía oral en forma de comprimido, comprimido multicapa, comprimido con recubrimiento múltiple y cápsula.

Más en particular, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una fase de liberación inmediata que comprende una cantidad eficaz de tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una primera fase de liberación mantenida que comprende una cantidad eficaz de tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y behenato de glicerilo como agentes de control de la tasa de liberación; y una segunda fase de liberación mantenida que comprende una cantidad eficaz de un analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la invención

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

Se ha afirmado que el tiocolchicósido posee acciones glicinérgicas y miméticas de GABA. En otras palabras, se puede decir que el tiocolchicósido es un agonista del receptor de ácido gamma-aminobutírico. Su estructura química se muestra en la fórmula 3.



Fórmula 3

Recientemente se ha demostrado que la actividad de ese tiocolchicósido se puede atribuir a su capacidad para interaccionar con los receptores de glicina sensibles a la estricnina y por lo tanto que los compuestos dotados de actividad mimética de glicino se puede usar en el campo reumatológico-ortopédico por sus propiedades de relajante muscular.

El tiocolchicósido es conocido como agente relajante muscular usado en el tratamiento de espasmos musculares dolorosos o espasticidad que se producen en trastornos musculoesqueléticos y neuromusculares y para tratar contracturas y afecciones inflamatorias que afectan al sistema muscular.

La dosis inicial habitual de tiocolchicósido 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 aplicado como crema o pomada (Sean C Sweetman, Martindale The Complete Drug Reference, trigésimo quinta edición 2007, vol. 1, página 1738).

Los analgésicos son fármacos usados para aliviar el dolor y se conocen como "calmantes del dolor". El dolor es uno de los síntomas más comunes, y uno de los motivos más frecuentes por los que la gente acude al médico. Los fármacos analgésicos se usan para el tratamiento del dolor actuando de diversas formas sobre los sistemas nerviosos central y periférico. En la técnica anterior, existen varios ejemplos de formulaciones farmacéuticas en las que un agente relajante muscular se combina con un analgésico para el tratamiento del dolor, espasticidad, síntomas inflamatorios y espasmos musculares dolorosos.

Es bien conocido que los fármacos usados en la misma área terapéutica o incluso para tratar la misma indicación no siempre se pueden combinar *a priori* con la expectativa de efectos terapéuticos al menos aditivos. La literatura

científica está llena de ejemplos en los que los compuestos de diferentes clases, que se usan para tratar las mismas indicaciones, no se pueden combinar en formas de dosificación seguras y eficaces dando como resultado de este modo combinaciones de fármacos incompatibles. Los motivos de esta inesperada falta de compatibilidad son variados; sin embargo, a menudo se encuentra que las combinaciones de fármacos incompatibles dan como resultado un incremento en los efectos secundarios, interacciones de fármacos no deseadas o nuevos efectos secundarios. Más específicamente, en el área de la analgesia existen combinaciones de fármacos que están contraindicadas por algunos o todos de estos mismos motivos.

Los principales retos de combinar dos o más moléculas en la misma forma farmacéutica son (a) garantizar la compatibilidad fisicoquímica entre los diferentes ingredientes activos y/o entre los ingredientes activos y los excipientes usados; y (b) garantizar la compatibilidad terapéutica entre los dos ingredientes activos en lo que respecta a sus propiedades farmacocinéticas y/o farmacéuticas para que la posología de la composición combinada permita obtener concentraciones plasmáticas seguras y eficaces de ambos agentes farmacológicos.

En general, el tratamiento analgésico y miorrelajante convencional implica la administración de una composición farmacéutica que contiene uno o más fármacos analgésicos y relajantes musculares diferentes. Sin embargo, no todas las combinaciones de fármacos analgésicos y relajantes musculares son más adecuadas, en términos de seguridad o efectos secundarios reducidos; una mayor comodidad; o tener mayores niveles de cumplimiento por parte del paciente debido a la pauta de dosificación simplificada en comparación con los de formulación convencional.

Adicionalmente, una composición farmacéutica novedosa en forma de un comprimido o una cápsula administrada por vía oral puede proporcionar un avance significativo en los tratamientos disponibles. Dicho tratamiento de combinación también puede proporcionar mejoras terapéuticas debido al efecto sinérgico potencial proporcionado por la combinación.

El documento WO 1998/052545 A1 divulga una composición farmacéutica que comprende una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de flurbiprofeno con (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más ingredientes activos seleccionados de un antihistamínico, antitusígeno, un descongestionante, un expectorante, un relajante muscular, un analgésico de acción central, un anestésico local, un compuesto antibacteriano, un compuesto antivírico, un compuesto antibiótico, un compuesto antifúngico, minerales y vitaminas y/o (b) una cantidad de enmascaramiento del escozor de un agente que tiene un efecto de calentamiento sobre la mucosa de la garganta estando dicha composición en forma de una forma de dosificación sólida masticable o para chupar o un líquido o una pulverización.

El documento WO 2007/072503 A2 divulga una composición farmacéutica que comprende al menos un analgésico y compuesto(s) antiinflamatorio(s) que inhibe tanto COX como LOX como agente activo en combinación con al menos uno de otro agente activo opcionalmente con uno o más de otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

El documento WO 1986/003681 A1 divulga una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un trastorno del músculo esquelético en un mamífero, comprendiendo dicha composición: una cantidad eficaz de un miorrelajante, y una cantidad analgésicamente eficaz de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, en la que dicho fármaco antiinflamatorio no esteroideo comprende un derivado de ácido propiónico, derivado de ácido acético, derivado de ácido fenámico, derivado de ácido bifenilcarboxílico o un oxicámico, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tomando en consideración la técnica anterior, se han formulado varias composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de un relajante muscular y un analgésico convencional. Pero, una fase de liberación inmediata de tiocolchicósido y una primera fase de liberación mantenida de tiocolchicósido que comprende behenato de glicerilo como agente de control de la tasa de liberación no se han combinado previamente con la segunda fase de liberación mantenida de un analgésico en una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, del dolor y musculoesqueléticas de forma eficaz y segura.

En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de desarrollar una formulación farmacéutica que comprenda a) una fase de liberación inmediata de tiocolchicósido, y b) una primera fase de liberación mantenida de tiocolchicósido que comprende behenato de glicerilo como agente de control de la tasa de liberación, y c) una segunda fase de liberación mantenida de un analgésico; que proporcione una dosificación una o dos veces al día para el tratamiento eficaz del dolor, espasticidad, síntomas inflamatorios y espasmos musculares dolorosos, mientras proporciona una mejora en el perfil de efectos secundarios y un incremento en el cumplimiento por parte del paciente.

Objetivos de la invención

El objetivo principal de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que comprende a) una fase de liberación inmediata que comprende una cantidad eficaz de tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, b) una primera fase de liberación mantenida que comprende una cantidad eficaz de tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y behenato de glicerilo como agente de control de la tasa de liberación, y c) una segunda fase de liberación mantenida que comprende una cantidad eficaz de un analgésico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para el tratamiento del dolor, espasticidad, síntomas inflamatorios y

espasmos musculares dolorosos eliminando todas las desventajas mencionadas anteriormente y proporcionando ventajas adicionales en el campo técnico respectivo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que comprende una combinación de fármacos compatibles de tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se combinan en formas de dosificación seguras y eficaces.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que tiene un régimen de dosificación simplificado en comparación con la forma de dosificación convencional que comprende una combinación de tiocolchicósido y un analgésico.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que permite obtener concentraciones plasmáticas seguras y eficaces de ambos agentes farmacológicos durante un período de tiempo prolongado que también da como resultado un incremento en el cumplimiento por parte del paciente.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que se puede producir con buenas propiedades físicas en lo que respecta a dureza, friabilidad, variación de peso, grosor y uniformidad en el contenido de fármacos.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la fabricación de dicha formulación farmacéutica de liberación mantenida que comprende una combinación de tiocolchicósido y un analgésico.

Descripción detallada de la invención

Lista de figuras

La **figura 1** muestra la formulación de comprimido de múltiples capas de la invención que comprende la primera fase de liberación mantenida de tiocolchicósido (a), una fase de liberación inmediata de tiocolchicósido (c), y la segunda fase de liberación mantenida de un analgésico (b).

La **figura 2** muestra un comprimido de múltiples capas en el que existe una capa de barrera (d) presente entre dos capas para separarlas.

La **figura 3** muestra un comprimido de múltiples capas en el que hay dos capas de barrera (e), (f) presentes cada una entre dos capas para separarlas.

La **figura 4** muestra un comprimido con recubrimiento múltiple que comprende un núcleo que consiste en dos capas, una es la primera fase de liberación mantenida de tiocolchicósido (g), la otra es la segunda fase de liberación mantenida de flurbiprofeno (h); comprendiendo la capa de recubrimiento tiocolchicósido que se libera inmediatamente (i); y una capa de recubrimiento polimérico (i) que incluye polímeros de recubrimiento convencionales.

La **figura 5** muestra un comprimido con recubrimiento múltiple que comprende un núcleo que consiste en tres capas, de las que una comprende la primera fase de liberación mantenida de tiocolchicósido (k), y otra capa comprende la segunda fase de liberación mantenida de flurbiprofeno (j), en el que también hay una capa de barrera (n); y una capa de recubrimiento polimérico que incluye polímeros de recubrimiento convencionales (l); y una capa de recubrimiento que comprende tiocolchicósido que se libera inmediatamente (m).

La presente invención es una formulación farmacéutica novedosa de tiocolchicósido en combinación con un analgésico para administración oral con actividad antiinflamatoria, analgésica, miorrelajante y los procedimientos de su fabricación.

El término "fase de liberación mantenida" se refiere a cualquier formulación farmacéutica que mantiene niveles constantes de un fármaco en el torrente circulatorio del paciente liberando el fármaco durante un período de tiempo prolongado. La fase de liberación mantenida se formula para liberar el ingrediente activo de forma gradual y predecible durante un período de 12 horas a 24 horas.

El término "fase de liberación inmediata" se refiere a cualquier formulación farmacéutica que se desintegre rápidamente después de la administración con una tasa de disolución potenciada y se disuelva para liberar los medicamentos.

El término "agente de control de la tasa de liberación" se refiere a un excipiente en la forma de dosificación final, cuya función principal es la de modificar la duración de liberación de la sustancia farmacéutica activa desde la forma de dosificación.

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 única administración.

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

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier ingrediente que no tiene actividad terapéutica y que es no tóxico y, por tanto, adecuado como excipiente.

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende a) una fase de liberación inmediata que comprende una cantidad eficaz de tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) una primera fase de liberación mantenida que comprende una cantidad eficaz de tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y behenato de glicerilo como agentes de control de la tasa de liberación, y c) una segunda fase de liberación mantenida que comprende una cantidad eficaz de un analgésico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención es una formulación farmacéutica que comprende una combinación de un tiocolchicósido y un analgésico para administración oral con actividad antiinflamatoria, analgésica, miorrelajante y los procedimientos de su fabricación.

Un aspecto de la presente invención, la formulación farmacéutica está en forma de un comprimido que comprende una capa que comprende una fase de liberación inmediata que comprende tiocolchicósido, y una capa de primera fase de liberación mantenida que comprende tiocolchicósido y behenato de glicerilo como agente de control de la tasa de liberación, y otra capa que comprende la segunda fase de liberación mantenida que comprende un analgésico (figura 1).

En otras palabras, la formulación farmacéutica de la presente invención que comprende:

- la fase de liberación inmediata que comprende tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

- la primera fase de liberación mantenida que comprende tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable, behenato de glicerilo como agente de control de la tasa de liberación, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y

- la segunda fase de liberación mantenida que comprende un analgésico, en particular, flurbiprofeno, o una sal farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El tiocolchicósido es un ingrediente activo rápida y altamente soluble y se absorbe casi completamente después de la administración oral. Debido a las propiedades mencionadas del tiocolchicósido, se requiere que una formulación de comprimido o cápsula convencional se administre tres veces al día o cuatro veces al día para mantener el efecto terapéutico durante un período de tiempo prolongado. Por lo tanto, el tiocolchicósido que se administra en forma de un comprimido o una cápsula convencional hace que el nivel de concentración plasmática sea inicialmente muy alto, seguido de un rápido descenso, y esto da como resultado una absorción rápida de dosis pasajera, seguido de un largo período de dosificación insuficiente. Por tanto, da lugar a fluctuaciones de la concentración de fármaco en el plasma sanguíneo y se somete desequilibrios químicos repetidos, lo que podría ser perjudicial para la salud del paciente. Debido a este motivo, el tiocolchicósido no se puede combinar fácilmente con cualquier analgésico en una forma de dosificación farmacéutica dando como resultado de este modo combinaciones de fármacos incompatibles que dan lugar a un incremento en los efectos secundarios o nuevos efectos secundarios, interacciones farmacológicas no indeseadas y bajo cumplimiento por parte del paciente debido a la pauta de dosificación complicada.

Sorprendentemente, se ha descubierto que cuando se usa behenato de glicerilo como agente de control de la tasa de liberación en la primera fase de liberación mantenida de tiocolchicósido, se logra una combinación compatible de tiocolchicósido y el analgésico en términos de fiabilidad y proporcionando un alto cumplimiento por parte del paciente debido al régimen de dosificación simplificado puesto que se proporciona una liberación progresiva de tiocolchicósido de forma controlada para hacer que el nivel de concentración plasmática sea estable manteniendo la liberación de tiocolchicósido en el torrente circulatorio durante un período de tiempo prolongado. Adicionalmente, la liberación mantenida del analgésico también hace que el nivel de concentración plasmática del analgésico sea seguro para combinar con tiocolchicósido. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas de tiocolchicósido y analgésico muestran un efecto sinérgico en términos de combinación de fármacos compatibles y alto cumplimiento por parte del paciente.

De acuerdo con la presente invención, la formulación farmacéutica también comprende una fase de liberación inmediata de tiocolchicósido además de la primera fase de liberación mantenida de tiocolchicósido y la segunda fase de liberación mantenida del analgésico. La fase de liberación inmediata de tiocolchicósido libera rápidamente el tiocolchicósido después de la administración para proporcionar una concentración sanguínea suficiente en un corto período de tiempo para iniciar el efecto terapéutico, y la primera fase de liberación mantenida de tiocolchicósido proporciona una liberación de tiocolchicósido durante un largo periodo de tiempo para mantener una concentración sanguínea eficaz requerida para el efecto terapéutico. Adicionalmente, la fase de liberación mantenida del analgésico también permite que los niveles de concentración plasmática sanguínea del analgésico se mantengan por encima de un nivel eficaz mínimo y por debajo de su nivel tóxico mínimo para obtener los efectos terapéuticos deseados de forma fiable cuando se combina con dichas formulaciones de tiocolchicósido.

Debido al uso de behenato de glicerilo como agente de control de la tasa de liberación en la primera fase de liberación mantenida, el nivel de concentración plasmática se hace estable manteniendo la liberación de tiocolchicósido en el torrente circulatorio durante un período de tiempo prolongado suficiente para justificar una dosificación de una o dos veces al día y por tanto da lugar a un incremento en el cumplimiento por parte del paciente, y para evitar la fluctuación de la concentración de tiocolchicósido en el plasma sanguíneo que provoca desequilibrios químicos cuando el tiocolchicósido se combina con el analgésico. En la formulación farmacéutica de la presente invención, la proporción de peso total de behenato de glicerilo con respecto al peso total de tiocolchicósido es de entre 25:1 a 1:25, preferentemente entre 15:1 a 1:10, más preferentemente entre 10:1 a 1:5 en la primera fase de liberación mantenida.

De acuerdo con la presente invención, el analgésico tiene preferentemente una solubilidad baja en un medio tal como agua y se selecciona de un grupo que comprende diclofenaco, indometacina, etodolac, sulindac, tolmetina, aspirina, diflunisal, salsalato, ketorolaco, ketoprofeno, dexketoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, piroxicam, meloxicam, lornoxicam, morfina, metamizol, fenazona, aminopirina, propifenazona, fenilbutazona, nimesulida, nabumetona, bupivacaína, clonidina, hidromorfona, baclofeno, fentanilo, buprenorfina y sufentanilo, o una farmacéuticamente aceptable de los mismos. El analgésico se selecciona preferentemente del grupo que comprende flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, nimesulida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, el analgésico es más preferentemente flurbiprofeno y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención, la fase de liberación mantenida del analgésico contenido en la formulación de la invención, comprende preferentemente behenato de glicerilo como agente de control de la tasa de liberación para proporcionar la liberación del analgésico durante un período de tiempo prolongado para mantener la concentración plasmática del analgésico.

Otro aspecto de la presente invención, dicha formulación farmacéutica se puede administrar por vía oral, vía parenteral, vía ocular, vía nasal, vía bucal, vía sublingual y vía tópica. Se administra preferentemente por vía oral. Ejemplos de formas de dosificación oral incluyen comprimidos, comprimidos multicapa (recubiertos o no recubiertos), comprimidos con recubrimiento múltiple, cápsulas, cápsulas de gelatina dura o blanda, microesferas, polvos, gránulos, dispersiones coloidales, dispersiones, soluciones estériles, suspensiones, emulsiones, etc.

Otro aspecto de la presente invención, se usa la composición farmacéutica que comprende la liberación inmediata de tiocolchicósido y la primera fase de liberación mantenida de tiocolchicósido y la segunda fase de liberación mantenida de un analgésico, en particular, flurbiprofeno, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de espasmos musculares dolorosos asociados con trastornos estáticos y funcionales de vértebras o producidos en posoperaciones de artrosis, dolor y síntomas inflamatorios asociados con traumatismo tisular, enfermedades vertebrales degenerativas como tortícolis, dorsalgia, lumbalgia, hernia de disco, trastornos neurológicos y traumáticos asociados con espasticidad.

Otro aspecto de la presente invención, dicha formulación farmacéutica puede contener otro agente de control de la tasa de liberación además de behenato de glicerilo 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, 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 de amonio, como agente de control de la tasa de liberación. De acuerdo con la presente invención, el copolímero de metacrilato de amonio está preferentemente en forma de dispersión acuosa con permeabilidad baja y esta dispersión acuosa contiene un contenido en peso seco de polímero preferentemente de entre un 10 % y un 50 %, más preferentemente de entre un 25 % y un 50 %, lo más preferentemente de un 30 % (disponible bajo 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 de amonio en forma de dispersión acuosa. Sin embargo, después de una etapa de secado de la producción, se pierde sustancialmente el contenido en agua de la dispersión acuosa, y el contenido en peso seco de polímero se mantiene en la formulación de liberación mantenida final. Por lo tanto, el contenido en peso seco de polímero del copolímero de metacrilato de amonio mantenido en la formulación final es de entre un 0,5 % y un 15 %, preferentemente de entre un 1 % y un 12 %, más preferentemente entre un 2 % y un 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 de amonio con respecto al peso total de behenato de glicerilo está entre 1:0,1 y 1:30 en la primera fase de liberación mantenida, la dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio ayuda al behenato de glicerilo a mantener la liberación de tiocolchicósido durante un período de tiempo más prolongado. La proporción del peso total de la dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio con respecto 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 primera fase de liberación mantenida.

Otro aspecto de la presente invención, la formulación farmacéutica está preferentemente en forma de un comprimido multicapa que comprende una fase de liberación inmediata que comprende tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo la primera fase de liberación mantenida tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y behenato de glicerilo como agente de control de la tasa de liberación, y la segunda fase de liberación mantenida un analgésico, en particular flurbiprofeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferentemente, existe al menos una barrera de capas entre las capas para separarlas entre sí.

Es conocido en la técnica anterior que el área de superficie de las formas de dosificación farmacéutica es una de las características más importantes para su disolución. Otro aspecto de la invención, se usa al menos una capa tal como una capa de barrera (d, e, f) entre las capas del comprimido para obtener una separación entre ambas formulaciones fácilmente, sin dañar las áreas de superficie (figuras 2 y 3). Cuando este comprimido multicapa entra en contacto con el medio de disolución, se separan y actúan como dos comprimidos independientes. Por lo tanto, el área de superficie de cada capa se evalúa de forma independiente y se incrementa la tasa de disolución de los agentes activos comprendidos por capas puesto que se incrementa el área de contacto entre la superficie de cada capa y el medio de disolución. Adicionalmente, por medio de las capas de barrera, se pueden minimizar las interacciones probables entre diferentes formulaciones.

La formulación farmacéutica de la presente invención se administra por vía oral en forma de un comprimido, comprimido multicapa, comprimido con recubrimiento múltiple y cápsula. Esta formulación se puede prescribir una vez al día o dos veces al día a un paciente que lo necesita para administrar el fármaco durante, aproximadamente un periodo de 24 horas.

En el otro aspecto preferente, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido con recubrimiento múltiple (figura 4) que comprende:

- un núcleo que comprende dos capas, una de ellas comprende la primera fase de liberación mantenida de tiocolchicósido y excipientes farmacéuticamente aceptables (g), y otra capa comprende la segunda fase de liberación mantenida de flurbiprofeno y excipientes farmacéuticamente aceptables (h),

- una capa de recubrimiento que comprende tiocolchicósido que se libera inmediatamente (l),

- opcionalmente una capa de recubrimiento polimérico que incluye polímeros de recubrimiento convencionales como Opadry® (i),

Otro aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido con recubrimiento múltiple (figura 5) que comprende:

- un núcleo que comprende tres capas, una de ellas comprende la primera fase de liberación mantenida de tiocolchicósido y excipientes farmacéuticamente aceptables (k), y otra capa comprende la segunda fase de liberación mantenida de flurbiprofeno y excipientes farmacéuticamente aceptables (j), en la que también existe una capa de barrera (n),

- opcionalmente una capa de recubrimiento polimérico que incluye polímeros de recubrimiento convencionales como Opadry® (l),

- una capa de recubrimiento que comprende tiocolchicósido que se libera inmediatamente (m).

Otro aspecto de la presente invención, la formulación farmacéutica está en forma de un comprimido con recubrimiento múltiple que comprende un núcleo que comprende las microesferas de liberación mantenida con gránulos de liberación inmediata y excipientes farmacéuticamente aceptables, preferentemente con una capa de recubrimiento.

Otro aspecto de la presente invención, puede estar presente una cantidad eficaz de tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad efectiva del analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la misma fase de liberación mantenida que también comprende behenato de glicerilo como agente de control de la tasa de liberación.

Otro aspecto de la presente invención, la formulación farmacéutica está en forma de dosificación farmacéutica de liberación mantenida administrable por vía oral para los pacientes que necesitan alivio terapéutico de la espasticidad asociada con, por ejemplo, enfermedades vertebrales degenerativas como tortícolis, dorsalgia, lumbalgia, hernia de disco, trastornos neurológicos y traumáticos; espasmos musculares dolorosos asociados con trastornos estáticos y funcionales de vértebras o producidos en posoperaciones de artrosis; dolor y síntomas inflamatorios asociados con traumatismo tisular.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen comprimidos, comprimidos multicapa, comprimidos con recubrimiento múltiple y cápsulas que se pueden fabricar de acuerdo con procedimientos que son estándar en la técnica.

De acuerdo con la presente invención, tanto la fase de liberación mantenida de tiocolchicósido o un analgésico como la fase de liberación inmediata de tiocolchicósido comprenden además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de un grupo que comprende polímeros, lubricantes, aglutinantes, rellenos, conservantes, disgregantes, plastificantes, sustancias aromáticas, o una mezcla de los mismos. Los rellenos seleccionados del grupo que comprende almidón, lactosa (por ejemplo, lactosa monohidratada), celulosa microcristalina, carboxicelulosa de sodio, sacarosa; aglutinantes seleccionados del grupo que comprende povidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa (EC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), hidroxietilcelulosa (HEC), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa de sodio y acetato-butirato de celulosa, azúcar, almidón (por ejemplo, almidón de maíz), gelatina (por ejemplo, gelatina de 200 Bloom); lubricantes seleccionados del grupo que comprende sílice anhidro coloidal, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, talco, estearilfumarato de sodio; disgregantes seleccionados del grupo que comprende celulosa microcristalina, glicolato-almidón de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón y sus mezclas; agentes de recubrimiento seleccionados del grupo que comprende etilcelulosa, polimetacrilatos, citrato de trietilo; plastificante seleccionado del grupo que comprende ftalato de dietilo (DEP), citrato de trietilo, polietilenglicol; los agentes aromáticos se seleccionan del grupo que comprende aromas de frutas 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 se seleccionan del grupo que comprende metilparabeno y propilparabeno y las sales de los mismos (por ejemplo, sodio, potasio), benzoato de sodio, ácido cítrico, ácido benzoico, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado, y las mezclas de los mismos.

Preferentemente, la formulación farmacéutica de la invención está en forma de un comprimido multicapa y/o comprimido con recubrimiento múltiple. De acuerdo con la presente invención, se puede producir por cualquier técnica de formación de comprimidos estándar, por ejemplo, por granulación por vía húmeda, granulación por vía seca o compresión directa.

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención comprende los ingredientes activos, un analgésico, en particular flurbiprofeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que el analgésico está presente en una cantidad de entre 50 y 500 mg y el tiocolchicósido está presente en una cantidad de entre 2 y 25 mg, en modos de realización preferentes, el analgésico está presente en una cantidad de entre 100 y 300 mg y el tiocolchicósido está presente en una cantidad de entre 4 y 20 mg.

De acuerdo con la presente invención, la fase de liberación inmediata y de liberación mantenida de tiocolchicósido tienen una cantidad de tiocolchicósido como sigue: el 1 %-25 % de contenido en tiocolchicósido de la formulación farmacéutica de la invención está en la fase de liberación inmediata, el 75 %-99 % restante de contenido en tiocolchicósido de dicha formulación farmacéutica está en la fase de liberación mantenida.

La presente invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos. Aunque los ejemplos no están destinados a limitar el alcance de la presente invención, se deben considerar en vista de la descripción detallada anterior.

Ejemplos:

Ejemplo 1

	Contenido	**Cantidad (% p/p)**
1ª capa	Flurbiprofeno	20 % - 70 %
	Tiocolchicósido	0,5 % - 5 %
	Lactosa monohidratada	5 % - 25 %
	Celulosa microcristalina	5 % - 25 %
	Behenato de glicerilo	2 % - 15 %
	Dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio*	1,5 % - 12 %
	Dióxido de silicio coloidal	0,05 % - 2,5 %
	Estearato de magnesio	0,05 % - 2,5 %
	Peso total de la 1ª capa	***400 mg***

(continuación)

2ª capa	Celulosa microcristalina	70 % - 99 %
	Hidroxipropilcelulosa	0,1 % - 15 %
	Óxido de hierro amarillo	0,05 % - 5 %
	Dióxido de silicio coloidal	0,05 % - 5 %
	Estearato de magnesio	0,1 %-5 %
	Peso total de la 2ª capa	***75 mg***
3ª capa	Tiocolchicósido	1 %-10 %
	Lactosa monohidratada	50 % - 90 %
	Almidón de maíz	5 % - 25 %
	Gelatina	0,5 % - 5 %
	Azúcar	0,5 % - 5 %
	Talco	0,5 % - 5 %
	Estearato de magnesio	0,1 %-5 %
	Peso total de la 3ª capa	***150 mg***
Peso total de comprimido		***625,0 mg***

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

Preparación de la 1ª capa:

El flurbiprofeno, tiocolchicósido, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, behenato de glicerilo, que se pesaron previamente, se llevan a un granulador de alto cizallamiento y se mezclan en él. La mezcla en polvo en el granulador de alto cizallamiento se granula con dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio con un contenido en peso seco de polímero de un 30 % (con el nombre comercial Eudragit RS 30 D). A continuación, esta mezcla se pasa a través de un tamiz Frewitt con el tamaño de poro de 5 mm y se seca en un secador de lecho fluidizado. Después del secado, se pasa a través de un tamiz Frewitt con el tamaño de poro de 1 mm. Se añade dióxido de silicio coloidal a la mezcla y se mezclan durante 15 minutos. Finalmente, se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezclan durante 5 minutos.

Preparación de la 2ª capa:

Una parte de celulosa microcristalina y de hidroxipropilcelulosa, que se pesaron previamente, se llevan a un recipiente a granel intermedio. El óxido de hierro amarillo, dióxido de silicio coloidal y la parte restante de celulosa microcristalina se pasan a través de un tamiz con el tamaño de poro de 630 µm y a continuación se llevan al recipiente a granel intermedio. La mezcla de polvo se mezcla durante 20 minutos con un SP 2000 Blender. Se añade estearato de magnesio a esta mezcla y a continuación se mezclan durante 5 minutos.

Preparación de la 3ª capa:

El tiocolchicósido, lactosa monohidratada, almidón de maíz y azúcar, que se pesaron previamente, se llevan a un granulador de alto cizallamiento, y a continuación se mezclan. Se prepara la solución acuosa de gelatina previamente pesada y la mezcla en polvo se granula con esta solución. Los gránulos húmedos se trituran y a continuación se secan en un horno de secado hasta tener un contenido en humedad de un 3 %. Los gránulos secos se pasan a través de un triturador y se llevan a un mezclador. Se añade talco a los gránulos y se mezclan durante 5 minutos, y a continuación se añade estearato de magnesio y están durante 3 minutos más. Todas las mezclas homogéneas obtenidas a partir de las preparaciones de la 1ª capa, 2ª capa y 3ª capa se comprimen para obtener un comprimido de múltiples capas (figura 2).

Ejemplo 2

	Contenido	Cantidad (% p/p)
1ª capa	Flurbiprofeno	25 % - 75 %
	Lactosa monohidratada	10 %-30 %
	Celulosa microcristalina	5 % - 25 %
	Hidroxipropilmetilcelulosa (4.000 cP)	1 % - 15 %
	Hidroxipropilmetilcelulosa (100 cP)	1 % - 15 %
	Dióxido de silicio coloidal	0,05 % - 5 %
	Estearato de magnesio	0,05 % - 5 %
	Peso total de la 1ª capa	***400 mg***
2ª capa	Tiocolchicósido	1 % - 15 %
	Behenato de glicerilo	10 % - 30 %
	Dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio*	5 % - 20 %
	Celulosa microcristalina	30 % - 70 %
	Talco	0,5 %-10 %
	Estearilfumarato de sodio	0,5 %-10 %
	Peso total de la 2ª capa	***130 mg***
3ª capa	Tiocolchicósido	1 %-10 %
	Lactosa monohidratada	50 % - 90 %
	Almidón de maíz	5 % - 25 %
	Gelatina	0,5 % - 5 %
	Azúcar	0,5 % - 5 %
	Talco	0,5 % - 5 %
	Estearato de magnesio	0,1 %-5 %
	Peso total de la 3ª capa	***150 mg***
Peso total de comprimido		***680,0 mg***

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

Preparación de la 1ª capa:

El flurbiprofeno, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa (4000 cP), hidroxipropilmetilcelulosa (100 cP) que se pesaron previamente, se llevan a un granulador de alto cizallamiento y se mezclan en él. La mezcla en polvo se granula por vía húmeda en el granulador de alto cizallamiento. A continuación, esta mezcla se pasa a través de un tamiz Frewitt con el tamaño de poro de 5 mm y se seca en un secador de lecho fluidizado. Después del secado, se pasa a través de un tamiz Frewitt con el tamaño de poro de 1 mm. Se añade dióxido de silicio coloidal a la mezcla y se mezclan durante 15 minutos. Finalmente, se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezclan durante 5 minutos.

Preparación de la 2ª capa:

El tiocolchicósido, behenato de glicerilo y celulosa microcristalina, que se pesaron previamente, 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 de un 30 % (con el nombre comercial Eudragit RS 30 D). Los gránulos se tamizan, a continuación se secan en un horno de secado a la temperatura de 40 °C-60 °C hasta que tienen un contenido en humedad de un 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, a continuación se añade estearilfumarato de sodio y se mezcla con los gránulos durante 3 minutos.

Preparación de la 3ª capa:

El tiocolchicósido, lactosa monohidratada, almidón de maíz y azúcar, que se pesaron previamente, se llevan a un granulador de alto cizallamiento, y a continuación se mezclan. Se prepara la solución acuosa de gelatina previamente pesada y la mezcla en polvo se granula con esta solución. Los gránulos húmedos se trituran y a continuación se secan en un horno de secado hasta tener un contenido en humedad de un 3 %. Los gránulos secos se pasan a través de un triturador y se llevan a un mezclador. Se añade talco a los gránulos y se mezclan durante 5 minutos, y a continuación se añade estearato de magnesio y están durante 3 minutos más. Todas las mezclas homogéneas obtenidas a partir de las preparaciones de la 1ª capa, 2ª capa y 3ª capa se comprimen para obtener un comprimido de múltiples capas (figura 1).

Ejemplo 3

	Contenido	**Cantidad (% p/p)**
1ª capa	Flurbiprofeno	25 % - 75 %
	Lactosa monohidratada	10 % - 30 %
	Celulosa microcristalina	5 % - 25 %
	Hidroxipropilmetilcelulosa 4000 cP	1 % - 15 %
	Hidroxipropilmetilcelulosa 100 cP	1 % - 15 %
	Dióxido de silicio coloidal	0,05 % - 5 %
	Estearato de magnesio	0,05 % - 5 %
	Peso total de la 1ª capa	***400 mg***
2ª capa	Celulosa microcristalina	70 % - 99 %
	Hidroxipropilcelulosa	0,1 % - 15 %
	Óxido de hierro amarillo	0,05 % - 5 %
	Dióxido de silicio coloidal	0,05 % - 5 %
	Estearato de magnesio	0,1 % - 5 %
	Peso total de la 2ª capa	***75 mg***
3ª capa	Tiocolchicósido	1 % - 15 %
	Behenato de glicerilo	10 % - 30 %
	Dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio*	5 % - 20 %
	Celulosa microcristalina	30 % - 70 %
	Talco	0,5 % - 10 %
	Estearilfumarato de sodio	0,5 % - 10 %
	Peso total de la 3ª capa	***130 mg***

(continuación)

RECUBRIMIENTO NEUTRO (Opadry)	Opadry White	5 % - 25 %
	Agua**	75 % - 95 %
	Peso total de recubrimiento neutro	***292 mg***
RECUBRIMIENTO IR de tiocolchicósido	Tiocolchicósido	0,05 % - 5 %
	Lactosa monohidratada	0,5 % - 10 %
	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5 % - 10 %
	Polietilenglicol 4000	0,5 % - 5 %
	Agua**	70 % - 97 %
	Peso total de recubrimiento de tiocolchicósido	***1250 mg***
Peso total de comprimido		**740,0 mg**

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

*** la cantidad de agua se omite en el cálculo de la cantidad total de la formulación ya que el agua usada en la preparación del recubrimiento se seca después del recubrimiento.*

Preparación de la 1ª capa:

El flurbiprofeno, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa (4000 cP), hidroxipropilmetilcelulosa (100 cP) que se pesaron previamente, se llevan a un granulador de alto cizallamiento y se mezclan en él. La mezcla en polvo se granula por vía húmeda en el granulador de alto cizallamiento. A continuación, esta mezcla se pasa a través de un tamiz Frewitt con el tamaño de poro de 5 mm y se seca en un secador de lecho fluidizado. Después del secado, se pasa a través de un tamiz Frewitt con el tamaño de poro de 1 mm. Se añade dióxido de silicio coloidal a la mezcla y se mezclan durante 15 minutos. Finalmente, se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezclan durante 5 minutos.

Preparación de la 2ª capa:

Una parte de celulosa microcristalina y de hidroxipropilcelulosa, que se pesaron previamente, se llevan a un recipiente a granel intermedio. El óxido de hierro amarillo, dióxido de silicio coloidal y la parte restante de celulosa microcristalina se pasan a través de un tamiz con el tamaño de poro de 630 µm y a continuación se llevan al recipiente a granel intermedio. La mezcla de polvo se mezcla durante 20 minutos con un SP 2000 Blender. Se añade estearato de magnesio a esta mezcla y a continuación se mezclan durante 5 minutos.

Preparación de la 3ª capa:

El tiocolchicósido, behenato de glicerilo y celulosa microcristalina, que se pesaron previamente, 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 de un 30 % (con el nombre comercial Eudragit RS 30 D). Los gránulos se tamizan, a continuación se secan en un horno de secado a la temperatura de 40 °C-60 °C hasta que tienen un contenido en humedad de un 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, a continuación se añade estearilfumarato de sodio y se mezcla con los gránulos durante 3 minutos. Todas las mezclas homogéneas obtenidas a partir de las preparaciones de la 1ª capa, 2ª capa y 3ª capa se comprimen para obtener un comprimido de múltiples capas.

Preparación del recubrimiento neutro:

Se prepara la solución acuosa de Opadry White y a continuación se recubren con película los comprimidos multicapa obtenidos con la solución acuosa de Opadry White.

Preparación del recubrimiento IR de tiocolchicósido:

Para el segundo recubrimiento, el tiocolchicósido, lactosa monohidratada, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol 4000, que se pesaron previamente, se añaden al agua lentamente y a continuación se mezclan con un agitador de

hélice a una velocidad que da lugar a un vórtice. El mezclado se continúa hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Finalmente, los comprimidos recubiertos con recubrimiento neutro se recubren en segundo lugar con esta mezcla homogénea (figura 5).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende:

   - una fase de liberación inmediata que comprende una cantidad eficaz de tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
   - una primera fase de liberación mantenida que comprende una cantidad eficaz de tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y behenato de glicerilo como agente de control de la tasa de liberación, y
   - Una segunda fase de liberación mantenida que comprende una cantidad eficaz de un analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el analgésico se selecciona de un grupo que comprende diclofenaco, indometacina, etodolac, sulindac, tolmetina, aspirina, diflunisal, salsalato, ketorolaco, ketoprofeno, dexketoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, piroxicam, meloxicam, lornoxicam, morfina, metamizol, fenazona, aminopirina, propifenazona, fenilbutazona, nimesulida, nabumetona, bupivacaína, clonidina, hidromorfona, baclofeno, fentanilo, buprenorfina y sufentanilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el analgésico es flurbiprofeno.

4. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción de peso total de behenato de glicerilo con respecto al peso total de tiocolchicósido es de entre 25:1 a 1:25 en la primera fase de liberación mantenida.

5. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la proporción de peso total de behenato de glicerilo con respecto al peso total de tiocolchicósido es de entre 15:1 a 1:10 en la primera fase de liberación mantenida.

6. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la proporción de peso total de behenato de glicerilo con respecto al peso total de tiocolchicósido es de entre 10:1 a 1:5 en la primera fase de liberación mantenida.

7. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente de control de la tasa de liberación 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.

8. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el agente de control de la tasa de liberación adicional es un polimetacrilato.

9. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el polimetacrilato es copolímero de metacrilato de amonio.

10. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el copolímero de metacrilato de amonio está en forma de dispersión acuosa.

11. 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 de amonio con respecto al peso total de behenato de glicerilo es de entre 1:0,1 y 1:30 en la primera fase de liberación mantenida.

12. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la proporción del peso total de dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio con respecto al peso total de behenato de glicerilo es de entre 1:0,5 y 1:20 en la primera fase de liberación mantenida.

13. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la proporción del peso total de dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio con respecto al peso total de behenato de glicerilo es de entre 1:1 y 1:10 en la primera fase de liberación mantenida.

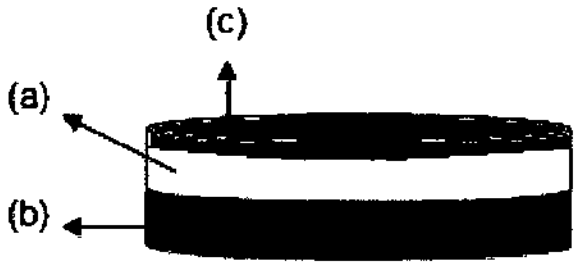


Figura 1

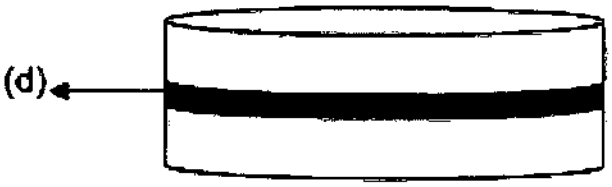


Figura 2

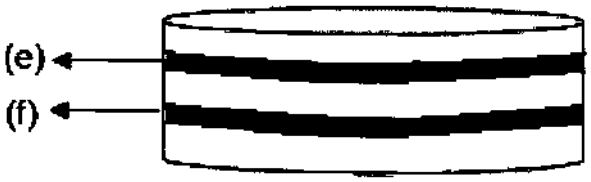


Figura 3

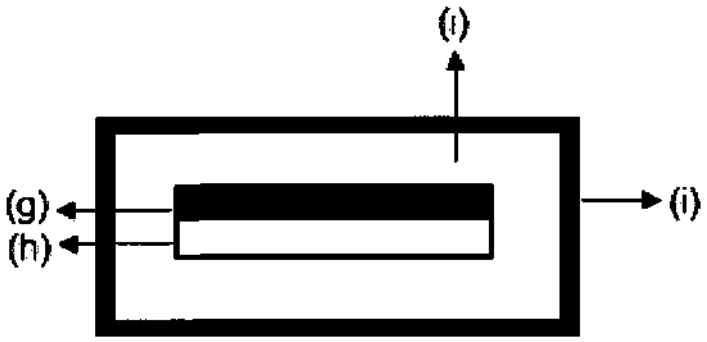


Figura 4

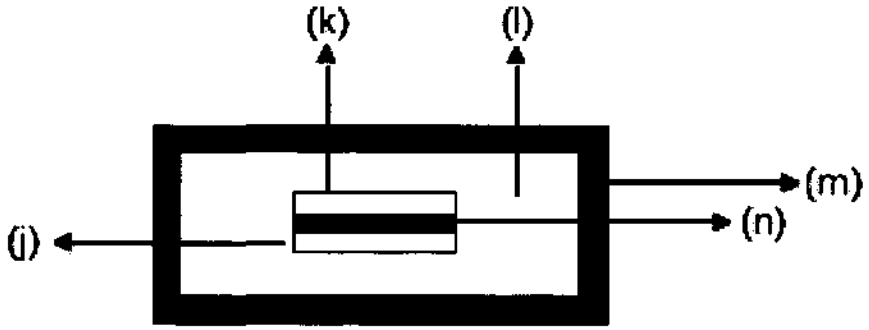


Figura 5