

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 254**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.12.2008 E 08172947 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2074990**

54 Título: **Combinaciones de flurbiprofeno de liberación controlada y relajante muscular**

30 Prioridad:

26.12.2007 TR 200708925

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

06.03.2017

73 Titular/es:

**SANOVEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET ANONİM
SİRKETİ (100.0%)
İstinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sarıyer/İstanbul, TR**

72 Inventor/es:

**CİFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI y
TURP, HASAN ALI**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 604 254 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

Combinaciones de flurbiprofeno de liberación controlada y relajante muscular

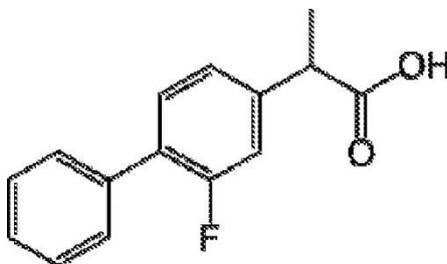
Aspecto técnico

5 La presente invención es una combinación de flurbiprofeno de liberación controlada (LC) y relajante muscular novedosa para su administración oral con actividad antiinflamatoria, analgésica, miorelajante y 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.

10 Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una fase I de liberación controlada que comprende una cantidad eficaz de flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s); y una fase II de liberación controlada o liberación inmediata que comprende una cantidad eficaz de tiocolchicósido o tizanidina o una sal de los mismos, y uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

Antecedentes de la invención

15 Flurbiprofeno es un derivado del ácido propiónico, es un AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroide) conocido con actividad analgésica y antiinflamatoria. Su estructura química se muestra en la fórmula 1.



Fórmula 1

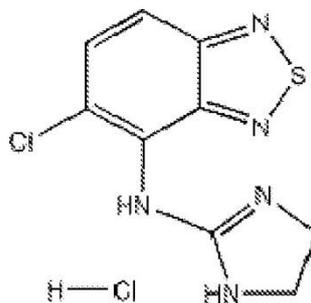
20 La denominación química de flurbiprofeno es ácido 2-fluoro- α -metil-[1,1'-bifenil]-4-acético. Se usa en trastornos osteomusculares y articulares, tales como espondilitis anquilosante, artrosis y artritis reumatoide, en trastornos de tejidos blandos, tales como esguinces y distensiones, para dolor posoperatorio y dolor leve a moderado, incluyendo dismenorrea y migraña. También se usa flurbiprofeno como pastillas para chupar para el alivio sintomático del dolor de garganta. Se usa flurbiprofeno de sodio en colirio para inhibir la miosis intraoperatoria y para controlar la inflamación posoperatoria del segmento anterior del ojo. Se ha administrado flurbiprofeno axetilo en algunos países mediante inyección intravenosa para el dolor agudo.

25 Para el dolor e inflamación, se administra flurbiprofeno en dosis habituales de 150 mg a 200 mg diariamente por vía oral en dosis divididas, se incrementa a 300 mg diariamente en afecciones agudas o graves si es necesario (Sean C Sweetman, Martindale The Complete Drug Reference, trigésimo quinta edición 2007, vol. 1, páginas 52 a 53).

Los relajantes musculares se usan en el abordaje de los trastornos osteomusculares y neuromusculares. Existen dos tipos principales: relajantes que actúan de forma central y relajantes que actúan de forma directa.

30 Los relajantes que actúan de forma central generalmente ejercen una acción selectiva sobre el sistema nervioso central (SNC) y se usan principalmente para aliviar espasmos musculares dolorosos o espasticidad que se produce en trastornos osteomusculares y neuromusculares. Su mecanismo de acción se puede deber a su actividad depresora del SNC.

35 La tizanidina es un ejemplo de este grupo de relajantes musculares. Su estructura química se muestra en la fórmula 2.



Fórmula 2

5 La tizanidina es un agonista α_2 adrenérgico y actúa principalmente a niveles espinales y supraespinales para inhibir interneuronas excitadoras. Se usa para el alivio sintomático de espasticidad asociada con esclerosis múltiple o con lesión o enfermedad de la médula espinal. También se usa en el tratamiento sintomático de espasmos musculares dolorosos asociados con afecciones osteomusculares (Sean C Sweetman, Martindale The Complete Drug Reference, trigésimo quinta edición 2007, vol. 1, página 1727).

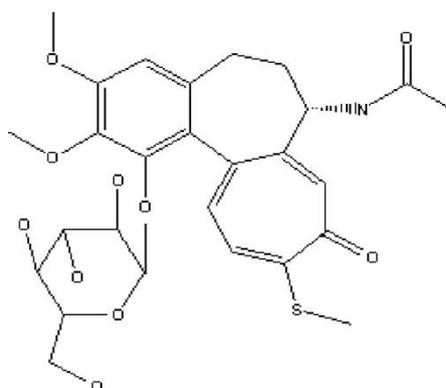
10 Los relajantes musculares también reducen el tono muscular y se usan en la terapia para el tratamiento de espasmos musculares y contracturas.

15 Los espasmos musculares son uno de los principales factores responsables del dolor crónico; caracterizan diversas patologías del aparato locomotor, así como patologías reumáticas inflamatorias y ortopédicas degenerativas. Cuando afectan a las articulaciones, no solo causan dolor, sino también rigidez, lo que reduce la movilidad articular y la flexibilidad en la parte afectada. Las contracturas musculares también caracterizan diversas patologías del aparato locomotor, y son uno de los factores principales responsables de la persistencia del dolor asociado a estas patologías.

Por estas razones, el estudio de moléculas dotadas de propiedades relajantes musculares y antiespasmódicas aún suscita un interés significativo desde el punto de vista clínico.

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

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



Fórmula 3

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

La dosis inicial habitual es de 16 mg diariamente por vía oral. Se ha administrado también por vía intramuscular, en dosis de hasta 8 mg diariamente, o aplicado como crema o pomada (Sean C Sweetman, Martindale The Complete Drug Reference, trigésimo quinta edición 2007, vol. 1, página 1738).

La tizanidina y/o el tiocolchicósido son conocidos como agentes relajantes musculares usados en el tratamiento de espasmos musculares dolorosos o espasticidad que se producen en trastornos osteomusculares y neuromusculares y para el tratamiento de contracturas y afecciones inflamatorias que afectan al sistema muscular.

5 Los relajantes musculares han sido evaluados solos o en combinación con analgésicos convencionales para el tratamiento del dolor. Pero la formulación de liberación controlada de flurbiprofeno no se ha combinado previamente con formulaciones de liberación controlada o liberación inmediata de tiocolchicósido o tizanidina en una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, dolor y enfermedades osteomusculares.

La patente europea EP 1 052 995 B1 (SANOFI-SYNTHELABO) del 05/02/1998 se refiere a una composición farmacéutica para la administración nasal del tiocolchicósido, con liberación inmediata o sostenida.

10 La solicitud PCT WO 2007/016676 A1 (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) del 01/08/2005 se refiere a procedimientos de tratamiento de espasticidad en pacientes que tienen una enfermedad neurológica que comprende administrarle a un paciente en necesidad de tal tratamiento una formulación de tizanidina que proporciona una concentración sanguínea de tizanidina de al menos aproximadamente 900 pg/ml durante aproximadamente cinco horas, en los que se administra la formulación antes de la hora de acostarse. La formulación de la tizanidina puede ser una formulación de liberación controlada, una formulación sublingual, una formulación bucal o una formulación de liberación inmediata de dosis alta. La formulación de liberación controlada puede estar en forma de un comprimido, cápsula, pastilla para chupar, trocisco, pastilla, píldora, gota, gel, líquido viscoso o pulverizador. La formulación sublingual también puede estar en forma de un comprimido, cápsula, pastilla para chupar, trocisco, pastilla, píldora, gota, gel, líquido viscoso o pulverizador.

20 La solicitud PCT WO 2005/046648 A1 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.) del 12/11/2003 divulga una formulación farmacéutica de liberación prolongada que contiene al menos un agonista alfa-2-adrenérgico, tal como tizanidina, para el tratamiento y la prevención de la espasticidad en un sujeto, por ejemplo, afecciones inflamatorias dolorosas asociadas con espasmos en los músculos esqueléticos.

25 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 al menos efectos terapéuticos 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.

35 Los principales retos de combinar dos o más moléculas en la misma forma farmacéutica son (a) garantizar la compatibilidad físicoquímica 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 niveles plasmáticos seguros y eficaces de ambos agentes farmacológicos.

40 El tratamiento analgésico y miorelajante convencional implica generalmente 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 conveniencia; o tienen niveles más altos de cumplimiento por parte del paciente debido a la pauta de dosificación simplificada en comparación con los de una formulación de liberación inmediata. En consecuencia, sigue existiendo una necesidad de desarrollar una formulación farmacéutica de liberación controlada de flurbiprofeno con relajantes musculares de liberación controlada o liberación inmediata seleccionados del grupo que comprende la tizanidina y tiocolchicósido que proporcione una dosificación de una vez al día para el abordaje eficaz del dolor, espasticidad, síntomas inflamatorios y espasmos musculares dolorosos, un perfil de efectos secundarios mejorado y un cumplimiento por parte del paciente incrementado.

Descripción detallada de la invención

Lista de figuras:

50 La figura 1 muestra un ejemplo de formulación de comprimido bicapa de la invención en la que (a) representa la fase I que comprende un flurbiprofeno de liberación controlada y (b) representa la fase II que comprende tiocolchicósido o tizanidina de liberación controlada o liberación inmediata.

La figura 2 muestra un comprimido multicapa y el ejemplo de capa de barrera en la que (c) representa la capa de barrera.

55 La figura 3 muestra un ejemplo de formulación de liberación controlada de la invención en la que (e) representa el núcleo que comprende el fármaco de liberación lenta y (d) representa la capa de recubrimiento que comprende el

fármaco que se libera inmediatamente.

La figura 4 muestra un ejemplo de formulación de liberación controlada de la invención en la que (h) representa un núcleo que comprende el fármaco y excipientes farmacéuticamente aceptables y (f) representa una capa de recubrimiento de polímero que aporta una liberación lenta del fármaco desde este núcleo (g) una capa de recubrimiento que comprende el fármaco que se libera inmediatamente.

Los productos farmacéuticos de liberación controlada se formulan para liberar el ingrediente activo del fármaco de forma gradual y predecible durante un periodo de 12 horas a 24 horas. Estas formulaciones potencialmente proporcionan una mayor eficacia en el tratamiento de afecciones crónicas a través de una administración más consistente del medicamento; efectos secundarios reducidos; mayor conveniencia; y niveles más altos de cumplimiento por parte del paciente debido a una pauta de dosificación simplificada, en comparación con los de los fármacos de liberación inmediata.

La presente invención es una combinación de flurbiprofeno de liberación controlada y relajante muscular novedosa para su administración oral con actividad antiinflamatoria, analgésica, miorrelajante y procedimientos de su fabricación. Más específicamente, la composición farmacéutica de la presente invención se administra por vía oral en forma de comprimido, comprimido multicapa, comprimido con recubrimiento múltiple y cápsula.

Otro objetivo de la presente invención es formar una cápsula que comprenda al menos una microesfera (pellet), granulado o comprimido de liberación controlada y mezclas de los mismos.

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.

Una de las ventajas de la formulación de liberación controlada para el paciente ambulatorio es la conveniencia de las pautas posológicas reducidas y, sobre todo, una mejor garantía de cumplimiento. Por ejemplo, la reducción de una pauta posológica de cuatro veces al día a tres veces al día permite que el paciente tome el fármaco prescrito durante las horas de vigilia. La reducción de una pauta posológica a dos veces al día permite que el paciente tome el fármaco prescrito por la mañana y por la noche, lo que proporciona una mayor conveniencia; por ejemplo, no se requiere que el paciente se lleve uno adicional cuando está lejos de casa. Por supuesto, la forma de dosificación más conveniente es una pauta posológica de una vez al día. Esto también reduce el riesgo de los comprimidos omitidos.

La otra ventaja de la formulación de liberación controlada es hacer que el nivel de concentración plasmática sea estable al mantener el fármaco en la circulación sanguínea durante un periodo de tiempo más largo. De esta manera, la formulación está diseñada como de liberación controlada para prevenir cambios en los niveles de concentración plasmática del fármaco y se puede administrar una sola vez o dos veces al día para fármacos que de otra manera tendrían que tomarse con mayor frecuencia para mantener los niveles sanguíneos requeridos. Además, las formas de dosificación orales de liberación controlada pueden ayudar a tratar con pautas posológicas reducidas. El uso de dosificaciones más bajas de ingredientes activos proporciona una mayor conveniencia y una reducción de efectos secundarios y toxicidad.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada administrable por vía oral para los pacientes en necesidad de 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. Cuando se administra esta formulación farmacéutica una vez al día, proporciona dicho alivio terapéutico mediante la liberación de la sustancia farmacéutica activa, de tal manera que los niveles sanguíneos requeridos se mantienen durante un periodo de tiempo suficiente para justificar una sola dosificación al día y garantizar, por lo tanto, el cumplimiento por parte del paciente al tiempo que se reducen los posibles efectos secundarios.

Como se menciona anteriormente, la presente invención comprende una primera fase que comprende una cantidad eficaz de flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y algún excipiente farmacéuticamente aceptable; y una segunda fase que comprende una cantidad eficaz de relajantes musculares seleccionados del grupo que consiste en un agonista α -2 del receptor adrenérgico y un agonista del receptor del ácido gamma-aminobutírico, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En modos de realización preferentes, se seleccionan agonistas α -2 del receptor adrenérgico adecuados para su uso en el contexto de la presente invención del grupo que comprende tizanidina, clonidina, brimonidina, apraclonidina, guanfacina, guanabenz, mivazerol, dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Preferentemente, el agonista α -2 del receptor adrenérgico es tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los agonistas del receptor del ácido gamma-aminobutírico adecuados para uso en el contexto de la presente

invención se seleccionan del grupo que comprende tiocolchicósido, baclofeno y musimol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Preferentemente, el agonista del receptor del ácido gamma-aminobutírico es un tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una fase I de liberación controlada que comprende una cantidad eficaz de flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y algún excipiente farmacéuticamente aceptable; y una fase II de liberación controlada o liberación inmediata que comprende una cantidad eficaz de tiocolchicósido o tizanidina o una sal de los mismos, y excipientes farmacéuticamente aceptables. (Figura 1)

10 La presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica que comprende flurbiprofeno de liberación controlada en combinación con tizanidina o tiocolchicósido de liberación controlada o liberación inmediata 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.

15 De acuerdo con los principales desafíos anteriormente mencionados, la composición farmacéutica que comprende flurbiprofeno de liberación controlada en combinación con tizanidina o tiocolchicósido tiene un efecto analgésico aditivo en el alivio del dolor posoperatorio y proporciona una mayor analgesia con los resultados de una menor incidencia de efectos secundarios de acuerdo con lo anterior. Estas combinaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, vía parenteral, vía ocular, vía nasal, vía bucal, vía sublingual y vía tópica.

20 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.

25 Las combinaciones de fármacos y formulaciones de fármacos de liberación controlada se preparan típicamente en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a: agua; soluciones salinas; alcoholes; goma arábiga; aceites vegetales; alcohol bencílico; polietilenglicoles; gelatina; hidratos de carbono, tales como lactosa, amilosa o almidón; estearato de magnesio; talco; ácido silícico; vaselina; aceite de perfume; ésteres de ácidos grasos; hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; etc. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares: tales como lubricantes, agentes aglutinantes, cargas, conservantes, disgregantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales, tampones, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes de recubrimiento, plastificantes, sustancias aromáticas o edulcorantes. Los ejemplos de formas de dosificación orales incluyen comprimidos, comprimidos multicapa (recubiertos o no recubiertos), comprimidos con recubrimiento múltiple, cápsulas, cápsulas duras o blandas de gelatina, microesferas, polvos, gránulos, dispersiones coloidales, dispersiones, soluciones estériles, suspensiones, emulsiones y similares.

35 Preferentemente, la combinación de un flurbiprofeno de liberación controlada con tizanidina o tiocolchicósido estará en forma de un comprimido multicapa. 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.

40 Como se menciona anteriormente, la presente invención comprende una combinación de flurbiprofeno de liberación controlada con tizanidina o tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que comprende una cantidad eficaz de cargas, polímeros, agentes aglutinantes, disgregantes, diluyentes y lubricantes o sus mezclas. Dicha invención describe una combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de polímeros seleccionados del grupo que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), etilcelulosa (EC), polimetacrilatos, metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa de sodio y acetato butirato de celulosa o una mezcla de los mismos; cargas seleccionadas del grupo que comprende almidón, lactosa, celulosa microcristalina, carboxicelulosa de sodio, sacarosa; una cantidad eficaz de agentes aglutinantes seleccionados del grupo que comprende povidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, almidón, gelatina; una cantidad eficaz de lubricantes seleccionados del grupo que comprende sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, talco, estearil fumarato de sodio; una cantidad eficaz de disgregantes seleccionados del grupo que comprende celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón y sus mezclas; una cantidad eficaz de agentes de recubrimiento seleccionados del grupo que comprende etilcelulosa, polimetacrilatos, citrato de trietilo; una cantidad eficaz de plastificante seleccionado del grupo que comprende ftalato de dietilo (DEP), citrato de trietilo.

55 Como se menciona anteriormente, la presente invención comprende los ingredientes activos, flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con tizanidina en la que flurbiprofeno está presente en una cantidad de entre 50 y 500 mg y la tizanidina está presente en una cantidad de entre 2 y 36 mg, en modos de realización preferentes, flurbiprofeno está presente en una cantidad de entre 100 y 300 mg y la tizanidina está presente en una cantidad de entre 6 y 24 mg.

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.

Ejemplo 1

5 Gránulos de flurbiprofeno de liberación controlada:

Los gránulos de flurbiprofeno se granulan con un granulador de alto cizallamiento o se obtienen a partir de una extrusora para producir microesferas mediante un esferonizador y después de secados mediante un secador de lecho fluidizado o secados en un horno, se tamizan y se comprimen, o se comprimen los comprimidos de matriz por compresión directa.

<u>Contenido</u>	<u>% de cantidad (p/p)</u>
Flurbiprofeno	20-70
Collidon [®] SR	20-80
Dióxido de silicio coloidal	0,1-10
Estearato de magnesio	0,1-10

10

Gránulos de tizanidina de liberación controlada:

Los gránulos de tizanidina se granulan con un granulador de alto cizallamiento o se obtienen a partir de una extrusora para producir microesferas mediante un esferonizador y después de secados mediante un secador de lecho fluidizado o secados en un horno, se tamizan y se comprimen.

<u>Contenido</u>	<u>% de cantidad (p/p)</u>
Tizanidina	2-6
Sacarosa	30-90
Etilcelulosa	5-15
Ácido metacrílico-copolímero de metacrilato de metilo	3-15
Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP)	0,5-10
Citrato de trietilo	0,1-5
Talco	0,1-10

15

La forma de dosificación sólida mencionada anteriormente es un comprimido bicapa que tiene los gránulos de flurbiprofeno en la fase I y los gránulos de tizanidina en la fase II. Estos gránulos se comprimen mediante una prensa de comprimidos de dos capas para obtener formas de comprimidos bicapa, y estos comprimidos bicapa se cubren preferentemente con un material de recubrimiento que incluye polímeros de recubrimiento convencionales, tales como Opadry[®].

20

Ejemplo 2

Gránulos de flurbiprofeno de liberación controlada:

Los gránulos de flurbiprofeno se granulan con un granulador de alto cizallamiento o se obtienen a partir de una extrusora para producir microesferas mediante un esferonizador y después de secados mediante un secador de lecho fluidizado o secados en un horno, se tamizan y se comprimen, o se comprimen los comprimidos de matriz por compresión directa.

25

<u>Contenido</u>	<u>Cantidad en mg (p/p)</u>
Flurbiprofeno	200,00
Collidon [®] SR	250,00
Dióxido de silicio coloidal	4,00
Estearato de magnesio	4,00
Total: 485,00 mg	

Gránulos de tizanidina de liberación controlada:

Los gránulos de tizanidina se granulan con un granulador de alto cizallamiento o se obtienen a partir de una extrusora para producir microesferas mediante un esferonizador y después de secados mediante un secador de lecho fluidizado o secados en un horno, se tamizan y se comprimen.

30

<u>Contenido</u>	<u>Cantidad en mg (p/p)</u>
Tizanidina HCl (equivalente a 6 mg de tizanidina)	6,864
Sacarosa	114,636
Etilcelulosa	15,000
Ácido metacrílico-copolímero de metacrilato de metilo	9,500
Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP)	2,200
Citrato de trietilo	0,300
Talco	1,500
Total: 150,00 mg	

5 La forma de dosificación sólida mencionada anteriormente es un comprimido bicapa que tiene los gránulos de flurbiprofeno en la fase I y los gránulos de tizanidina en la fase II. Estos gránulos se comprimen mediante una prensa de comprimidos de dos capas para obtener formas de comprimidos bicapa, y estos comprimidos bicapa se cubren preferentemente con un material de recubrimiento que incluye polímeros de recubrimiento convencionales, tales como Opadry®.

10 Como se menciona anteriormente, la presente invención comprende ingrediente activo, flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con tiocolchicósido en la que flurbiprofeno está presente en una cantidad de entre 50 y 500 mg y tiocolchicósido está presente en una cantidad de entre 2 y 20 mg, en modos de realización preferentes, flurbiprofeno está presente en una cantidad de entre 100 y 300 mg y tiocolchicósido está presente en una cantidad de entre 4 y 16 mg.

15 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.

Ejemplo 3

Gránulos de flurbiprofeno de liberación controlada:

20 Los gránulos de flurbiprofeno se granulan con un granulador de alto cizallamiento o se obtienen a partir de una extrusora para producir microsferas mediante un esferonizador y después de secados mediante un secador de lecho fluidizado o secados en un horno, se tamizan y se comprimen, o se comprimen los comprimidos de matriz por compresión directa.

<u>Contenido</u>	<u>% de cantidad (p/p)</u>
Flurbiprofeno	20-70
Collidon® SR	20-90
Dióxido de silicio coloidal	0,1-10
Estearato de magnesio	0,1-10

Gránulos de tiocolchicósido de liberación controlada:

25 Los gránulos de tiocolchicósido se granulan con un granulador de alto cizallamiento o se obtienen a partir de una extrusora para producir microsferas mediante un esferonizador y después de secados mediante un secador de lecho fluidizado o secados en un horno, se tamizan y se comprimen.

<u>Contenido</u>	<u>% de cantidad (p/p)</u>
Tiocolchicósido	5-20
Lactosa monohidratada	25-85
Celulosa microcristalina	10-35
Hidroxipropilmetilcelulosa	5-20
Dióxido de silicio coloidal	0,5-10
Estearato de magnesio	0,5-10

30 La forma de dosificación sólida mencionada anteriormente es un comprimido bicapa que tiene los gránulos de flurbiprofeno en la fase I y los gránulos de tiocolchicósido en la fase II. Estos gránulos se comprimen mediante una prensa de comprimidos de dos capas para obtener formas de comprimidos bicapa, y estos comprimidos bicapa se cubren preferentemente con un material de recubrimiento que incluye polímeros de recubrimiento convencionales, tales como Opadry®.

Otro objetivo de la presente invención es formar un comprimido multicapa que comprenda al menos una fase de

liberación controlada que tiene flurbiprofeno en una fase y tizanidina o tiocolchicósido en otra fase.

Es conocido en la técnica anterior que el área de superficie de las formas de dosificación farmacéuticas es una de las características más importantes para su disolución. La biodisponibilidad del fármaco puede ser más eficiente en consecuencia. En la presente invención, otro modo de realización preferente usa otra fase, tal como una capa de barrera en el medio del comprimido multicapa con el fin de obtener una separación entre las dos fases con facilidad, sin dañar las áreas de superficie (*figura 2*). Cuando este comprimido multicapa entra en contacto con el medio de disolución, se separan y actúan como dos comprimidos independientes. El área de superficie de cada comprimido se evalúa de forma independiente en la biodisponibilidad; como resultado de esto, se potencia la biodisponibilidad de los comprimidos en comparación con las otras formulaciones de comprimidos multicapa debido a la separación con la ayuda de la capa de barrera.

La composición farmacéutica novedosa 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 en necesidad de la misma para administrar el fármaco durante aproximadamente un periodo de 24 horas, con una incidencia disminuida y una intensidad reducida de uno o más efectos secundarios comunes.

En el otro modo de realización preferente, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido con recubrimiento múltiple que comprende:

un núcleo que comprende el fármaco de liberación lenta y excipientes farmacéuticamente aceptables (*figura 3 (e)*),

una capa de recubrimiento que comprende el fármaco que se libera inmediatamente (*figura 3 (d)*).

La composición farmacéutica está en forma de un comprimido con recubrimiento múltiple que comprende:

un núcleo que comprende el fármaco y excipientes farmacéuticamente aceptables (*figura 4 (h)*),

una capa de recubrimiento de polímero que proporciona una liberación lenta del fármaco desde este núcleo (*figura 4 (f)*),

una capa de recubrimiento que comprende el fármaco que se libera inmediatamente (*figura 4 (g)*).

Otro objetivo de la presente invención es formar un comprimido con recubrimiento múltiple que comprende un núcleo que comprende las microesferas de liberación controlada con gránulos de liberación inmediata y excipientes farmacéuticamente aceptables, preferentemente con una capa de recubrimiento.

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.

Ejemplo 4

Gránulos de flurbiprofeno de liberación controlada:

Los gránulos de flurbiprofeno se granulan con un granulador de alto cizallamiento o se obtienen a partir de una extrusora para producir microesferas mediante un esferonizador y después de secados mediante un secador de lecho fluidizado o secados en un horno, se tamizan y se comprimen, o se comprimen los comprimidos de matriz por compresión directa.

Contenido	% de cantidad (p/p)
Flurbiprofeno	20-70
Collidon [®] SR	20-80
Dióxido de silicio coloidal	0,1-10
Estearato de magnesio	0,1-10

Fase de recubrimiento que incluye gránulos de tizanidina:

Contenido	% de cantidad (p/p)
Tizanidina HCl (equivalente a 4 mg de tizanidina)	10-50
Hidroxipropilmetilcelulosa (3Cp)	30-90
Polietilenglicol (PEG 8000)	1-10
Talco	1-20

Para la preparación de la mezcla de recubrimiento de película se usa agua.

ES 2 604 254 T3

Se disuelven tizanidina y HPMC en agua y PEG y, a continuación, se añade el talco a esta mezcla y se mezcla hasta tener una mezcla homogénea. Los comprimidos de flurbiprofeno de liberación controlada prensados que se mencionan en la primera parte se recubren con la suspensión de recubrimiento descrita en la segunda parte de la formulación. Estos comprimidos recubiertos, preferentemente están recubiertos por un material de recubrimiento que incluye polímeros de recubrimiento convencionales como Opadry®.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende: **(1)** una fase I de liberación controlada que comprende una cantidad eficaz de flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y **(2)** una fase II de liberación controlada o liberación inmediata que comprende una cantidad eficaz de tizanidina o tiocolchicósido o una sal de los mismos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de entre 50 y 500 mg, y la tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad de entre 2 y 36 mg.
- 10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de entre 100 y 300 mg, y la tizanidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad de entre 6 y 24 mg.
- 15 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de entre 50 y 500 mg, y el tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de entre 2 y 20 mg.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de entre 100 y 300 mg, y el tiocolchicósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de entre 4 y 16 mg.
- 20 6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición farmacéutica se administra por vía oral.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que dicha composición farmacéutica se formula como cápsulas, comprimidos, comprimidos multicapa, comprimidos con recubrimiento múltiple.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en forma de una cápsula que comprende al menos una microesfera, granulado o comprimido de liberación controlada y mezclas de los mismos.
- 25 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en forma de un comprimido multicapa que comprende al menos una capa de liberación controlada.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en forma de un comprimido con recubrimiento múltiple que comprende:
 - (a) un núcleo que comprende el fármaco de liberación lenta y un excipiente farmacéuticamente aceptable,
 - 30 (b) una capa de recubrimiento que comprende el fármaco que se libera inmediatamente.
- 35 11. El uso de una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, 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.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la composición se va a administrar por vía oral.
13. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la composición está en forma de una cápsula, comprimido, comprimido multicapa y comprimido con recubrimiento múltiple.
- 40 14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la composición se va a administrar una vez al día o dos veces al día.



Fig. 1

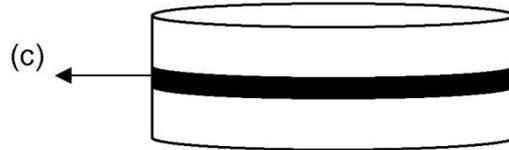


Fig. 2

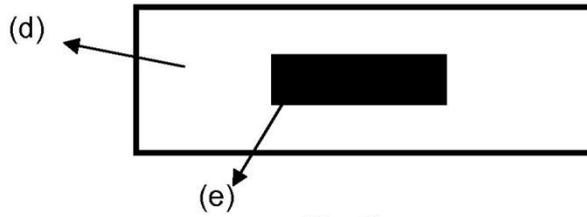


Fig. 3

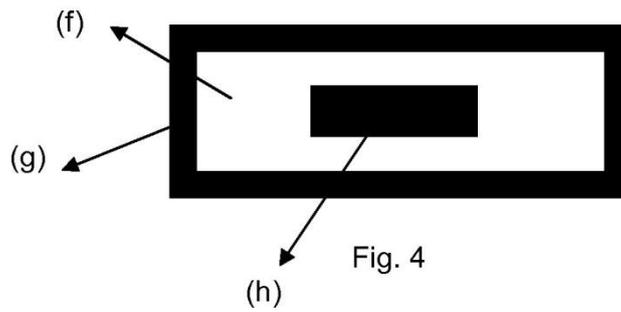


Fig. 4