

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 849**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 21/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2005 E 09165833 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2110124**

54 Título: **Formas de dosificación sólidas biodisponibles de metaxalona**

30 Prioridad:

08.03.2004 US 551257 P

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

22.11.2013

73 Titular/es:

**SPIREAS, SPIRIDON (100.0%)
1536 Pebletown Drive
New Hope, PA 18938, US**

72 Inventor/es:

SPIREAS, SPIRIDON

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 430 849 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

Formas de dosificación sólidas biodisponibles de metaxalona.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas biodisponibles de fármacos esencialmente insolubles en agua y a procedimientos para la producción de las mismas. En particular, la presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica sólidas estables, fabricables y biodisponibles que comprenden el fármaco esencialmente in soluble en agua metaxalona, un relajante muscular, y a procedimientos para la producción de las mismas.

Antecedentes de la invención

15 La biodisponibilidad de determinados fármacos, por ejemplo los fármacos esencialmente insolubles en agua, puede ser limitada en caso de administrarse por vía oral. Típicamente, los fabricantes recomiendan que los fármacos esencialmente insolubles en agua se ingieran conjuntamente con los alimentos para incrementar la biodisponibilidad de los fármacos.

20 Por ejemplo, la metaxalona, o 5-[(3,5-dimetilfenoxi)metil]-2-oxazolidinona, es una sustancia farmacológica esencialmente insoluble en agua comercializada en los Estados Unidos de América bajo el nombre comercial Skelaxin[®] (marca comercial propiedad de Élan Pharmaceuticals, Inc., y distribuida por King Pharmaceuticals), que está indicada como complemento al reposo, la terapia física y otras medidas para el alivio de las molestias asociadas a afecciones musculoesqueléticas dolorosas agudas. Los comprimidos de Skelaxin[®] que contienen 400 mg y 800 mg de metaxalona se encuentran comercializadas actualmente.

Las características físicas y químicas de la metaxalona, conjuntamente con las propiedades farmacológicas, terapéuticas y farmacocinéticas del fármaco se revisan en las patentes US nº 6.407.128 y nº 6.683.102. Tal como se expone en estas patentes y en la literatura relevante citada en las mismas, la metaxalona son unos polvos hidrófobos esencialmente insolubles en agua que muestran una absorción limitada en el tracto gastrointestinal (TGI) al administrarlos por vía oral en forma de comprimidos de Skelaxin[®] que contienen 400 mg de metaxalona y otros excipientes de formación de comprimidos por compresión inertes. Las dos patentes proporcionan un método para mejorar la biodisponibilidad oral de la metaxalona a partir de la formulación del comprimido de Skelaxin[®] mediante la administración de los comprimidos de Skelaxin[®] con los alimentos.

35 Aparentemente, la pobre biodisponibilidad de la metaxalona se debe a su baja solubilidad acuosa, resultando en una tasa lenta de disolución del fármaco en el contenido acuoso del TGI. Según las dos patentes indicadas anteriormente, la solubilidad acuosa de la metaxalona y, por lo tanto, su tasa de disolución y biodisponibilidad oral no resultan incrementadas por la formulación utilizada para producir los comprimidos de Skelaxin[®]. En consecuencia, la biodisponibilidad oral de la metaxalona a partir de comprimidos de Skelaxin[®] mejora únicamente al administrarlas con alimentos en los que los lípidos y otras grasas y sustancias contenidos en los alimentos conjuntamente con la presencia excesiva de sales biliares y enzimas digestivos en el TGI causada por los alimentos, actúan como potenciadores de la solubilidad de la metaxalona, incrementando de esta manera la tasa de disolución del fármaco y la biodisponibilidad oral de los comprimidos de Skelaxin[®].

45 Por lo tanto, resultaría beneficioso para el grado y la tasa de absorción del fármaco y, en general, para la biodisponibilidad oral de los fármacos esencialmente insolubles en agua, por ejemplo la metaxalona, introducir formulaciones especializadas que potencien la solubilidad y tasa de disolución del fármaco sin necesidad de coadministrar alimentos. Por lo tanto, actualmente existe una necesidad de formas de dosificación sólidas fabricables y estables de metaxalona que presenten una biodisponibilidad oral y/o tasa de disolución del fármaco mejoradas en comparación con los comprimidos de Skelaxin[®] disponibles comercialmente. Además, también resulta deseable fabricar formulaciones de comprimido farmacéutico biodisponible de metaxalona que demuestren tasas de disolución de fármaco mejoradas en comparación con las de los comprimidos de Skelaxin[®], presentando simultáneamente propiedades de biodisponibilidad similares a las del producto disponible comercialmente, es decir, siendo bioequivalentes a los comprimidos de Skelaxin[®] tras la administración oral de una sola dosis en sujetos humanos en ayuno y/o no en ayuno.

60 La solicitud de patente internacional con número de publicación WO-2004/019937 y fecha de publicación 11 de marzo de 2004, se refiere a composiciones farmacéuticas de metaxalona que contienen el fármaco en una forma micronizada en la que las partículas de metaxalona se reducen a niveles inferiores a 10 micrómetros (μm) de diámetro de partícula. Concretamente, 99% en volumen de las partículas presenta diámetros de partícula que son inferiores a 10 μm . Los autores del documento WO-2004/019937 sugieren que su enfoque proporciona comprimidos de 400 mg de metaxalona de biodisponibilidad oral incrementada en comparación con los comprimidos de 400 mg de Skelaxin[®] disponibles comercialmente tras la administración oral de una sola dosis a nueve (9) voluntarios masculinos sanos sometidos a ayuno durante la noche. Sin embargo, el aparente incremento de biodisponibilidad oral presentado en dicha publicación de patente es marginal en términos de grado de absorción según se define

mediante el cociente transformado con Ln en porcentaje de ensayo/referencia de ABC_{inf} (definido en una sección posterior de la presente memoria). Tal como se muestra en la Tabla 8 del documento WO-2004/019937, dicho cociente en porcentaje de ABC_{inf} de ensayo/referencia no excedió ni siquiera el valor de 125%, que es ampliamente aceptado por las agencias reguladoras, incluyendo la FDA estadounidense, como el límite superior de los intervalos de confianza al 90%, indicando una diferencia significativa entre la biodisponibilidad oral de los productos de ensayo y de referencia. Además, basándose en dichos resultados, los autores del documento WO-2004/019937 reivindican que la utilización de su formulación micronizada de comprimido de metaxalona no presentaría un efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad oral. Sin embargo, el incremento marginal del cociente en porcentaje de ABC_{inf} de ensayo/referencia observado en dichos estudios sugiere exactamente lo contrario. En otras palabras, debería esperarse que, tal como se expone en las patentes US nº 6.407.128 y nº 6.683.103, en las que se dosificaron comprimidos de referencia de Skelaxin[®] bajo condiciones de ayuno y de no ayuno, los comprimidos de metaxalona del documento WO-2004/019937, que demostraron un grado de absorción bastante similar al de los comprimidos de 400 mg de Skelaxin[®] bajo condiciones de dosificación en ayuno, también deberían mostrar un efecto significativo de los alimentos sobre la biodisponibilidad oral que debería ser bastante similar al de los comprimidos de 400 mg de Skelaxin[®] disponibles comercialmente.

De esta manera, sigue existiendo una necesidad ya arraigada de formulaciones biodisponibles mejoradas de fármacos esencialmente insolubles en agua y de procedimientos para la preparación de los mismos. Un objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden un fármaco esencialmente insoluble en agua, la metaxalona, y por lo menos un ingrediente inactivo, que demuestra tasas de disolución de fármaco mejoradas en comparación con el producto disponible comercialmente del mismo fármaco esencialmente insoluble en agua, por ejemplo Skelaxin[®]. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden un fármaco esencialmente insoluble en agua, la metaxalona, y por lo menos un ingrediente inactivo, que demuestra tasas de disolución de fármaco mejoradas y propiedades de biodisponibilidad realmente mejoradas en comparación con el producto disponible comercialmente del mismo fármaco esencialmente insoluble en agua, por ejemplo Skelaxin[®]. Además, otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden el fármaco esencialmente insoluble en agua y por lo menos un ingrediente inactivo, que demuestran propiedades de biodisponibilidad incrementadas al máximo bajo condiciones de ayuno y de no ayuno en comparación con las formulaciones preparadas convencionalmente o el producto disponible comercialmente del mismo fármaco esencialmente insoluble en agua. Finalmente, otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden el fármaco esencialmente insoluble en agua y por lo menos un ingrediente inactivo, que no sólo demuestran propiedades de biodisponibilidad incrementadas al máximo en comparación con las formulaciones preparadas convencionalmente o el producto disponible comercialmente del mismo fármaco esencialmente insoluble en agua, sino que también presentan un efecto nulo o no significativo de los alimentos sobre la biodisponibilidad oral del fármaco, es decir, muestran propiedades de biodisponibilidad similares al dosificarse en sujetos humanos sometidos a ayuno y no sometidos a ayuno, en contraste con las formulaciones convencionales o comerciales del fármaco.

Sumario de la invención

Las composiciones farmacéuticas preparadas según la presente invención comprenden metaxalona, tratada con diversas combinaciones de hidrocoloides y polímeros moderadamente solubles en agua o esencialmente insolubles en agua, naturales o sintéticas, con al utilización de varios líquidos volátiles y líquidos no volátiles, demostrando simultáneamente determinadas tasas de disolución de fármaco y biodisponibilidad oral deseables.

La presente invención proporciona una forma farmacéutica de dosificación sólida que comprende metaxalona, por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que comprende hidrocoloides y polímeros moderadamente solubles en agua o esencialmente insolubles en agua, naturales o sintéticos, y por lo menos un líquido no volátil, preparada mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

proporcionar una cantidad efectiva de metaxalona;

proporcionar por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que consiste en alginato sódico, alginato amónico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico, copolímeros de ácido metacrílico o combinaciones de los mismos,

mezclar en seco la cantidad efectiva de metaxalona y por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que consiste en alginato sódico, alginato amónico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico, copolímeros de ácido metacrílico o combinaciones de los mismos,

humectar la mezcla de metaxalona/polvos con por lo menos un líquido no volátil y por lo menos un líquido volátil para formar una mezcla,

granular la mezcla para formar un granulado,

secar y moler el granulado,

mezclar con por lo menos otro excipiente en polvo inactivo,

5 y comprimir formando comprimidos con el fin de producir la forma farmacéutica de dosificación sólida,

10 en la que por lo menos un líquido no volátil se selecciona de entre el grupo que consiste en propilenglicol, glicerina, polietilenglicoles líquidos, polietilenglicoles semisólidos, pharماسolve, polisorbatos líquidos, polisorbatos semisólidos, span líquidos, span semisólidos, cremophor líquidos, cremophor semisólidos, pluronics líquidos, pluronics semisólidos, myglyol líquidos, myglyol semisólidos, aceites no volátiles, vitamina E, lecitina o combinaciones de los mismos,

15 por lo menos un líquido volátil se selecciona de entre el grupo que consiste en metanol, etanol, acetona, agua o combinaciones de los mismos,

15 y en los que:

20 (i) 29% en peso o más de dicha metaxalona se disolvió aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y se agitó a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato USP de tipo II (de palas), o

25 (ii) 40% en peso o más de dicha metaxalona se disolvió aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de disolución estándar con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y se agitó a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato USP de tipo II (de palas), o

30 (iii) 30% en peso o más de dicha metaxalona se disolvió aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y se agitó a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato USP de tipo II (de palas).

35 La presente invención proporciona además un procedimiento de preparación de una forma farmacéutica de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones adjuntas, que comprende:

proporcionar una cantidad efectiva de metaxalona,

40 proporcionar por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que consiste en alginato sódico, alginato amónico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico, copolímeros de ácido metacrílico o combinaciones de los mismos,

45 mezclar en seco la cantidad efectiva de metaxalona y por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que consiste en alginato sódico, alginato amónico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico, copolímeros de ácido metacrílico o combinaciones de los mismos,

humectar la mezcla de metaxalona/polvos con por lo menos un líquido no volátil y por lo menos un líquido volátil para formar una mezcla,

50 granular la mezcla para formar un granulado,

secar y moler el granulado,

55 mezclar con por lo menos otro excipiente en polvo,

y comprimir para formar comprimidos, produciendo la forma farmacéutica de dosificación sólida,

60 en la que por lo menos un líquido no volátil se selecciona de entre el grupo que consiste en propilenglicol, glicerina, polietilenglicoles líquidos, polietilenglicoles semisólidos, pharماسolve, polisorbatos líquidos, polisorbatos semisólidos, span líquidos, span semisólidos, cremophor líquidos, Cremophor semisólidos, pluronics líquidos, pluronics semisólidos, varios myglyol líquidos, varios myglyol semisólidos, aceites no volátiles, vitamina E, lecitina o combinaciones de los mismos, y

65 por lo menos un líquido volátil se selecciona de entre el grupo que consiste en metanol, etanol, acetona, agua o combinaciones de los mismos.

La puesta en práctica de la presente invención utiliza, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales químicos y de síntesis y formulación de fármacos, la totalidad de los cuales se encuentra comprendida dentro de los conocimientos del experto en la materia. Dichas técnicas se explican extensamente en la literatura. Ver, por ejemplo, Remington. The Science and Practice of Pharmacy, de Alfonso R. Gennar, editor (19a edición, 2000).

5

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el resumen del análisis estadístico de la dosificación de metaxalona bajo condiciones de no ayuno en las formas del ejemplo nº 2, comprimidos de 400 mg de metaxalona (lote nº BB5800087) dosificado como producto de ensayo y los comprimidos comerciales de 400 mg de Skelaxin® (lote nº GS1109A) dosificadas como producto de referencia.

10

La figura 2 muestra el resumen del análisis estadístico de la dosificación de metaxalona bajo condiciones de ayuno en las formas del ejemplo nº 2, comprimidos de 400 mg de metaxalona (lote nº BB5800087) dosificado como producto de ensayo y comprimidos de 400 mg de Skelaxin® (lote nº GS1109A) dosificadas como el producto de referencia.

15

La figura 3 muestra la concentración plasmática media (ng/ml) entre el tiempo 0 horas y el tiempo 36 horas después de la dosificación de metaxalona bajo condiciones de ayuno en las formas del ejemplo nº 2, comprimidos de 400 mg de metaxalona (lote nº BB5800087) dosificado como producto de ensayo y comprimidos comerciales de 400 mg de Skelaxin® (lote nº GS1109A) dosificado como el producto de referencia.

20

La figura 4 muestra la concentración plasmática media (ng/ml) entre el tiempo 0 horas y el tiempo 36 horas, en una escala semilogarítmica, tras la dosificación de metaxalona bajo condiciones de ayuno en las formas del ejemplo nº 2, comprimidos de 400 mg de metaxalona (lote nº BB5800087) dosificado como producto de ensayo y comprimidos comerciales de 400 mg de Skelaxin® (lote nº GS1109A) dosificado como el producto de referencia.

25

La figura 5 muestra la concentración plasmática media (ng/ml) entre el tiempo 0 horas y el tiempo 36 horas después de la dosificación de metaxalona bajo condiciones de ayuno en las formas de las nuevas comprimidos de 400 mg de metaxalona de biodisponibilidad máxima del Ej. nº 4 (lote nº BB5800056) dosificadas como el producto de ensayo y los comprimidos comerciales de 400 mg de Skelaxin® (lote nº G5803A), dosificadas como el producto de referencia.

30

Descripción detallada de las formas de realización ilustrativas

La presente invención proporciona una forma farmacéutica de dosificación sólida que comprende metaxalona, por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que comprende hidrocoloides y polímeros naturales o sintéticos moderadamente solubles en agua o esencialmente insolubles en agua, y por lo menos un líquido no volátil,

35

preparada mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

40

proporcionar una cantidad efectiva de metaxalona,

45

proporcionar por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que consiste en alginato sódico, alginato amónico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico, copolímeros de ácido metacrílico o combinaciones de los mismos,

50

mezclar en seco la cantidad efectiva de metaxalona y por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que consiste en alginato sódico, alginato amónico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico, copolímeros de ácido metacrílico o combinaciones de los mismos,

55

humectar la mezcla de metaxalona/polvos con por lo menos un líquido no volátil y por lo menos un líquido volátil para formar una mezcla,

60

granular la mezcla para formar un granulado,

secar y moler el granulado,

65

mezclar con por lo menos otro excipiente en polvo inactivo,

y comprimir en comprimidos, produciendo la forma farmacéutica de dosificación sólida,

70

en la que por lo menos un líquido no volátil se selecciona de entre el grupo que consiste en propilenglicol, glicerina, polietilenglicoles líquidos, polietilenglicoles semisólidos, Pharmsolve, polisorbatos líquidos, polisorbatos semisólidos, span líquidos, span semisólidos, Cremophor líquidos, Cremophor semisólidos,

pluronicos líquidos, pluronicos semisólidos, varios myglyol líquidos, varios myglyol semisólidos, aceites no volátiles, vitamina E, lecitina o combinaciones de los mismos,

5 el líquido o líquidos volátiles se seleccionan de entre el grupo que consiste en metanol, etanol, acetona, agua o combinaciones de los mismos.

y en la que:

10 (i) 29% en peso o más de dicha metaxalona se disolvió aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y se agitó a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato USP de tipo II (de palas), o

15 (ii) 40% en peso o más de dicha metaxalona se disolvió aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de disolución estándar con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y se agitó a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato USP de tipo II (de palas), o

20 (iii) 30% en peso o más de dicha metaxalona se disolvió aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y se agitó a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato USP de tipo II (de palas).

25 La presente invención proporciona además un procedimiento de preparación de una forma farmacéutica de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones adjuntas, que comprende:

proporcionar una cantidad efectiva de metaxalona,

30 proporcionar por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que consiste en alginato sódico, alginato amónico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico, copolímeros de ácido metacrílico o combinaciones de los mismos,

35 mezclar en seco la cantidad efectiva de metaxalona y por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que consiste en alginato sódico, alginato amónico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico, copolímeros de ácido metacrílico o combinaciones de los mismos,

40 humectar la mezcla de metaxalona/polvos con por lo menos un líquido no volátil y por lo menos un líquido volátil para formar una mezcla,

granular la mezcla para formar un granulado,

secar y moler el granulado,

45 mezclar con por lo menos otro excipiente en polvo,

y comprimir en comprimidos, produciendo la forma farmacéutica de dosificación sólida,

50 en la que por lo menos un líquido no volátil se selecciona de entre el grupo que consiste en propilenglicol, glicerina, polietilenglicoles líquidos, polietilenglicoles semisólidos, Pharmasolve, polisorbatos líquidos, polisorbatos semisólidos, span líquidos, span semisólidos, Cremophor líquidos, Cremophor semisólidos, pluronicos líquidos, pluronicos semisólidos, varios myglyol líquidos, varios myglyol semisólidos, aceites no volátiles, vitamina E, lecitina o combinaciones de los mismos,

55 el líquido o líquidos volátiles se seleccionan de entre el grupo que consiste en metanol, etanol, acetona, agua o combinaciones de los mismos.

60 Globalmente, la presente invención se refiere a composiciones de metaxalona, que, en contraste con las formulaciones comerciales, por ejemplo los comprimidos de Skelaxin[®], demuestran una "tasa de disolución de fármaco" mejorada y/o una "biodisponibilidad oral" equivalente o superior a la de las formulaciones de comprimido disponibles comercialmente. Skelaxin[®] (dosis de 400 mg) fue aprobado por la FDA bajo NDA n° 13-217 previamente al 1 de enero de 1982. En 2002, se aprobaron las nuevas aplicaciones farmacológicas de suplementos NDA n° 13-217/S-044 (400 mg) y NDA n° 13-217/S-036 (800 mg), relacionadas con la administración de Skelaxin[®] con los alimentos.

65

La expresión "tasa de disolución de fármaco" se define en la presente memoria como la cantidad o porcentaje en peso de un fármaco esencialmente insoluble en agua, por ejemplo la metaxalona, disuelta en un periodo de tiempo dado, es decir, dentro de los primeros 30 minutos después de la disolución, a partir de una unidad de una forma de dosificación sólida, por ejemplo, a partir de un comprimido que contenga 400 mg de metaxalona sometida a un ensayo de disolución específico, que se caracteriza por un determinado volumen y tipo del medio líquido de disolución utilizado que se mantuvo a una determinada temperatura y se agitó a una velocidad dada y con un tipo dado de un determinado dispositivo de agitación. En los presentes estudios, se realizaron tres ensayos de disolución (es decir, ensayos A, B y C) para evaluar y comparar las propiedades de disolución de los productos evaluados. Dichos ensayos de disolución se describen en una sección posterior de la presente memoria.

La expresión "biodisponibilidad oral" se define en la presente memoria como la medida de la tasa y grado de absorción de fármaco en voluntarios humanos sanos expresada por C_{max} , que es la concentración máxima media de metaxalona en plasma obtenida durante cada estudio con sujetos humanos y ABC_{inf} es el área media bajo la curva de concentración plasmática de metaxalona frente al tiempo, obtenida tras la administración oral de una sola dosis de un producto farmacológico, por ejemplo comprimidos de 400 mg de metaxalona (Skelaxin[®] o comprimidos experimentales) en estudios clínicos cruzados de dos periodos bajo condiciones de ayuno y de no ayuno. Para el trabajo relacionado con la presente invención, se llevaron a cabo varios estudios cruzados de biodisponibilidad relativa de dos periodos utilizando diverso número de sujetos, entre 43 y 8 voluntarios masculinos sanos, con el fin de comparar la biodisponibilidad oral de los comprimidos de referencia de Skelaxin[®] con las de los comprimidos de ensayo experimentales de metaxalona. La metodología y análisis estadístico utilizados en cada uno de estos estudios de bioequivalencia se describen en detalle en una sección posterior de la presente memoria. Globalmente, en cada uno de los estudios de bioequivalencia realizados, se comparó un producto de ensayo dado (es decir, comprimidos experimentales de 400 mg de metaxalona) con el producto de referencia (es decir, comprimidos comerciales de 400 mg de Skelaxin[®]) mediante la utilización de tratamientos ANOVA para evaluar las medias geométricas y los límites superior e inferior de intervalos de confianza (IC) al 90% de los cocientes en porcentaje individuales de ensayo/referencia de ABC_{inf} y C_{max} basados en las concentraciones plasmáticas de fármaco no transformadas y transformadas con Ln obtenidas en diversos intervalos de tiempo tras la administración oral en cada sujeto de una sola dosis de un producto de ensayo o de referencia determinado.

Debe indicarse que, en el trabajo relacionado con la presente invención, una formulación experimental de comprimido de metaxalona dada se consideraba "bioequivalente" a los comprimidos de referencia de Skelaxin[®] de NDA nº 13-217 en el caso de que los cocientes en porcentaje de ensayo/referencia de ABC_{inf} y de C_{max} transformados con Ln, conjuntamente con los límites inferior y superior de IC correspondientes, se encontrasen comprendidos entre un límite inferior de 80% y un límite superior de 125%. Por otra parte, los productos experimentales de metaxalona que presentasen cocientes en porcentaje medios de ensayo/referencia de C_{max} , ABC_{0-t} y ABC_{inf} no transformados y transformados con Ln superiores a un límite superior de 125% se consideraron "más biodisponibles" que los comprimidos de referencia de Skelaxin[®] de NDA nº 13-217. Además, en el caso de que las formulaciones experimentales de comprimidos de metaxalona presentasen cocientes en porcentaje medios de ensayo/referencia de C_{max} , ABC_{0-t} y ABC_{inf} no transformados y transformados con Ln superiores a 150%, dichos productos se consideraron "significativamente más biodisponibles" que los comprimidos de referencia de Skelaxin[®] de NDA nº 13-217. Dichas formulaciones experimentales de comprimido de metaxalona "significativamente más biodisponibles" son únicas según la presente invención y también se hace referencia a ellas en la presente memoria como composiciones "de máxima biodisponibilidad". Finalmente, los cocientes en porcentaje medios de ensayo/referencia de ABC_{inf} y/o C_{max} transformados con Ln menores al límite inferior de IC de 80% llevaron a la conclusión de que dichos comprimidos de metaxalona sometidas a ensayo eran "menos biodisponibles" que los comprimidos de Skelaxin[®] de NDA nº 13-217.

Basándose en las formulaciones de comprimido de metaxalona desarrolladas en la presente invención, ahora se ha descubierto que pueden prepararse las composiciones farmacéuticas que contienen metaxalona tratadas con diversas combinaciones de hidrocoloides y polímeros naturales o sintéticos moderadamente solubles en agua o esencialmente insolubles en agua con diversos líquidos volátiles y no volátiles, que muestran una biodisponibilidad oral y/o tasas de disolución de fármaco significativamente mejoradas en comparación con los comprimidos comerciales de Skelaxin[®].

Tal como se especifica en las reivindicaciones, los hidrocoloides y polímeros que deben utilizarse en las formas de dosificación sólida de metaxalona según la presente invención se seleccionan de entre el grupo que consiste en alginato sódico, alginatos amónicos, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico, copolímeros de ácido metacrílico o combinaciones de los mismos.

Tal como se especifica en las reivindicaciones, los líquidos volátiles que deben utilizarse para preparar las formas de dosificación sólida de metaxalona según la presente invención se seleccionan de entre el grupo que consiste en metanol, etanol, acetona, agua o combinaciones de los mismos. Tal como se especifica en las reivindicaciones, los líquidos no volátiles que se utilizan en la preparación de las formas de dosificación sólidas de metaxalona según la presente invención se seleccionan de entre el grupo que consiste en polietilenglicoles líquidos o semisólidos, propilenglicol-glicerina, Pharnasolve, polisorbatos líquidos o semisólidos, Cremophors líquidos o semisólidos, span líquidos o semisólidos, myglyol líquidos o semisólidos, pluronics líquidos o semisólidos y otros aceites y líquidos

aceitosos, tales como aceite de pescado, aceite de oliva, aceite de ricino, vitamina E, lecitina o combinaciones de los mismos que pueden mejorar la solubilidad acuosa de la metaxalona y/o las propiedades humectantes del fármaco.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "líquido no volátil" se refiere a cualquier líquido que, al nivel de mar y bajo condiciones de presión estándares (es decir, presión atmosférica igual a 1 atm.) presenta un punto de ebullición superior al punto de ebullición del agua destilada, es decir, un punto de ebullición superior a 100°C. Por otra parte, la expresión líquido volátil se refiere a cualquier líquido que al nivel del mar y a una presión de 1 atm. presenta un punto de ebullición igual o inferior a 100°C. El experto en la materia apreciará que en el caso de que se utilice un líquido volátil para humectar una mezcla de polvos para potenciar un procedimiento de granulación, sería eliminado posteriormente de la mezcla de polvos granulados finales mediante secado. Sin embargo, ello no ocurre al incorporar líquidos no volátiles en la formulación. En este caso, el líquido no volátil no se evapora durante el secado y sigue dentro de la forma de dosificación final durante la vida del producto. Las composiciones farmacéuticas que contienen líquidos no volátiles se denominan sistemas liquisólidos y se describen en las patentes US nº 5.800.834, nº 5.968.550, nº 6.096.337 y nº 6.423.339.

15 Aparte de los ingredientes expuestos anteriormente, las composiciones de metaxalona según la presente invención contienen además, tal como se especifica en las reivindicaciones, diversos excipientes farmacéuticos inactivos. El experto en la materia apreciará que el término "excipiente" se utiliza coloquialmente para incluir adyuvantes farmacéuticos, tales como rellenos, diluyentes, ligantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, pigmentos, colorantes, agentes de recubrimiento, lubricantes y similares. Los "rellenos" y "diluyentes" son polvos utilizados para añadir volumen a las mezclas de fármaco/polvos con el fin de mejorar la distribución, la uniformidad, la estabilidad y el procesamiento del fármaco en el producto final. Los "ligantes" son agentes que mantienen aglutinados los componentes de la formulación. Los "desintegrantes" son agentes que incrementan la conversión de un material compacto en partículas primarias finas durante la disolución del producto final. Los "deslizantes" son aditivos que reducen la fracción entre las partículas e inducen buenas propiedades de flujo de la mezcla final de fármaco/polvos. Los "lubricantes" son aditivos utilizados para evitar la adhesión de la formulación de producto a la herramienta durante el procedimiento de formación de comprimidos. El experto ordinario en la materia apreciará que dichos materiales farmacéuticos deben ser consistentes con el espíritu global de la invención. De esta manera, pueden utilizarse materiales que no afecten adversamente al procesamiento indicado en la presente memoria y que no interfieran con la estabilidad de los productos resultantes.

35 Por lo tanto, las expresiones "excipiente", "excipiente en polvo" o "excipiente en polvo inactivo" tal como se utilizan en la presente memoria comprenden de manera no limitativa "hidrocoloides y polímeros" expuestos anteriormente como los "excipientes en polvo de alginato" (es decir, ácido alginico y sodio, alginatos amónico y cálcico), derivados celulósicos, copolímeros de ácido acrílico, polivinilpirrolidonas y otros hidrocoloides y polímeros naturales, semisintéticos o sintéticos; "excipientes en polvo celulósicos", tales como celulosa microcristalina, celulosa en polvo y amorfa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y otros derivados celulósidos y celulosas modificadas; "excipientes en polvo de almidón", tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico y otros derivados de almidón; "excipientes en polvo de base azúcar", tales como lactosa, sacarosa, maltosa, dextrosa, fructosa, ciclodextrinas, etc. y "otros adyuvantes en polvo", tales como fosfato dicálcico y tricálcico, dióxido de silicio amorfo, sílice pirógena, talco, croscarmelosa sódica, povidona, povidona reticulada, estearato de magnesio, ácido esteárico, monoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, ceras y otros polvos inertes, incluyendo agentes estabilizadores, colorantes y de recubrimiento, que resultan útiles para la formación de comprimidos o el encapsulado.

50 Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se refieren a un material que no resulta indeseable biológicamente o de otro modo, es decir, el material puede administrarse en un individuo sin provocar ningún efecto biológico no deseable o interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la formulación en la que se encuentra contenido.

55 Según la invención tal como se especifica en las reivindicaciones, el fármaco se mezcla en seco con determinados excipientes en polvo inactivos y farmacéuticamente aceptables. La mezcla de fármaco/polvos seguidamente se humecta y se granula con determinados líquidos volátiles farmacéuticamente aceptables en presencia de determinados líquidos no volátiles farmacéuticamente aceptables. A continuación, el granulado húmedo se seca, se muele y posteriormente se mezcla con otros excipientes en polvo, proporcionando la mezcla final de fármaco/polvos, que seguidamente se comprime formando comprimidos y produciendo la composición farmacéutica o forma de dosificación sólida final.

60 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "secado" se refiere a la eliminación sustancial del líquido de granulación volátil del granulado. El secado puede llevarse a cabo de varias maneras bien conocidas por el experto en la materia, que comprenden de manera no limitativa la utilización de hornos, secadores de lecho fluido y otros equipos similares. En una forma de realización preferida, el granulado se seca en un horno durante aproximadamente 8 horas a 50°C para eliminar sustancialmente el líquido volátil del granulado. En otra forma de realización preferida, el granulado se seca en un horno durante aproximadamente 10 horas a 50°C para eliminar sustancialmente el líquido volátil del granulado.

Los procedimientos de mezcla, granulación, secado, molienda, compresión, recubrimiento y preparación de las formulaciones sólidas farmacéuticas son bien conocidos por el experto en la materia. Ver, por ejemplo, Theory & Practice of Industrial Pharmacy, 3a edición, Liberman, Lachman y Kanig, editores (Philadelphia, Pennsylvania: Lea & Febiger).

En dicho trabajo, se prepararon varias formulaciones de comprimido de metaxalona y se sometieron a ensayo para sus tasa de disolución de fármaco utilizando tres ensayos de disolución diferentes expuestos posteriormente. Además, se sometieron a ensayo cuatro de los productos experimentales de metaxalona mediante la realización de estudios de biodisponibilidad relativa utilizando comprimidos de 400 mg de Skelaxin® disponibles comercialmente como el producto de referencia. Las propiedades de biodisponibilidad de dichos productos de ensayo de metaxalona se compararon con comprimidos de referencia de Skelaxin® utilizando diverso número de voluntarios masculinos sanos en estudios cruzados de dos periodos de dosis única bajo condiciones de dosificación en ayuno y no en ayuno tal como se expone posteriormente.

Formulaciones de ejemplo: las formulaciones experimentales de comprimido de metaxalona preparadas y sometidas a ensayo se presentan en la Tabla 1. En general, las formulaciones de metaxalona se prepararon mediante la mezcla en seco de metaxalona en polvo con ingredientes en polvo inactivos. A continuación, las mezclas de polvos resultantes se granularon en húmedo utilizando diversos líquidos volátiles en presencia o no de líquidos no volátiles. Tras secar y moler el granulado, se mezclaron otros excipientes en polvo con los polvos granulados, produciendo la mezcla de producto de metaxalona final, que se comprimó en comprimidos, conteniendo cada una 400 mg de metaxalona. Debe indicarse que al incorporar líquidos no volátiles en las formas de dosificación finales, tal como en las formulaciones experimentales de metaxalona ejemplo nº 4 y ejemplo nº 5 mostradas en la Tabla 1, posteriormente, se utilizaron técnicas y composiciones relacionadas con los principios de tecnología y sistemas de liquisólidos. Los sistemas de liquisólidos y métodos de producción de los mismos se comentan en las patentes US nº 5.800.834, nº 5.968.550, nº 6.096.337 y nº 6.423.339. Los ingredientes de las formulaciones experimentales de comprimidos de metaxalona preparadas en la presente memoria se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Ingredientes y otras características de las formulaciones experimentales preparadas de comprimido de metaxalona (Ej. nº 1 a nº 5)

FORMULACIONES EXPERIMENTALES DECOMPRESO DE METAXALONA					
Ingredientes de formulación (mg/ comprimido)	Ej. nº 1 (BB5800040)	Ej. nº 2 (BB5800087)	Ej. nº 3 (BB5800047)	Ej. nº 4 (BB5800056)	Ej. nº 5 (NB1190:48)
Metaxalona (no micronizada)	400	400	400	400	400
Carboximetilcelulosa sódica	10	-	15	39	15
Copolímero de ácido metacrílico	-	-	-	25	-
Alginato amónico	-	21,5	-	-	-
Alginato sódico	-	3	-	-	-
Polietilenglicol 400	-	-	-	2	-
Polisorbato 80	-	-	-	-	5
Celulosa microcristalina	65	30	66	33,5	66
Almidón pregelatinizado	13,5	35	5,5	-	5,5
Glicolato-almidón sódico	7	-	4	4	4
Estearato de magnesio	4	-	4	4	4
Ácido esteárico	-	4	-	-	-
Óxido de hierro rojo	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Alcohol desnaturalizado (líquido de granulación - no presente en el producto final)	-	(14)	(35)	(79)	(35)
Agua purificada (líquido de granulación - no presente en el producto final)	(130)	(130)	(155)	(15)	(155)
Peso de comprimido	500	494	495	508	500

Estudios de disolución: se utilizaron tres ensayos de disolución diferentes (ensayo A, B y C) basados en un aparato de disolución USP II modificado (método de palas) para evaluar los perfiles de disolución de fármaco de cada una de las formulaciones experimentales de comprimido de 400 mg de metaxalona (es decir, Ej. nº 5) preparadas en la presente memoria y lotes disponibles comercialmente de comprimidos de 400 mg de Skelaxin®. En el ensayo de disolución A, cada comprimido de 400 mg de metaxalona (Skelaxin® o comprimido experimental) se introdujo en un

recipiente de vidrio para picos con 1.000 ml de agua purificada que se mantuvo a temperatura ambiente (es decir, 25°C) y se agitó a una velocidad de las palas de 100 rpm. En el ensayo de disolución B, se introdujo cada comprimido de 400 mg de metaxalona en un recipiente de vidrio estándar con 1.000 ml de agua purificada que se mantuvo a 35°C y se agitó a una velocidad de las palas de 100 rpm. Finalmente, en el ensayo de disolución C, cada comprimido de 400 mg de metaxalona se introdujo en un recipiente de vidrio para picos con 500 ml de una solución al 0,1% p/v de laurilsulfato sódico (SLS) en agua, que se mantuvo a 37°C y se agitó a una velocidad de las palas de 50 rpm. Las tasas de disolución de fármaco tras 30 minutos de metaxalona (es decir, % del fármaco disuelto en los primeros 30 minutos de disolución) obtenidas de las cinco formulaciones experimentales de comprimido de metaxalona (Ej. nº 1 a nº 5) y los lotes comerciales de comprimidos de 400 mg de Skelaxin® utilizando los ensayos de disolución A, B y C se comparan en la Tabla 2.

Tabla 2: tasas de disolución de fármaco metaxalona (% de fármaco disuelto en los primeros 30 minutos) obtenidas de formulación experimentales de comprimido de metaxalona (Ej. nº 1 a nº 5) y de comprimidos comerciales de Skelaxin® utilizando 3 ensayos de disolución diferentes (es decir, los ensayos A, B y C).

Tasa de disolución de fármaco (% de fármaco disuelto en los primeros 30 minutos de disolución)	FORMULACIONES DE COMPRIMIDO DE METAXALONA					SKELAXIN® (Lotes com.) comprimidos de 400 mg
	Ej. nº 1 (BB5800040) comprimidos de 400 mg	Ej. nº 2 (BB5800087) comprimidos de 400 mg	Ej. nº 3 (BB5800047) comprimidos de 400 mg	Ej. nº 4 (BB5800056) comprimidos de 400 mg	Ej. nº 5 (NB1190:48) comprimidos de 400 mg	
Ensayo de disolución A Recipientes para picos - 1.000 ml de agua (35°C) - palas a 100 rpm	9%	29%	34%	39%	46%	13%
Ensayo de disolución B Recipientes estándares - 1.000 ml de agua (35°C - palas a 100 rpm	22%	40%	48%	52%	57%	28%
Ensayo de disolución C Recipientes para picos - 500 ml de SLS al 0,1% (37°C) - palas a 50 rpm	13%	30%	37%	42%	48%	27%

Estudios de biodisponibilidad: se llevaron a cabo cinco estudios de biodisponibilidad relativa (bioequivalencia) bajo condiciones de dosificación en ayuno (cuatro estudios) o no en ayuno (un estudio) utilizando cada una de las cuatro formulaciones experimentales de comprimidos de metaxalona, es decir, Ej. nº 1 a nº 4, fabricadas por Mutual Pharmaceutical Company, Inc., como producto de ensayo y comprimidos de 400 mg de Skelaxin® disponibles comercialmente fabricadas por Mallinckrodt, Inc. para Carrick Laboratories, Inc. (división de Élan Pharmaceuticals) como el producto de referencia. Concretamente, se sometieron a ensayo comprimidos de 400 mg de metaxalona (lote nº BB5800040) del Ej. nº 1 frente al lote nº GS639A de comprimidos de 400 mg de Skelaxin® bajo condiciones de dosificación en ayuno en 35 voluntarios masculinos sanos. Los comprimidos de 400 mg de metaxalona del Ej. nº 2 (lote nº BB5800087) se sometieron a ensayo frente al lote nº GS1109A de comprimidos de 400 mg de Skelaxin® bajo condiciones de ayuno y de no ayuno en 43 y 24 voluntarios masculinos sanos, respectivamente. Los comprimidos de 400 mg de metaxalona del Ej. nº 3 (lote nº BB5800047) se sometieron a ensayo frente al lote nº GS639A de comprimidos de 400 mg de Skelaxin® bajo condiciones de ayuno en 24 voluntarios masculinos sanos. Finalmente, los comprimidos de 400 mg de metaxalona del Ej. nº 4 (lote nº BB5800056) se sometieron a ensayo frente al lote nº GS803A de comprimidos de 400 mg de Skelaxin® bajo condiciones de dosificación en ayuno en 8 voluntarios masculinos sanos. En cada estudio, se utilizó un ensayo cruzado a dos vías aleatorizado para comparar la biodisponibilidad relativa (tasa y grado de absorción de fármaco) de los productos de ensayo (A) y de referencia (B). Los sujetos humanos participantes en cada estudio inicialmente se asignaron aleatoriamente a la secuencia AB o BA. Se administró una única dosis oral del producto de ensayo (A) y de referencia (B) en los voluntarios en dos ocasiones separadas en ayuno o, en un estudio con Ej. nº 2, condiciones no de ayuno, con un periodo de lavado de por lo menos 7 días entre dosis. Se controló la ingesta de alimentos y líquidos durante cada periodo de confinamiento.

Dependiendo del estudio biológico, se recogieron aproximadamente 18 a 23 muestras de sangre por cada sujeto en cada periodo en intervalos de tiempo programados previamente entre el tiempo 0 horas (obtenidas dentro de la hora anterior a la administración de dosis) y 36 o 48 horas para el análisis del contenido de fármaco. Las desviaciones leves respecto a algunos tiempos programados de recolección de muestras eran aceptables y, en este caso, se utilizaron los intervalos de tiempo reales en el análisis estadístico. Tras la determinación analítica de las concentraciones plasmáticas de metaxalona en cada muestra por parte del laboratorio de análisis de PRACS Institute, Ltd., los resultados fueron evaluados por la división de estadística del PRACS Institute, Ltd., con el fin de

calcular los parámetros farmacocinéticos utilizando WinNonlinTM, versión 3.1, software diseñado específicamente para el análisis de datos farmacocinéticos. Se utilizó WinNonlinTM modelo 200 para entradas extravasculares. Todos los demás cálculos se completaron utilizando el software SAS[®], versión 8.2, para Windows.

- 5 Se calcularon los parámetros farmacocinéticos siguientes a partir de los datos de concentración plasmática utilizando los tiempos reales de recolección de muestras:

ABC_{0-t}	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ng·h/ml) entre el tiempo cero y el tiempo de la última concentración cuantificable (t), calculada utilizando la regla trapezoidal lineal: $\sum_i (t_i - t_{i-1})(C_i + C_{i-1})/2, i=1 \text{ a } t,$ en la que C_i es la concentración plasmática en el tiempo t_i .
ABC_{inf}	Área bajo la curva de concentración plasmática entre el tiempo cero extrapolada a infinito (ng·h/ml), calculada como $ABC_{0-t} + (C_{ultimo}/K_{elim})$, en la que C_{ultimo} es la última concentración cuantificable y K_{elim} es la constante de tasa de eliminación terminal.
C_{max}	Concentración máxima o pico, obtenida visualmente (ng/ml).
T_{max}	Tiempo de la concentración máxima o pico, obtenida visualmente (h).
k_{elim}	Constante de tasa de eliminación terminal (l/h). Este valor se estimó mediante regresión lineal de la etapa terminal de la curva de concentración semilogarítmica frente al tiempo.
$t_{1/2}$	Vida media del producto (h), calculada como $\ln(2)/k_{elim}$.

- 10 Se calcularon las transformaciones mediante logaritmos naturales (ln) para C_{max} , ABC_{0-t} y ABC_{inf} . De esta manera, se calcularon las medias geométricas de las medias cuadráticas mínimas transformadas con Ln.

15 En cada estudio, se llevó a cabo un análisis de la varianza (ANOVA) de cada uno de los parámetros farmacocinéticos utilizando el software SAS[®]. El modelo ANOVA que contenía factores para la secuencia de productos, sujetos dentro de la secuencia, periodos y productos se utilizó para comparar los efectos entre los productos de ensayo y de referencia. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas al nivel de 5%. Se calculó un intervalo de confianza al 90% en torno al cociente del valor de ensayo medio y el valor de referencia medio, para todos los parámetros farmacocinéticos. La potencia de la ANOVA en la detección de una diferencia igual a 20% de la media de referencia también se calculó con el software SAS[®]. Los cálculos de potencia e intervalo de confianza utilizaron las medias cuadráticas mínimas (LSMEANS) y el error estándar de la estimación, ambos generados con el software SAS[®]. El cociente de las medias geométricas para los datos transformados con Ln y los intervalos de confianza al 90% correspondientes también se calcularon para ABC_{0-t} , ABC_{inf} y C_{max} . Debe indicarse que el límite inferior de cuantificación para la metaxalona era de 10,00 ng/ml. Para el análisis estadístico, los valores de muestra inferiores al límite inferior de cuantificación (ILC) se consideraron iguales a cero.

25 Los resultados de los cálculos no transformados y transformados con Ln de los parámetros farmacocinéticos críticos y los cocientes de ensayo/referencia en porcentaje correspondientes obtenidos de cada estudio se proporcionan en las Tablas 3 y 4, respectivamente, en las que puede observarse que los comprimidos de metaxalona de ensayo son "menos biodisponibles" (es decir, Ej. n° 1), "bioequivalentes" (es decir, Ej. n° 2, bajo condiciones de ayuno y de no ayuno), "más biodisponibles" (es decir, Ej. n° 3) o "significativamente más biodisponibles" (es decir, Ej. n° 4) que los comprimidos de 400 mg de referencia de Skelaxin[®]. Las tablas de resumen del análisis estadístico relacionadas con los estudios de bioequivalencia en ayuno y en no ayuno llevados a cabo con comprimidos de 400 mg de metaxalona del Ej. n° 2 (lote n° BB5800087) como producto de ensayo y comprimidos de 400 mg de Skelaxin[®] (lote n° GS1109A) como el producto de referencia se muestran en las figuras 1 y 2. Además, los perfiles de absorción (es decir, las curvas de las concentraciones plasmáticas medias de metaxalona obtenidas de todos los sujetos en cada intervalo de tiempo frente al tiempo) tras la administración oral de una única dosis de comprimidos experimentales de metaxalona del Ej. n° 2 (tanto el gráfico normal como el semilogarítmico) o del Ej. n° 4 (sólo el gráfico normal) dosificadas como los productos de ensayo frente a los comprimidos de referencia de Skelaxin[®] se comparan en las figuras 3, 4 y 5.

40 Tabla 3: comparación entre la biodisponibilidad oral de la metaxalona tal como se define por los valores de las medias cuadráticas mínimas no transformadas de parámetros farmacocinéticos críticos y los cocientes en porcentaje de ensayo/referencia medios no transformados de C_{max} , ABC_{inf} , ABC_{0-t} , T_{max} , k_{elim} y $t_{1/2}$ obtenidos de bioestudios clínicos de voluntarios humanos sanos en estudios cruzados de dos periodos que implicaban una administración oral de dosis única bajo condiciones de ayuno de cada una de las formulaciones experimentales de comprimido de metaxalona (Ej. n° 1 a n° 4) utilizadas como los comprimidos de 400 mg de producto de ensayo frente a las de 400 mg de Skelaxin[®] utilizadas como el producto de referencia. También se tabulan los valores proyectados que se esperaba obtener de un estudio de bioequivalencia similar que comparaba la quinta formulación experimental de comprimido (Ej. n° 5) frente a los comprimidos de 400 mg de referencia de Skelaxin[®].

ES 2 430 849 T3

FORMULACIONES DE COMPRIMIDO DE METAXALONA sometidas a ensayo frente a comprimidos de 400 mg de SKELAXIN					
<u>Datos no transformados:</u>	Ej. nº 1 (BB5800040)	Ej. nº 2 (BB5800087)	Ej. nº 3 (BB5800047)	Ej. nº 4 (BB5800056)	Ej. nº 5 (NB1190:48)
Medias cuadráticas mínimas no transformadas de parámetros PK críticos y medias de cocientes de ensayo/referencia de medias cuadráticas mínimas no transformadas y cocientes en porcentaje (ensayo/referencia de Skelaxin de C _{max} , ABC _{inf} y ABC _{0-t} y T _{max})	Menos biodisponible que Skelaxin	Bioequivalente a Skelaxin	Más biodisponible que Skelaxin	Significativamente más biodisponible que la referencia de Skelaxin <u>Producto</u> <u>liquisólido de</u> <u>biodisponibilidad</u> <u>máxima</u>	Se esperaba que fuese significativamente más biodisponible que la referencia de Skelaxin <u>Producto liquisólido</u> <u>de máxima</u> <u>biodisponibilidad</u>
C _{max} Medias (ensayo y ref.):	(en ng/ml)	(en ng/ml)	(en ng/ml)	(en ng/ml)	(en ng/ml)
C _{max} de producto de ensayo	518	710	1.976	3.022	3.109
C _{max} de referencia de Skelaxin	669	672	777	932	713
(N=número de sujetos-en ayuno)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	(Valores previstos)
Cociente C _{max} en % (en ayuno)	77,4%	105,6%	231,2%	324,3%	436,0%
(N=número de sujetos-en ayuno)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	(Valor previsto basado en datos de disolución del ensayo C)
(Límites inferior-superior de I.C. al 90%)	(61,8%-93,0%)	(94,9%-116,4%)	(206%-257%)	(281%-368%)	(en ng-h/ml)
ABC _{inf} Medias (Ensayo y Ref.):	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)
ABC _{inf} de producto de ensayo	4.569	4.990	8.223	11.130	12.664
ABC _{inf} de referencia de Skelaxin	5.215	5.633	5.956	6.260	5.616
(N=número de sujetos-en ayuno)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	(Valores previstos)
ABC _{inf} cociente en % (en ayuno)	87,6%	88,6%	138,1%	177,8%	255,5%
(N=número de sujetos)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	(valor previsto basado en datos de disolución del ensayo C)
(Límites inferior-superior de I.C. al 90%)	(79,4%-95,8%)	(82,6%-94,6%)	(124%-154%)	(161%-195%)	(en ng-h/ml)
ABC _{0-t} Medias (Ensayo y Ref.):	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)
ABC _{0-t} de producto de ensayo	4.365	4.728	8.138	11.064	12.590
ABC _{0-t} de referencia de Skelaxin	5.074	5.381	5.672	6.000	5.392
(N=número de sujetos-en ayuno)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	(valores previstos)
ABC _{0-t} cociente en % (en ayuno)	86,0%	87,9%	143,5%	184,4%	233,5%
(N=número de sujetos)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	(valor previsto basado en los datos de disolución del ensayo C)
(Límites inferior-superior de I.C. al 90%)	(77,9%-94,2%)	(81,7%-94,1%)	(129%-158%)	(167%-203%)	
t _{max} medias (Ensayo y Ref.)	(en horas)	(en horas)	(en horas)	(en horas)	
t _{max} de producto de ensayo	3,69	3,50	3,02	2,94	N/A
t _{max} de referencia de Skelaxin	3,43	4,07	3,40	3,94	

ES 2 430 849 T3

(N=número de sujetos-en ayuno)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	N/A
t _{max} cociente en % (en ayuno)	107,6%	86,1%	88,8%	74,5%	
(N=número de sujetos) (Límites inferior-superior I.C. al 90%)	(N=35) (91,8%-124%)	(N=43) (70,1%-102,8%)	(N=24) (76%-102%)	(N=8) (54%-95%)	N/A
k _{elim} Medias (Ensayo y Ref.)	(en h ⁻¹)	(en h ⁻¹)	(en h ⁻¹)	(en h ⁻¹)	
k _{elim} de producto de ensayo	0,1116	0,1178	0,3794	0,4413	N/A
k _{elim} de referencia de Skelaxin	0,1157	0,1324	0,1081	0,1103	
(N=número de sujetos-en ayuno)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	
k _{elim} cociente en % (en ayuno)	96,5%	89,0%	351,0%	398,2%	
(N=número de sujetos) (Límites inferior-superior I.C. al 90%)	(N=35) (84,6%-108%)	(N=43) (74,3%-103,6%)	(N=24) (296%-407%)	(N=8) (338%-458%)	N/A
t _{1/2} medias (Ensayo y Ref.):	(en horas)	(en horas)	(en horas)	(en horas)	
t _{1/2} de producto de ensayo	7,75	7,58	2,46	1,64	N/A
t _{1/2} de referencia de Skelaxin	6,66	6,13	7,66	6,75	
(N=número de sujetos-en ayuno)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	
t _{1/2} cociente en % (en ayuno)	116,4%	123,5%	32,1%	24,3%	
(N=número de sujetos) (Límites inferior-superior I.C. al 90%)	(N=35) (87,7%-145%)	(N=43) (107%-140%)	(N=24) (14%-51%)	(N=8) (5%-44%)	N/A

5 **Tabla 4:** comparación entre la biodisponibilidad oral de metaxalona definida como medias geométricas de medias cuadráticas mínimas transformadas con Ln de parámetros farmacocinéticos críticos y las medias geométricas transformadas con Ln de cocientes de ensayo/referencia en porcentaje de C_{max}, ABC_{inf} y ABC_{0-t} obtenidos de bioestudios clínicos con voluntarios humanos sanos en estudios cruzados de dos periodos que implicaban la administración oral de una dosis única bajo condiciones de ayuno y de no ayuno de cada una de las cuatro formulaciones experimentales de comprimido de metaxalona (Ej. nº 1 a nº 4) utilizadas como el producto de ensayo frente a comprimidos de 400 mg de Skelaxin[®] utilizadas como el producto de referencia. Los valores previstos que se esperaba obtener de un estudio de bioequivalencia similar que comparaba la quinta formulación experimental de comprimido (Ej. nº 5) frente a comprimidos de 400 mg de referencia de Skelaxin[®] también se tabulan.

FORMULACIONES DE COMPRIMIDO DE METAXALONA sometidas a ensayo frente a comprimidos de 400 mg de SKELAXIN

Datos transformados

con Ln

Medias geométricas de medias cuadráticas mínimas de parámetros farmacocinéticos críticos y cocientes de ensayo/referencia	Ej. nº 1 (BB5800040)	Ej. nº 2 (BB5800087)	Ej. nº 3 (BB5800047)	Ej. nº 4 (BB5800056)	Ej. nº 5 (NB1190:48)
Medias geométricas de medias cuadráticas mínimas transformadas con Ln Cociente en porcentaje (ensayo/Skelaxin) de C _{max} , ABC _{inf} y ABC _{0-t}	Menos biodisponible que Skelaxin	Bioequivalente a Skelaxin	Más biodisponible que Skelaxin	Significativamente e más biodisponible que la referencia de Skelaxin	Se esperaba que fuese significativamente más biodisponible que la referencia de Skelaxin
				<u>Producto</u> <u>liquisólido de</u> <u>biodisponibilidad</u> <u>máxima</u>	<u>Producto liquisólido</u> <u>de máxima</u> <u>biodisponibilidad</u>
C _{max} medias geométricas:	(en ng/ml)	(en ng/ml)	(en ng/ml)	(en ng/ml)	(en ng/ml)
C _{max} de producto de	425	647	1.669	2.936	3.141

ES 2 430 849 T3

ensayo					
C _{max} de referencia de Skelaxin	620	606	721	851	653
(N=número de sujetos -en ayuno)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	(Valores previstos)
Cociente de C _{max} en porcentaje (en ayuno)	68,5%	106,9%	231,6%	344,9%	480,9%
(N=número de sujetos)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	(Valor previsto basado en datos de disolución del ensayo C)
(Límites inferior-superior I.C. al 90%)	(55,5%-84,5%)	(95,8%-119,3%)	(202%-266%)	(263%-452%)	
ABC _{inf} medias geométricas:	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)
ABC _{inf} de producto de ensayo	4.196	4.518	7.518	10.942	12.508
ABC _{inf} de referencia de Skelaxin	4.939	5.107	5.453	5.920	5.188
(N=número de sujetos -en ayuno)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	(Valores previstos)
Cociente de ABC _{inf} en % (en ayuno)	85,0%	88,5%	137,9%	184,8%	241,1%
(N=número de sujetos)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	(Valor previsto basado en datos de disolución del ensayo C)
(Límites inferior-superior I.C. al 90%)	(77,2%-93,4%)	(83,5%-93,8%)	(124%-154%)	(157%-218%)	
ABC _{0-t} medias geométricas:	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)	(en ng-h/ml)
ABC _{0-t} de producto de ensayo	3.932	4.267	7.428	10.872	12.400
ABC _{0-t} de referencia de Skelaxin	4.784	4.875	5.162	5.661	4.966
(N=número de sujetos -en ayuno)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	
Cociente de ABC _{0-t} en % (en ayuno)	85,0%	88,5%	143,9%	192,0%	249,7%
(N=número de sujetos)	(N=35)	(N=43)	(N=24)	(N=8)	(Valor previsto basado en datos de disolución del ensayo C)
(Límites inferior-superior I.C. al 90%)	(77,2%-93,4%)	(83,5%-93,8%)	(129%-161%)	(16%-226%)	
Cociente de C _{max} en % (no en ayuno)		93,0%			
(N=número de sujetos)	N/A	(N=24)	N/A	N/A	N/A
(Límites inferior-superior I.C. al 90%)		(74,7%-115,8%)			
Cociente de ABC _{inf} en % (no en ayuno)		86,9%			
(N=número de sujetos)	N/A	(N=24)	N/A	N/A	N/A
(Límites inferior-superior I.C. al 90%)		(80,0%-94,4%)			
Cociente de ABC _{0-t} en % (no en ayuno)		90,1%			
(N=número de sujetos)	N/A	(N=24)	N/A	N/A	N/A
(Límites inferior-superior I.C. al 90%)		(82,1% - 98,9%)			

Comentario de los resultados: tal como se muestra en las Tablas 2 a 4, anteriormente, la formulación de comprimido de metaxalona del Ej. nº 1 (BB5800040) que demostró en los tres ensayos de disolución tasas de disolución de fármaco más lentas que los comprimidos de 400 mg de Skelaxin®, también se encontró que era "menos

biodisponible" que el producto de referencia Skelaxin[®] de NDA n° 13-217. Sin embargo, inesperadamente, tal como se muestra en las figuras 1 a 4 y en las Tablas 2 a 4, aunque la formulación de comprimido de metaxalona del Ej. n° 2 (BB5800087) mostraba tasas de disolución de fármaco significativamente más rápidas que los comprimidos de 400 mg de Skelaxin[®] de referencia en los ensayos de disolución A y B, se encontró que era "bioequivalente" a los comprimidos de Skelaxin[®] de NDA n° 13-217. Por lo tanto, resulta posible preparar comprimidos de metaxalona que puedan mostrar tasas de disolución de fármaco más altas que las de sus contrapartidas comerciales de Skelaxin[®], demostrando simultáneamente bajo condiciones tanto de ayuno como de no ayuno, propiedades de biodisponibilidad similares a las del producto de referencia Skelaxin[®] de NDA n° 13.217. Por otra parte, tal como se muestra en las Tablas 2 a 4, la formulación de comprimido de metaxalona del Ej. n° 3 (BB5800047), que no contiene un líquido no volátil, mostró tasas de disolución de fármaco más rápidas en los tres ensayos de disolución que los comprimidos de 400 mg de Skelaxin[®] de referencia y se encontró que se encontraba "más biodisponible" que el producto de referencia Skelaxin[®] de NDA n° 13.217.

Sin embargo, resulta más importante que la formulación líquida de comprimido de metaxalona del Ej. n° 4 (BB5800056), que contiene un líquido no volátil (es decir, polietilenglicol-400), no sólo mostró tasas de disolución de fármaco más rápidas en los tres ensayos de disolución que los comprimidos de metaxalona del Ej. n° 3 y que los comprimidos de referencia de 400 mg de Skelaxin[®], sino que también se encontraba significativamente más biodisponible que el producto de referencia Skelaxin[®] NDA n° 13-217. Además, los comprimidos líquidos de metaxalona del Ej. n° 5 (NB1190:48), que contenían cantidades más grandes de otro líquido no volátil (es decir, polisorbato-80), mostraron tasas de disolución de fármaco más rápidas que incluso la formulación líquida de comprimido de metaxalona del Ej. n° 4 de máxima biodisponibilidad. Las proyecciones y los modelos matemáticos basados en las tasas de disolución de fármaco obtenidas del ensayo de disolución C llevaron a la conclusión de que la metaxalona del Ej. n° 5 debería esperarse que mostrase cocientes en porcentaje de C_{max} y ABC_{inf} de ensayo/referencia que sería incluso mayores que los obtenidos de los comprimidos de metaxalona del Ej. n° 4 de máxima biodisponibilidad. Dichas propiedades de biodisponibilidad de máxima potenciación previstas del Ej. n° 5 en comparación con el producto de referencia de Skelaxin[®] de NDA n° 13-217 se incluyen en las Tablas 3 y 4.

En resumen, basándose en los resultados presentados en la presente memoria, resulta evidente que las formas de dosificación sólida farmacéuticamente aceptables de un fármaco esencialmente insoluble en agua, tal como metaxalona, pueden prepararse utilizando composiciones de ingredientes y métodos de fabricación expuestos en la presente memoria. Dichas composiciones muestran tasas de disolución de fármaco mejoradas en comparación con lotes comerciales del fármaco esencialmente insoluble en agua, tales como comprimidos de 400 mg de Skelaxin[®], siendo simultáneamente bioequivalentes, más biodisponibles, o significativamente más biodisponibles, que los productos de referencia preparados convencionalmente y/o disponibles comercialmente, tales como los comprimidos de Skelaxin[®] de NDA n° 13-217.

Tal como se muestra en la presente memoria, los productos de metaxalona significativamente más biodisponibles que los comprimidos de referencia de Skelaxin[®] de NDA n° 13-217 pueden prepararse para que contengan diversas cantidades de líquidos no volátiles utilizando la tecnología de líquidos. Basándose en los métodos, composiciones, resultados y proyecciones presentados en la presente memoria, resulta evidente que dichos comprimidos líquidos de metaxalona presentan la máxima biodisponibilidad, conduciendo de esta manera a nuevas formas de dosificación de metaxalona que, aunque contengan dosis más reducidas de metaxalona por unidad de dosis que los comprimidos de referencia de 400 mg de Skelaxin[®] de NDA n° 13-217 (por ejemplo comprimidos líquidos de 50 a 350 mg de metaxalona), todavía resultarían ser bioequivalentes a dichos comprimidos de 400 mg de Skelaxin[®] de NDA n° 13-217. Dichos productos líquidos de dosis baja de metaxalona de máxima biodisponibilidad representan productos únicos, nuevos y comercialmente deseables y se incorporan en la presente memoria como una de las formas de realización preferidas de la presente invención. Finalmente, también debería esperarse que los productos de metaxalona preparados según la presente invención y que demuestran propiedades de biodisponibilidad potenciadas al máximo bajo condiciones de ayuno en comparación con los comprimidos de Skelaxin[®], no presenten ningún efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad oral, es decir, deberían demostrar una biodisponibilidad oral similar en condiciones de ayuno y de no ayuno.

Tal como se utiliza en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias plurales, a menos que el contenido indique claramente lo contrario. De esta manera, por ejemplo, la referencia a "un excipiente" incluye una mezcla de dos o más excipientes.

En la presente memoria se describen formas farmacéuticas de dosificación sólida que comprenden una cantidad efectiva de metaxalona y por lo menos un excipiente en polvo inactivo, en donde dichas formas de dosificación presentan una tasa de disolución de fármaco mejorada en comparación con el producto de metaxalona de NDA n° 13-217. Preferentemente, la forma farmacéutica de dosificación sólida contiene por lo menos un líquido no volátil. Preferentemente, la forma farmacéutica de dosificación sólida es bioequivalente al producto de metaxalona de NDA n° 13-217 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno. Preferentemente, la forma farmacéutica de dosificación sólida se encuentra más biodisponible que el producto de metaxalona de NDA n° 13-217 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno. Preferentemente, la forma farmacéutica de dosificación sólida se encuentra significativamente más biodisponible que el producto de metaxalona de NDA n° 13-217 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno.

Se describen en la presente memoria formas farmacéuticas de dosificación sólida que comprenden metaxalona y por lo menos un excipiente en polvo inactivo y en donde: (i) se disuelve 13% en peso o más de dicha metaxalona aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y bajo agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (ii) 28% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de disolución estándar con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y bajo agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (iii) se disuelve 27% en peso o más de dicha metaxalona aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y bajo agitación a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II.

Preferentemente, la forma farmacéutica de dosificación sólida comprende: (i) 29% en peso o más de dicha metaxalona disuelta aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (ii) 40% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de disolución estándar con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (iii) 30% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de 0,1% en peso de laurilsulfato sódico por volumen de agua, mantenido a 37°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II.

Más preferentemente, la forma farmacéutica de dosificación sólida comprende: (i) 34% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (ii) 48% en peso o más de dicha metaxalano se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de disolución estándar con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (iii) 37% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II.

Todavía más preferentemente, la forma farmacéutica de dosificación sólida comprende: (i) 39% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y sometida a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (ii) 52% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de disolución estándar con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (iii) 42% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II.

La forma puede comprender: (i) 46% en peso o más de dicha metaxalona que se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (ii) 57% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de disolución estándar con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (iii) 48% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II.

La forma puede contener por lo menos un líquido no volátil. La forma de dosificación puede ser bioequivalente al producto de metaxalona de NDA n° 13-217 tras la administración oral en sujetos en ayuno o no en ayuno. La forma de dosificación puede encontrarse más biodisponible que el producto de metaxalona de NDA n° 13-217 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno. La forma de dosificación puede encontrarse

significativamente más biodisponible que el producto de metaxalona de NDA nº 13-217 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno.

5 En la presente memoria se describen formas farmacéuticas de dosificación sólida que comprenden metaxalona y por lo menos un excipiente en polvo inactivo, en donde dicha forma de dosificación es bioequivalente al producto de metaxalona de NDA nº 13-127 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno, y en donde: (i) más de 13% en peso y menos de 39% en peso de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (ii) más de 28% en peso y menos de 52% en peso de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de disolución estándar con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (iii) más de 27% en peso y menos de 42% en peso de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II.

20 La forma de dosificación puede contener por lo menos un líquido no volátil. La forma de dosificación puede encontrarse más biodisponible que el producto de metaxalona de NDA nº 13-217 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno. La forma de dosificación puede encontrarse significativamente más biodisponible que el producto de metaxalona de NDA nº 13-217 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno.

25 Se describen en la presente memoria formas farmacéuticas de dosificación sólidas que comprenden metaxalona, por lo menos un excipiente en polvo inactivo y por lo menos un solvente no volátil, en donde dicha forma de dosificación se encuentra más biodisponible que el producto de metaxalona de NDA nº 13-217 y en donde: (i) 39% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (ii) 52% en peso o más de dicha metaxalona se disuelven aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de disolución estándar con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II, o (iii) 42% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de introducir dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II.

40 La forma de dosificación puede encontrarse significativamente más biodisponible que el producto de metaxalona de NDA nº 13-217 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno. La forma de dosificación sólida puede contener por lo menos un líquido no volátil.

45 En la presente memoria se describen formas farmacéuticas de dosificación sólida que comprenden metaxalona y por lo menos un excipiente de polvos inactivo, en donde dicha forma de dosificación es bioequivalente al producto de metaxalona de NDA nº 13-217 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno y en donde dicha forma de dosificación contiene una cantidad más baja de metaxalona que la cantidad de fármaco contenido en cada unidad de los productos de metaxalona de NDA nº 13.217.

50 En la presente memoria se describen formas farmacéuticas de dosificación sólida que comprenden metaxalona y por lo menos un excipiente en polvo inactivo, en el que dicha forma de dosificación demuestra propiedades de biodisponibilidad oral similares al dosificarla en sujetos humanos en ayuno y no en ayuno.

55 Se describe un método de tratamiento de una afección musculoesquelética que comprende administrar una forma de dosificación sólida que comprende una cantidad efectiva de metaxalona y por lo menos un excipiente en polvo inactivo, en el que dicha forma de dosificación administrada muestra tasas de disolución de fármaco mejoradas en comparación con el producto de metaxalona de NDA nº 13.217.

60 Se describe un método de tratamiento de una afección musculoesquelética que comprende administrar una forma de dosificación sólida que comprende una cantidad efectiva de metaxalona, por lo menos un excipiente en polvo inactivo y por lo menos un líquido no volátil, en el que dicha forma de dosificación administrada muestra tasas de disolución de fármaco mejoradas en comparación con el producto de metaxalona de NDA nº 13.217.

65 El método puede comprender identificar un mamífero que sufre dicha afección musculoesquelética. El método puede comprender evaluar el grado de las molestias asociadas a dicha afección musculoesquelética en un mamífero. El método puede implicar que dicha evaluación se lleva a cabo antes de administrar dicha forma de dosificación. El método puede implicar que dicha evaluación se lleve a cabo después de administrar dicha forma de dosificación.

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica de dosificación sólida que comprende metaxalona, por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que comprende hidrocoloides y polímeros naturales o sintéticos moderadamente solubles en agua o esencialmente insolubles en agua, y por lo menos un líquido no volátil,
- 5 preparada mediante un procedimiento que comprende las etapas de:
- proporcionar una cantidad efectiva de metaxalona;
- 10 proporcionar por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que consiste en alginato sódico, alginato amónico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico, copolímeros de ácido metacrílico, o combinaciones de los mismos;
- 15 mezclar en seco la cantidad efectiva de metaxalona y dicho por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que consiste en alginato sódico, alginato amónico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico, copolímeros de ácido metacrílico, o combinaciones de los mismos;
- 20 humectar la mezcla de metaxalona/polvo con dicho por lo menos un líquido no volátil y por lo menos un líquido volátil para formar una mezcla;
- granular la mezcla para formar una granulación;
- 25 secar y moler la granulación;
- mezclar con por lo menos otro excipiente en polvo inactivo,
- y comprimir formando comprimidos con el fin de producir la forma farmacéutica de dosificación sólida;
- 30 en la que dicho por lo menos un líquido no volátil se selecciona de entre el grupo que consiste en propilenglicol, glicerina, polietilenglicoles líquidos, polietilenglicoles semisólidos, pharماسolve, polisorbatos líquidos, polisorbatos semisólidos, span líquidos, span semisólidos, cremophor líquidos, cremophor semisólidos, pluronics líquidos, pluronics semisólidos, myglyol líquidos, myglyol semisólidos, aceites no volátiles, vitamina E, lecitina o combinaciones de los mismos;
- 35 dicho por lo menos un líquido volátil se selecciona de entre el grupo que consiste en metanol, etanol, acetona, agua o combinaciones de los mismos;
- 40 y en la que:
- (i) 29% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de colocar dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones lleno con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II; o
- 45 (ii) 40% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de colocar dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de disolución estándar lleno con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II; o
- 50 (iii) 30% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de colocar dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II.
- 55
2. Forma farmacéutica de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que:
- (i) 34% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de colocar dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II; o
- 60 (ii) 48% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de colocar dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de disolución estándar con 1.000 ml de agua purificada,
- 65

mantenido a 35°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II; o

(iii) 37% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de colocar dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II.

3. Forma farmacéutica de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que:

(i) 39% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de colocar dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II; o

(ii) 52% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de colocar dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II; o

(iii) 42% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de colocar dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II.

4. Forma farmacéutica de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que:

(i) 46% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de colocar dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II; o

(ii) 57% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de colocar dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II; o

(iii) 48% en peso o más de dicha metaxalona se disuelve aproximadamente 30 minutos después de colocar dicha forma de dosificación en un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II.

5. Forma farmacéutica de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma de dosificación es bioequivalente a o se encuentra más biodisponible que el producto de metaxalona de NDA nº 13-217 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno.

6. Forma farmacéutica de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la forma de dosificación se encuentra más biodisponible que el producto de metaxalona de NDA nº 13-217 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno.

7. Forma farmacéutica de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma de dosificación muestra tasas de disolución de fármaco mejoradas en comparación con el producto de metaxalona de NDA nº 13-217, en la que las tasas de disolución se miden 30 minutos después de colocar la forma farmacéutica de dosificación sólida o el producto de metaxalona de NDA nº 13-271 en:

(i) un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y sometido a agitación a una velocidad de palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II; o

(ii) un recipiente de vidrio de disolución estándar con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II; o

(iii) un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II.

8. Forma farmacéutica de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la utilización en el tratamiento de una afección musculoesquelética.

9. Procedimiento de preparación de una forma farmacéutica de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas siguientes:

proporcionar una cantidad efectiva de metaxalona;

proporcionar por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que consiste en alginato sódico, alginato amónico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico, copolímeros de ácido metacrílico, o combinaciones de los mismos;

mezclar en seco la cantidad efectiva de metaxalona y dicho por lo menos un excipiente en polvo seleccionado de entre el grupo que consiste en alginato sódico, alginato amónico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, glicolato-almidón sódico, copolímeros de ácido metacrílico o combinaciones de los mismos;

humectar la mezcla de metaxalona/polvo con por lo menos un líquido no volátil y por lo menos un líquido volátil para formar una mezcla;

granular la mezcla para formar un granulado;

secar y moler el granulado;

mezclar con por lo menos otro excipiente en polvo;

y comprimir para formar comprimidos con el fin de producir la forma farmacéutica de dosificación sólida;

en el que dicho por lo menos un líquido no volátil se selecciona de entre el grupo que consiste en propilenglicol, glicerina, polietilenglicoles líquidos, polietilenglicoles semisólidos, pharماسolve, polisorbatos líquidos, polisorbatos semisólidos, span líquidos, span semisólidos, cremophor líquidos, cremophor semisólidos, pluronics líquidos, pluronics semisólidos, myglyol líquidos, myglyol semisólidos, aceites no volátiles, vitamina E, lecitina o combinaciones de los mismos; y

dicho por lo menos un líquido volátil se selecciona de entre el grupo que consiste en metanol, etanol, acetona, agua o combinaciones de los mismos.

10. Procedimiento de preparación de una forma farmacéutica de dosificación sólida para el tratamiento de una afección musculoesquelética según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha forma de dosificación es bioequivalente a o se encuentra más biodisponible que el producto de metaxalona de NDA nº 13-217 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno.

11. Procedimiento de preparación de una forma farmacéutica de dosificación sólida para el tratamiento de una afección musculoesquelética según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha forma de dosificación se encuentra más biodisponible que el producto de metaxalona de NDA nº 13-217 tras la administración oral en sujetos humanos en ayuno o no en ayuno.

12. Procedimiento de preparación de una forma farmacéutica de dosificación sólida para el tratamiento de una afección musculoesquelética según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha forma de dosificación demuestra tasas mejoradas de disolución de fármaco en comparación con el producto de metaxalona de NDA nº 13.217, en el que las tasas de disolución se miden 30 minutos después de colocar la forma farmacéutica de dosificación sólida o el producto de metaxalona de NDA nº 13-217 en:

(i) un recipiente de vidrio de pico para disoluciones con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 25°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II; o

(ii) un recipiente de vidrio de disolución estándar lleno con 1.000 ml de agua purificada, mantenido a 35°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 100 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II; o

(iii) un recipiente de vidrio de pico para disoluciones lleno con 500 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,1% en peso por volumen de agua, mantenido a 37°C y sometido a agitación a una velocidad de las palas de 50 rpm utilizando un aparato (de palas) USP de tipo II.

ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE COMPRIMIDOS DE 400 MG DE METAXALONA BAJO CONDICIONES DE NO AYUNO

Datos transformados con Ln										
Variable farmacocinética	Medias cuadráticas mínimas		Media geométrica	Intervalo de confianza al 90%		Valores de P de los efectos del producto	Potencia de la ANOVA	CV en % de la ANOVA		
	Ensayo	Referencia		Ensayo	Referencia					
C_{max}	6.817	6.890	912.99	981.95	92.98	0.5744	0.3863	46.51%		
AUC_{0-1}	8.608	8.712	5475.82	6077.07	90.11	0.0668	0.9764	18.88%		
$AUC_{0-\infty}$	8.641	8.782	5659.68	6515.93	86.86	0.0079	0.9930	16.83%		

Datos no transformados										
Variable farmacocinética	Medias cuadráticas mínimas		Intervalo de confianza al 90%	Valores de P de los efectos del producto	Potencia de la ANOVA					
	Ensayo	Referencia								
C_{max}	1049.52	1228.82	85.41	0.2077	0.3982					
AUC_{0-1}	6018.48	6724.43	89.50	0.0921	0.8935					
$AUC_{0-\infty}$	6225.74	7125.24	87.38	0.0280	0.9453					
T_{max}	6.65	7.98	83.33	0.3656	0.1855					
k_{el}	0.1773	0.2251	78.78	0.1005	0.3394					
$T_{1/2}$	4.72	4.92	95.98	0.8348	0.1713					

FIGURA 1

ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE COMPRIMIDOS DE 400 MG DE METAXALONA BAJO CONDICIONES DE AYUNO

Datos transformados con Ln									
Variable farmacocinética	Medias cuadráticas		Media geométrica	Intervalo de confianza al 90%		Valores de P de los efectos del producto	Potencia de CV en % de la ANOVA		Potencia de CV en % de la ANOVA
	Ensayo	Referencia		Ensayo	Referencia		Cociente en %	(Limite inferior, Limite superior)	
C _{max}	6.473	6.406	647.37	605.54	106.91	0.3122	0.9157	0.9157	30.97%
AUC ₀₋₄	8.359	8.492	4266.73	4875.73	87.51	0.0004	1.0000	1.0000	16.01%
AUC _{0-t}	8.416	8.538	4518.25	5107.39	88.47	0.0009	1.0000	1.0000	16.05%

Datos no transformados									
Variable farmacocinética	Medias cuadráticas mínimas		Intervalo de confianza al 90%		Valores de P de los efectos del producto		Potencia de CV en % de la ANOVA		Potencia de CV en % de la ANOVA
	Ensayo	Referencia	Ensayo	Referencia	Cociente en %	(Limite inferior, Limite superior)	la ANOVA	la ANOVA	
C _{max}	709.73	671.93	105.63	(94.85, 116.41)	0.3849	0.8618	0.3849	0.8618	0.5381
AUC ₀₋₄	4727.87	5381.28	87.86	(81.68, 94.04)	0.0020	0.9996	0.0020	0.9996	0.6124
AUC _{0-t}	4989.63	5651.53	88.60	(82.61, 94.59)	0.0026	0.9998	0.0026	0.9998	0.4929

Variable farmacocinética	Medias cuadráticas mínimas		Intervalo de confianza al 90%		Valores de P de los efectos del producto		Potencia de CV en % de la ANOVA		Potencia de CV en % de la ANOVA
	Ensayo	Referencia	Ensayo	Referencia	Cociente en %	(Limite inferior, Limite superior)	la ANOVA	la ANOVA	
T _{max}	3.50	4.07	86.09	(70.1, 102.08)	0.1507	0.5381	0.1507	0.5381	0.5381
k _{el}	0.1178	0.1324	88.96	(74.32, 103.6)	0.2115	0.6124	0.2115	0.6124	0.6124
t _{1/2}	7.58	6.13	121.51	(106.58, 140.43)	0.0244	0.4929	0.0244	0.4929	0.4929

FIGURA 2

Concentración plasmática media (0-36 horas) bajo condiciones de ayuno
N=43

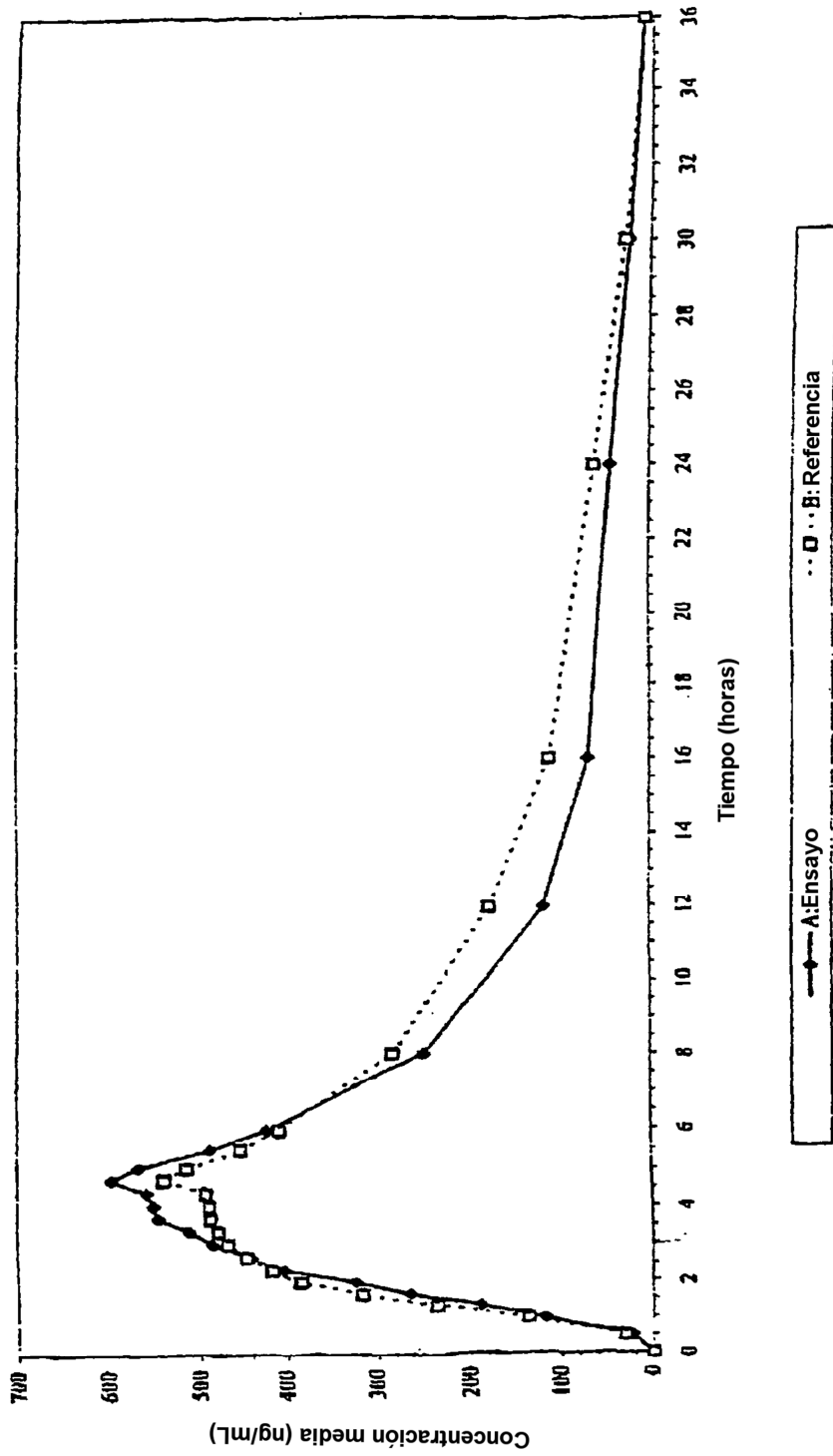


FIGURA 3

Concentración plasmática media (0-36 horas) bajo condiciones de ayuno
Escala semilogarítmica
N=3

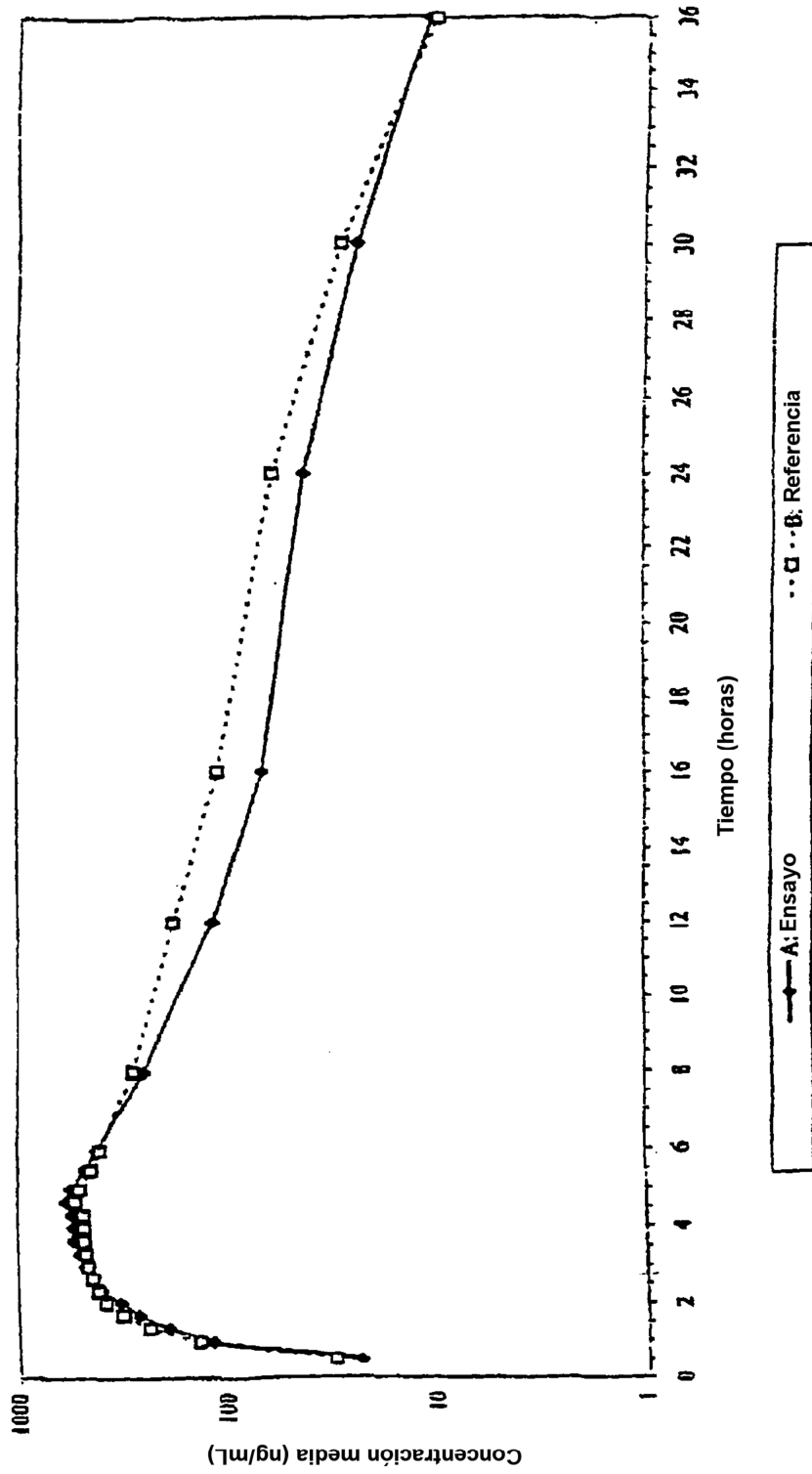


FIGURA 4

Concentración plasmática media de metaxalona:
 obtenida tras la administración oral de dosis única en voluntarios masculinos
 sanos en ayuno (N=8) de tabletas de ensayo de 400 mg de metaxalona y
 tabletas de referencia

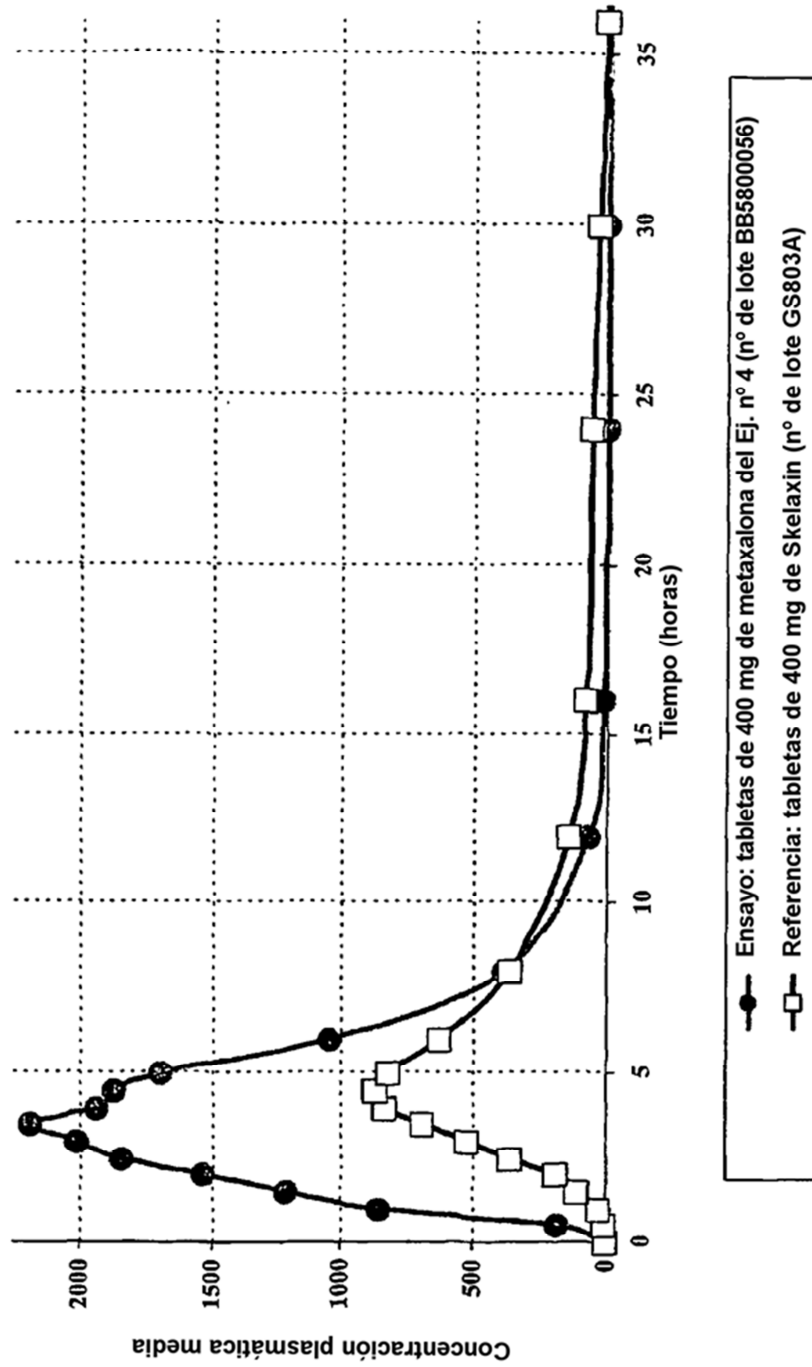


FIGURA 5