

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 485**

51 Int. Cl.:

A01N 43/62 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2009 PCT/US2009/047807**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO09155426**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2009 E 09767735 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2303020**

54 Título: **Preparación de formas de dosificación de relajante del músculo esquelético de liberación controlada**

30 Prioridad:
20.06.2008 US 74464 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

73 Titular/es:
**ADARE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1200 Lenox Drive, Suite 100
Lawrenceville, NJ 08648, US**

72 Inventor/es:
**VENKATESH, GOPI;
CLEVINGER, JAMES, M. y
GRINSTEAD, TIMOTHY**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 625 485 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

Preparación de formas de dosificación de relajante del músculo esquelético de liberación controlada

5 **Antecedentes de la invención**

10 Un objetivo principal de desarrollar y comercializar formas de dosificación de liberación controlada para indicaciones tales como enfermedades cardiovasculares, dolor crónico, alivio del espasmo muscular y síntomas asociados especialmente en las personas de edad avanzada es suministrar el fármaco con el fin de mantener el fármaco en concentraciones terapéuticamente eficaces durante un periodo de tiempo prolongado, aumentando de ese modo el cumplimiento del paciente y la eficacia terapéutica, reduciendo de este modo tanto el coste del tratamiento como los efectos secundarios.

15 Muchos agentes terapéuticos son más eficaces cuando se facilitan a una tasa constante en o cerca del sitio de absorción. La absorción de agentes terapéuticos disponibles de este modo por lo general da como resultado concentraciones en plasma deseadas que conducen a la máxima eficacia y mínimos efectos secundarios tóxicos. Se ha dedicado mucho esfuerzo a desarrollar sistemas de administración de fármacos a base de comprimido de matriz y a base de cápsulas de múltiples partículas para aplicaciones orales.

20 El documento de Patente de Estados Unidos N.º 4.839.177 de Colombo, *et al.*, cedido a Jagotec AG, se refiere ampliamente a la liberación controlada de sustancias activas incluyendo medicamentos y cualquier tipo de sustancia que se va a liberar a una tasa controlada en un fluido acuoso. La patente se refiere a un sistema para la liberación de tasa controlada de sustancias activas que consiste en un núcleo de depósito que comprende una sustancia activa y al menos uno de (a) un material polimérico que tiene un alto grado de hinchamiento al contacto con agua y un material polimérico gelificable o (b) un único material polimérico que tiene propiedades de hinchamiento y gelificación, y una plataforma de soporte aplicada al núcleo de depósito, en el que la plataforma de soporte consiste en un material polimérico insoluble en agua.

30 Los documentos de Patente de Estados Unidos N.º 4.851.228 y N.º 4.968.507, ambos de Zentner *et al.*, cedidos a Merck & Company, se refieren a una bomba osmótica de múltiples partículas para la liberación controlada de un agente farmacéuticamente activo, con cada elemento de la bomba osmótica consistiendo esencialmente en un núcleo que contiene un principio activo y una pared insoluble en agua que controla la tasa que comprende un polímero semipermeable y al menos un aditivo que forma poros insensible al pH disperso a lo largo de la pared. El documento de Patente de Estados Unidos N.º 4.590.062 de Jang cedido a Tech Trade Corporation y el documento de Patente de Estados Unidos N.º 4.882.167 de Jang, se dirigen a un producto comprimido que contiene un principio activo producido por mezcla en seco con una combinación de matriz de un polímero hidrófobo (por ejemplo, etilcelulosa) y una cera, ácido graso, lípido neutro o combinación de los mismos.

40 El documento de Patente de Estados Unidos N.º 4.996.047 de Kelleher, cedido a Richardson-Vicks, se refiere a una composición farmacéutica oral en forma de dosificación unitaria de partículas de resina de intercambio iónico que tienen un fármaco farmacológicamente activo unido a las mismas, en la que las partículas complejas de fármaco-resina se han revestido con una barrera de difusión impermeable al agua para proporcionar una liberación controlada del fármaco activo. El documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.120.548 de McClelland *et al.*, cedido a Merck & Company, se refiere a un dispositivo de administración de fármaco de liberación controlada que comprende una composición de un polímero que se hincha después de su exposición a un entorno acuoso, una pluralidad de moduladores de hinchamiento de liberación controlada, al menos un principio activo y cualquiera de un revestimiento de polímero insoluble en agua que rodea la composición o una pared microporosa que rodea la composición. El documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.350.584 de McClelland *et al.*, cedido a Merck & Company, se refiere a un proceso para la producción de multipartículas sin celulosa microcristalina que comprenden un medicamento y una resina cargada. Las perlas esferonizadas resultantes se pueden usar en ciertas formas de dosificación de liberación controlada.

50 El documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.366.738 de Rork *et al.*, cedido a Merck & Company, se refiere a un dispositivo de administración del fármaco para la liberación controlada de un principio activo. El dispositivo de administración de fármaco incluye un núcleo comprimido con un principio activo y un polímero que forma partículas microscópicas gelatinosas tras la hidratación y un revestimiento polimérico impermeable al agua, insoluble en agua, que comprende un polímero y agente plastificante que rodea y se adhiere al núcleo.

60 El documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.582.838 to Rork *et al.*, cedido a Merck & Company, está relacionado con un dispositivo de administración del fármaco para la liberación controlada de un agente beneficioso. El dispositivo de administración de fármaco incluye un núcleo comprimido que tiene al menos dos capas: al menos una capa es una mezcla de un agente beneficioso y un polímero que forma perlas de gel de polímero microscópicas tras la hidratación y al menos una capa externa comprende un polímero que forma perlas de gel de polímero microscópico tras la hidratación. Al núcleo se le aplica un revestimiento impermeable al agua, insoluble en agua, y el revestimiento tiene aberturas que exponen aproximadamente entre un 5-75 % de la superficie del núcleo.

65

El documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.874.418 de Stella *et al.*, cedido a Cydex, se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo y una mezcla de sulfoalquil éter-ciclodextrina y un agente terapéutico en la que una porción principal del agente terapéutico no forma complejo con el derivado de sulfoalquil éter-ciclodextrina. También se describen formulaciones de liberación retardada, sostenida o controlada, en las que el núcleo farmacéutico está revestido con un revestimiento de película que comprende un agente formador de película y un agente formador de poros. El documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.882.682 de Rork *et al.*, cedido a Merck & Company, se refiere a un proceso de administración de fármaco que incluye las etapas de preparación de una mezcla uniforme de un polímero que forma partículas microscópicas gelatinosas tras la hidratación, el agente beneficioso y otros excipientes usados en la preparación del núcleo; compresión de la mezcla en núcleos; revestimiento de todo el núcleo con un revestimiento polimérico impermeable al agua, insoluble en agua, que incluye un polímero y un agente plastificante; y la formación de aberturas a través del revestimiento.

El documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.952.451 de Zhao, cedido a Guilford Pharmaceuticals se refiere a un proceso para preparar composiciones de poli(fosfoéster) de alto peso molecular que comprenden una sustancia biológicamente activa y un poli(fosfoéster) y las composiciones de alto peso molecular producidas de ese modo. Los polímeros producidos de ese modo son útiles en sistemas de administración de fármaco de liberación prolongada. El documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.004.582 de Faour *et al.*, cedido a Laboratorios Phoenix U.S.A., se refiere a un dispositivo osmótico de múltiples capas que comprende un núcleo comprimido que incluye un primer principio activo y un agente osmótico, una membrana semipermeable que rodea al núcleo y que tiene un pasaje preformado en la misma, en el que la membrana es permeable a un fluido en el entorno de uso y sustancialmente impermeable al primer principio activo. La membrana semipermeable consiste preferentemente en acetato de celulosa y poli(etilenglicol). El revestimiento externo puede incluir poli(vinilpirrolidona) y poli(etilenglicol) y puede además incluir materiales tales como HPMC, etilcelulosa, hidroxil etilcelulosa, CMC, copolímero de éster de metacrilato de dimetilaminoetilo-ácido metacrílico, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, y combinaciones de los mismos.

El documento WO 99/18937 de Kleinbart *et al.*, (Merck & Company), se refiere a una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de ciclobenzaprina y fosfato cálcico dibásico hidratado, en la que el comprimido libera la mayor parte del componente activo en una hora. El documento WO 99/30671 de Ron E.S., se refiere a un vehículo de administración oral que incluye una partícula discreta que comprende un componente farmacéuticamente activo y excipientes, en el que el vehículo se formula para proporcionar administración controlada del componente farmacéuticamente activo. El vehículo puede contener adicionalmente un revestimiento para proporcionar la administración sostenida del fármaco a la partícula. El documento WO 98/53802 de Faour *et al.*, (Laboratorios Phoenix USA), se refiere a un dispositivo osmótico de múltiples capas que es capaz de administrar un primer principio activo en una lámina exterior a un entorno de uso y un segundo principio activo en el núcleo a otro entorno de uso. Un revestimiento de polímero erosionable entre una membrana semipermeable interna y un segundo revestimiento externo que contiene principio activo comprende copolímero poli(vinilpirrolidona)-acetato de vinilo. El principio activo en el núcleo se suministra a través de un poro que contiene un tapón erosionable.

El documento WO 98/18610 de Van Lengerich, se refiere a partículas que contienen un principio activo, que proporcionan liberación controlada del principio activo sin destrucción sustancial del material de la matriz. Un componente que controla la tasa de liberación se incorpora en una matriz para controlar la tasa de liberación del material encapsulante de las partículas. Un componente hidrófobo o un componente de alta capacidad de unión al agua se pueden usar para prolongar el tiempo de liberación. Las propiedades de liberación también se pueden controlar revistiendo previamente el agente encapsulante y/o revistiendo las partículas con un componente formador de película. El documento WO 98/06439 de Oedemoed, (Osteotech), se refiere a una composición que comprende un agente biológicamente activo encapsulado en una matriz que comprende un copolímero de éster de poliéter, tal como copolímero de tereftalato de polietilenglicol/tereftalato de polibutileno. El copolímero de éster de poliéter protege al principio activo de la degradación y de ese modo facilita la administración del fármaco.

El documento US 2005/0106247 desvela un método para preparar una preparación oral de una vez al día que comprende ciclobenzaprina como relajante del músculo esquelético.

El clorhidrato de ciclobenzaprina, un relajante del músculo esquelético, es un fármaco de acción central que reduce o elimina la actividad excesiva del músculo tónico en hipertónico en oposición a los trastornos hiperfásicos. El Flexeril® es una composición de ciclobenzaprina de liberación inmediata en forma de comprimido revestido. Los comprimidos de Flexeril® se preparan mezclando y comprimiendo la ciclobenzaprina y excipientes (lactosa, almidón, estearato de magnesio, y agentes colorantes), revistiendo a continuación el comprimido resultante con una solución de polímero (hidroxipropilcelulosa/hidroxipropilmetilcelulosa) farmacéuticamente aceptable, soluble en agua. Los comprimidos de Flexeril® están disponibles en dosificaciones de 5 mg o 10 mg, y por lo general se administran tres veces al día para producir el efecto terapéutico deseado. Los comprimidos de Flexeril® de IR (liberación inmediata) que contienen 10 mg de ciclobenzaprina HCl se administran tres veces al día para aliviar el espasmo del músculo esquelético de origen local sin interferir con la función muscular. La administración oral tres veces al día es un problema para el cumplimiento del paciente, especialmente con las personas de edad avanzada. Por lo tanto, existe una necesidad de un relajante del músculo esquelético de liberación modificada adecuado para una única administración diaria, en particular en formas de dosificación de 15 mg y 30 mg, para minimizar sustancialmente la

variabilidad intersubjetiva y para mejorar la calidad de vida, especialmente en la población de edad avanzada.

Además, es importante tener un proceso de fabricación que produzca de manera reproducible y coherente formas de dosificación farmacéuticas que proporcionen propiedades farmacocinéticas especificadas y que funcionen bajo condiciones reales de transporte y almacenamiento. Un proceso que fracasa en la administración del producto de manera coherente que satisface las especificaciones aprobadas no es práctico para fines comerciales. Los productos fuera de especificación se deben descartar porque no se garantiza que proporcionen los requisitos de farmacocinética y estabilidad aprobados por las agencias reguladoras. Los procesos de fabricación por lo general implican numerosas etapas, una cualquiera de las cuales podría afectar a las propiedades de rendimiento farmacocinético del producto resultante.

Sumario de la invención

La invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende:

- a) revestir partículas inertes con una composición que forma una capa de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un disolvente farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas de IR;
- b) revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER; en el que el revestimiento de las perlas de IR con un revestimiento de ER comprende la agitación de una mezcla de un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, agente plastificante, y disolvente farmacéuticamente aceptable durante al menos 1 hora después de añadir el agente plastificante al polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable y disolvente farmacéuticamente aceptable; y c) curar las perlas de ER a 60 °C durante 4-12 horas en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende: a) preparar perlas de liberación inmediata (IR) que comprenden ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; y b) revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER. En otra realización, el método comprende adicionalmente revestir las perlas de IR de la etapa a) con una composición de revestimiento de sellado que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable antes de dicha etapa b) de revestimiento de ER.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende: a) revestir partículas inertes con una composición revestida con capas de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un disolvente farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas con capa de fármaco; y b) revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER. En otra realización, el método comprende adicionalmente revestir las perlas de IR de la etapa a) con una composición de revestimiento de sellado que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable antes de dicha etapa b) de revestimiento de ER.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende: a) revestir partículas inertes con una composición revestida con capas de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un disolvente farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas con capa de fármaco; b) revestir las perlas con capa de fármaco con una composición de revestimiento de sellado que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas de IR; y c) revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende: a) revestir partículas inertes con una composición revestida con capas de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un disolvente farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas con capa de fármaco; b) revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER; y c) curar las perlas de ER a 60 °C durante 4-12 horas en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende: revestir partículas inertes de aproximadamente 20-25 mesh con una composición que forma una capa

de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un disolvente orgánico acuoso; secar las partículas inertes revestidas, formando de ese modo perlas con capa de fármaco; revestir las perlas con capa de fármaco con una composición de revestimiento de sellado que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y agua; secar las perlas revestidas con capa de fármaco, formando de ese modo perlas de IR; y revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER. En otra realización, el presente método se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende revestir partículas de inertes de aproximadamente 20-25 mesh con una composición de aproximadamente un 25 % en peso de contenido de sólidos que forma una capa de fármaco que comprende ciclobenzaprina o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y/o ésteres de la misma, y un disolvente orgánico acuoso; secar las partículas inertes revestidas, formando de ese modo perlas con capa de fármaco; revestir las perlas con capa de fármaco con una composición de revestimiento de sellado de aproximadamente un 8-10 % en peso de contenido de sólidos que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y agua; secar las perlas revestidas con capa de fármaco, formando de ese modo perlas de IR (por ejemplo, carga de fármaco: 25 % en p/p); revestir las perlas de IR con aproximadamente un 6 % en peso de contenido de sólidos de una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable y un agente plastificante opcional; secar las perlas de IR revestidas en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER; y curar las perlas de ER tamizadas a 60 °C durante 4 horas, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C.

Breve descripción de las figuras

La invención se describirá con detalle adicional con referencia a las Figuras adjuntas en las que:

- 25 FIG. 1 muestra el perfil de liberación diana propuesto para cápsulas de clorhidrato de ciclobenzaprina de MR (liberación modificada).
 FIG. 2 muestra el nivel en plasma simulado el Día 1 después de la dosificación de 1x10 mg de Flexeril® administrado 3 veces al día y 1x30 mg de capsular de ciclobenzaprina HCl de MR administrará una vez al día.
 30 FIG. 3 muestra un diagrama de flujo de un proceso de producción de cápsula de ciclobenzaprina HCl de MR.
 FIG. 4 muestra los perfiles de concentración en plasma - tiempo de cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de liberación modificada (MR), 30 mg con respecto a Fexeril (comprimidos de Ciclobenzaprina HCl de liberación inmediata (IR), 10 mg) x t.i.d. Sometidas a ensayo en estudio clínico PK fundamental.
 35 FIG. 5 muestra los perfiles de liberación *in vitro* real y simulado para 30 mg de CMR (el perfil simulado se obtuvo usando los parámetros PK obtenidos a partir del estudio clínico).
 FIG. 6 muestra los perfiles de liberación de fármaco de cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de liberación modificada (MR), 30 mg almacenadas en frascos de HDPE sellados mediante inducción a 40 °C/75 % de HR

Descripción detallada de la invención

40 Los términos "fármaco", "activo", "ingrediente farmacéutico activo", etc., se usan indistintamente.

Todas las referencias a un fármaco o principio activo en particular en el presente documento incluyen sales, solvatos, ésteres, isómeros, farmacéuticamente aceptables etc., de los mismos a menos que se indique de manera expresa de otro modo.

50 En sus diversas realizaciones, la presente invención se refiere a métodos para preparar composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento, es decir, métodos para preparar formas de dosificación oral de relajantes del músculo esquelético, por ejemplo ciclobenzaprina.

55 En una realización, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende: a) preparar perlas de liberación inmediata (IR) que comprenden ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; y b) revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER. En otra realización, el método comprende adicionalmente revestir las perlas de IR de la etapa a) con una composición de revestimiento de sellado que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable antes de dicha etapa b) de revestimiento de ER.

60 En una realización, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende: a) revestir partículas inertes con una composición revestida con capas de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un disolvente farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas con capa de fármaco; y b) revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER.
 65 En otra realización, el método comprende adicionalmente revestir las perlas de IR de la etapa a) con una

composición de revestimiento de sellado que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable antes de dicha etapa b) de revestimiento de ER.

5 En una realización, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende: a) revestir partículas inertes con una composición revestida con capas de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un disolvente farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas con capa de fármaco; b) revestir las perlas con capa de fármaco con una composición de revestimiento de sellado que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas de IR; y c) revestir las perlas de IR con una
10 composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER. En una realización, las partículas inertes tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 20-25 mesh. En otra realización the disolvente farmacéuticamente aceptable en la composición revestida con capas de fármaco comprende un disolvente orgánico acuoso. En otra realización, la composición de revestimiento de sellado
15 comprende adicionalmente agua as un disolvente.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende: a) revestir partículas inertes con una composición revestida con capas de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un disolvente farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas con capa de fármaco; b) revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER; y c) curar las perlas de ER a 60 °C durante 4-12 horas en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C.
20

25 En una realización, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende: a) revestir partículas inertes con una composición revestida con capas de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un disolvente farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas con capa de fármaco; b) revestir las perlas con capa de fármaco con una composición de revestimiento de sellado que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas de IR; y c) revestir las perlas de IR con una
30 composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER. En otra realización más, la presente invención comprende adicionalmente curar las perlas de ER de la etapa c), mencionada anteriormente a 60 °C en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C. El proceso de curado se puede realizar durante 12 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 6 horas,
35 o 4 horas.

40 En otra realización, la presente invención comprende adicionalmente una etapa de secado después de formar las perlas revestidas con capas de fármaco. Por ejemplo, el método comprende preparar una composición farmacéutica que comprende: (a) revestir partículas inertes con una composición revestida con capas de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un disolvente farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas revestidas con capa de fármaco; (a1) secar las perlas revestidas con capa de fármaco; (b) revestir las perlas revestidas con capa de fármaco con una composición de
45 revestimiento de sellado que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas de IR; y (c) revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER. En otra realización, la etapa de secado (a1) se realiza en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C.
50

55 En otra realización, la presente invención comprende adicionalmente una etapa de secado después de formar las perlas de IR. Por ejemplo, el método comprende preparar una composición farmacéutica que comprende: (a) revestir partículas inertes con una composición revestida con capas de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un disolvente farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas revestidas con capa de fármaco; (b) revestir las perlas revestidas con capa de fármaco con una composición de revestimiento de sellado que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas de IR; (b1) secar las perlas de IR; y (c) revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER. En otra realización, la etapa de secado (b1) se realiza en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C.
60

65 En otra realización, la presente invención comprende adicionalmente una etapa de secado después de formar las perlas de ER. Por ejemplo, el método comprende preparar una composición farmacéutica que comprende: (a) revestir partículas inertes con una composición revestida con capas de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un disolvente farmacéuticamente aceptable,

formando de ese modo perlas revestidas con capa de fármaco; (b) revestir las perlas revestidas con capa de fármaco con una composición de revestimiento de sellado que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas de IR; y (c) revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C; (c1) secar las perlas de liberación inmediata a revestidas, formando de ese modo perlas de ER.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende: (a) revestir partículas inertes de aproximadamente 20-25 mesh con una composición que forma una capa de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y un disolvente orgánico acuoso; b) secar las partículas inertes revestidas, formando de ese modo perlas con capa de fármaco; c) revestir las perlas con capa de fármaco con una composición de revestimiento de sellado que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y agua; d) secar las perlas revestidas con capa de fármaco, formando de ese modo perlas de IR; e) revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable secando las perlas de liberación inmediata a revestidas en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER.

En una realización, las partículas inertes farmacéuticamente aceptables se revisten primero con una composición que forma una capa de fármaco. Los ejemplos no limitantes de partículas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen esferas o perlas de azúcar (por ejemplo, Celphere®), esferas de celulosa, esferas de dióxido de silicio, partículas de tampón ácido, partículas de tampón alcalino, o similares, que tienen un tamaño de partícula o distribución del tamaño partícula adecuados, por ejemplo, aproximadamente 20-25 mesh. En una realización, las partículas inertes son perlas de azúcar (semillas no idénticas) que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 20-25 mesh. En otra realización, las partículas que contienen fármaco se pueden preparar por granulación y molienda, mediante esferonización controlada en Granurex 40, o mediante granulación y extrusión/esferonización para formar gránulos de IR.

La composición que forma una capa de fármaco comprende el fármaco (por ejemplo, ciclobenzaprina y sales, solvatos, y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma) disuelto o dispersado en un disolvente orgánico acuoso. Los disolventes orgánicos acuosos no limitantes incluyen cetonas acuosas o alcoholes acuosos, por ejemplo acetona acuosa. En una realización, el disolvente orgánico acuoso es agua/acetona a 1:1, y el fármaco es clorhidrato de ciclobenzaprina, por ejemplo, disuelto hasta un contenido en sólidos de aproximadamente un 25 % en peso.

En otras realizaciones, la composición que forma una capa de fármaco comprende adicionalmente un aglutinante opcional, por ejemplo un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable tal como polivinilpirrolidona (PVP), carboxialquilcelulosas, óxido de polietileno, polisacáridos tales como dextrano, almidón de maíz, derivados de celulosa tales como hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa. En una realización, la composición que forma una capa de fármaco contiene un aglutinante como se describe en el presente documento. En otra realización, la composición que forma una capa de fármaco no contiene un aglutinante.

El peso de revestimiento de la composición que forma una capa de fármaco (es decir, el peso de los sólidos disueltos en el disolvente orgánico acuoso depositado sobre las partículas inertes, expresado como un porcentaje de aumento de peso de las perlas después del revestimiento y secado) puede variar dependiendo de la dosificación deseada del fármaco, y puede variar de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso, incluyendo aproximadamente un 5 % en peso, aproximadamente un 10 % en peso, aproximadamente un 15 % en peso, aproximadamente un 20 % en peso, aproximadamente un 25 % en peso, o aproximadamente un 30 % en peso. En una realización, el peso de revestimiento de la composición que forma una capa de fármaco es aproximadamente un 25 % en peso.

La composición que forma una capa de fármaco se puede aplicar mediante cualquier método adecuado, incluyendo un aparato de revestimiento de lecho fluido de tipo continuo o de tipo lote tal como los fabricados por Glatt. Por ejemplo, la formación de capas de fármaco se puede realizar en un Glatt GPCC 120 equipado con un inserto Wurster de pulverización de fondo de 46 cm (por ejemplo, usando una placa de distribución de aire del tipo "C" con orificios de 1,5 mm en el centro y orificios de 2,0 mm en la circunferencia exterior, o una placa de distribución de aire de tipo "D" con orificios de 2,0 mm en el centro y orificios de 5 mm en la circunferencia exterior). El aparato de revestimiento de lecho fluido puede hacer funcionar en cualquier condición adecuada que minimice la aglomeración de las perlas con capa de fármaco durante el revestimiento, y que proporcione el peso de revestimiento que se describe en el presente documento. Por ejemplo, la altura de reparto desde la placa de distribución puede ser de aproximadamente 53 mm, variando de aproximadamente 45 mm a aproximadamente 55 mm. En una realización, la altura del reparto desde la placa de distribución es aproximadamente 53 ± 2 mm. De forma análoga, la tasa a la se pulveriza la composición que forma una capa de fármaco sobre las partículas inertes y el volumen de aire del proceso (y otros parámetros de funcionamiento) se puede modificar, por ejemplo para obtener el peso de revestimiento deseado. Por ejemplo, en una realización la tasa de pulverización varía de 100 g/min a aproximadamente 400 g/min, y el volumen de aire del proceso varía de aproximadamente 800-1500 CFM.

En una realización, las perlas con capa de fármaco secadas se pueden revertir a continuación con una composición de revestimiento de sellado, por ejemplo para mejorar la asistencia mecánica de las perlas con capa de fármaco. Se puede usar cualquier composición de revestimiento de sellado adecuada su que no interfiera con las propiedades del revestimiento de liberación prolongada añadido en etapas posteriores. Las composiciones de revestimiento de sellado adecuadas comprenden un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable disuelto o disperso en agua. Los ejemplos no limitantes de polímeros solubles en agua incluyen polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y mezclas de los mismos. En una realización, el polímero soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Opadry® Clear). El contenido de sólidos de la composición de revestimiento de sellado puede variar de aproximadamente un 2 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso, por ejemplo aproximadamente un 2 % en peso, aproximadamente un 3 % en peso, aproximadamente un 4 % en peso, aproximadamente un 5 % en peso, aproximadamente un 6 % en peso, aproximadamente un 7 % en peso, aproximadamente un 8 % en peso, aproximadamente un 9 % en peso, o aproximadamente un 10 % en peso. En una realización, el contenido de sólidos de la composición de revestimiento de sellado es aproximadamente un 8-10 % en peso. En otra realización, el contenido de sólidos de la composición de revestimiento de sellado es aproximadamente un 8 % en peso.

En una realización, la etapa de revestimiento de sellado se puede realizar, por ejemplo, usando un aparato de revestimiento de lecho fluido como se describe en el presente documento, y se puede secar en condiciones adecuadas, por ejemplo en un aparato de revestimiento de lecho fluido en condiciones de temperatura como se describen en el presente documento. Por ejemplo, la composición de revestimiento de sellado se puede aplicar a una tasa de pulverización de aproximadamente 200 g/min, y secar a una temperatura del producto que varía de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 60 °C. En una realización, la temperatura del producto es aproximadamente 42 °C. A continuación, las perlas con capa de fármaco con revestimiento de sellado resultantes se denominan perlas de "liberación inmediata" (IR) porque esencialmente el fármaco se libera inmediatamente después de su disolución o administración.

Después de formar capas con la composición que forma una capa de fármaco, las perlas con capa de fármaco resultantes se secan para retirar el disolvente orgánico acuoso. Se puede usar cualquier condición de secado adecuada que no degrade el fármaco (por ejemplo, ciclobenzaprina o sus sales, solvatos, y/o ésteres farmacéuticamente aceptables). Por ejemplo, las perlas con capa de fármaco se pueden secar en el aparato de revestimiento (por ejemplo, un aparato de revestimiento de lecho fluido tal como un revestidor de lecho fluido Glatt equipado con un inserto Wurster). Las temperaturas de secado adecuadas son aproximadamente 50 °C, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C.

Si se desea, después de secar, las perlas de IR opcionalmente se pueden "dimensionar" para retirar los finos (es decir, partículas muy finas) o aglomerados. Por ejemplo las perlas de IR se pueden "tamizar" con tamices mesh 14 y mesh 24 para retirar partículas subdimensionadas y sobredimensionadas.

A continuación, las perlas de IR se revisten con una composición de revestimiento de "liberación prolongada" (ER) que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de polímeros insolubles en agua farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen ceras, derivados de celulosa insolubles en agua (por ejemplo, etilcelulosa, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, acetato de celulosa, butiratos de celulosa, propionato de celulosa, ésteres de celulosa mezclados con etil celulosa, etc.), hidroxipropil metilcelulosa de alto peso molecular con una viscosidad de un 2 % en peso de solución acuosa de 3-6 Pa·s o superior, polisacáridos acilados, poliuretanos, acetato de polivinilo (por ejemplo, Kollicoat SR30D de BASF), polímeros y derivados de poliacrilato y polimetacrilato, copolímeros neutros que comprenden unidades de repetición de acrilato de etilo y/o metacrilato de metilo (tales como Eudragit NE), copolímeros de amonio y ácido metacrílico insensibles al pH, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico insolubles en agua con grupos amonio cuaternario, tales como Eudragit RS, RS30D, RL o RL30D y similares, y combinaciones de los mismos. Los polímeros insolubles en agua en las composiciones de revestimiento de ER se pueden plastificar o no plastificar.

En otra realización de la presente invención, la composición de revestimiento de ER comprende un polímero insoluble en agua y un agente plastificante. Los ejemplos no limitantes de agentes plastificantes adecuados incluyen glicerol y ésteres del mismo (por ejemplo, mono- o diglicéridos acetilados incluyendo Myvacet® 9-45 disponible en el mercado), monoestearato de glicerilo, triacetato de glicerilo, tributilato de glicerilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo, éster de tributilo del ácido acetilcátrico, éster de trietilo del ácido acetilcátrico, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, tributirato de glicerol; sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, adipatos de dibutilo, azelatos de dibutilo, benzoatos de dibutilo, clorobutanol, polietilenglicoles, aceites vegetales, fumarato de dietilo, malatos de dietilo, oxalato de dietilo, succinato de dibutilo, butirato de dibutilo, ésteres de alcohol cetílico, malonato de dietilo, aceites de ricino, polisorbatos, N-butilbencenosulfonamida, N-metilpirrolidona, y mezclas de los mismos. El agente plastificante puede comprender de aproximadamente un 3 a un 30 % en peso (por ejemplo aproximadamente un 3 % en peso, aproximadamente un 5 % en peso, aproximadamente un 10 % en peso, aproximadamente un 15 % en peso, aproximadamente un 20 % en peso, aproximadamente un 25 % en peso, o aproximadamente un 30 % en peso) y más por lo general de aproximadamente un 10 a un 25 % en peso del revestimiento de ER (con respecto a la cantidad de polímero insoluble en agua).

La composición de revestimiento de ER puede estar en forma de una solución (por ejemplo, del polímero insoluble en agua y agente plastificante opcional en un disolvente farmacéuticamente aceptable adecuado), o en forma de una dispersión (por ejemplo, del polímero insoluble en agua y/o agente plastificante opcional en un líquido farmacéuticamente aceptable adecuado). En una realización, la composición de revestimiento de ER comprende una dispersión acuosa de etilcelulosa y un agente plastificante (por ejemplo, sebacato de dibutilo). En otra realización, la composición de revestimiento de ER comprende una solución de etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel Premium Standard 10^{-2} Pa-s) y un agente plastificante (por ejemplo, ftalato de dietilo) en acetona/agua. En una realización más, el revestimiento de ER comprende una solución de etilcelulosa y ftalato de dietilo en acetona:agua a 98:2. En otra realización más, el revestimiento de ER contiene aproximadamente un 90 % de etilcelulosa y aproximadamente un 10 % en peso de ftalato de dietilo. En otra realización más, la composición de revestimiento de ER comprende una solución de etilcelulosa y ftalato de dietilo en una mezcla de acetona:agua que comprende de aproximadamente un 85 % en peso a un 98 % en peso de acetona y de un 15 % en peso a un 2 % en peso de alguna incluyendo proporciones de peso de acetona/agua de aproximadamente 88/12, aproximadamente 90/10, aproximadamente 92/8, y aproximadamente 95/5 a aproximadamente 98/2. Además, en una realización adicional, la composición de revestimiento de ER comprende una solución de etilcelulosa y ftalato de dietilo en acetona:agua a aproximadamente 98:2. En otra realización, la composición de revestimiento de ER comprende una solución de etilcelulosa en acetona a aproximadamente 98:2.

El contenido de sólidos de la composición de revestimiento de ER puede variar de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso. En una realización, el contenido de sólidos de la composición de revestimiento de ER es aproximadamente un 6-7 % en peso. En otra realización más, el contenido de sólidos de la composición de revestimiento de ER es aproximadamente un 6,5 % en peso. Además, en otra realización, la composición de revestimiento de ER comprende una solución de etilcelulosa y ftalato de dietilo en acetona/agua, que tiene un contenido de sólidos de aproximadamente un 6 % en peso.

La composición de revestimiento de ER se prepara mediante agitación de una mezcla de un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento (por ejemplo, etilcelulosa), opcionalmente un agente plastificante como se describe en el presente documento, y un disolvente farmacéuticamente aceptable (como se describe en el presente documento, por ejemplo un disolvente orgánico acuoso). En una realización, la composición de revestimiento de ER se prepara mediante agitación de una mezcla de un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, etilcelulosa), un agente plastificante (por ejemplo, ftalato de dietilo), y un disolvente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, acetona/agua), en la que la solución resultante se agita después de la adición del agente plastificante hasta 8 horas, pero no menos de una hora (por ejemplo, durante aproximadamente 1-2 horas, durante aproximadamente 2-6 horas, durante aproximadamente 3-4 horas, o aproximadamente 1 hora) para asegurar una homogeneización apropiada.

La etapa de revestimiento de la composición de ER se puede realizar, por ejemplo usando un aparato de revestimiento de lecho fluido a una tasa de pulverización de aproximadamente 75-700 g/min, usando un volumen de aire del proceso de 700-1500 CFM. Las perlas revestidas de ER se pueden secar en condiciones adecuadas, por ejemplo en el aparato de revestimiento de lecho fluido en condiciones de temperatura y humedad como se describe en el presente documento, por ejemplo a una temperatura del producto de 27-40 °C (por lo general 33-34 °C en estado estacionario) y un punto de rocío de aproximadamente 5-20 °C (incluyendo aproximadamente 5 °C, aproximadamente 6 °C, aproximadamente 7 °C, aproximadamente 8 °C, aproximadamente 9 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 11 °C, aproximadamente 12 °C, aproximadamente 13 °C, aproximadamente 14 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 16 °C, aproximadamente 17 °C, aproximadamente 18 °C, aproximadamente 19 °C, o aproximadamente 20 °C, incluyendo todos los valores, intervalos y subintervalos entre los mismos; por lo general 10 °C en estado estacionario).

Si se desea, después del secado, las perlas de ER se pueden "dimensionar" opcionalmente para retirar los finos (es decir, partículas muy finas) o aglomerados. Por ejemplo las perlas de ER se pueden "tamizar" con tamices mesh 14 y mesh 24 para retirar partículas subdimensionadas y sobredimensionadas.

Opcionalmente, el curado o secado adicional de las perlas de ER se puede realizar, por ejemplo, en un horno convencional, más particularmente en un horno de secado en bandeja. También se pueden usar otros métodos de secado o curado conocidos en la técnica (por ejemplo, secado bajo una corriente de gas). En una realización, las perlas de ER se secan a un punto de rocío determinado para dar un perfil de liberación de fármaco deseado (por ejemplo, después de 2 horas, se libera no más de aproximadamente un 40 % del principio activo total; después de 4 horas, se libera aproximadamente un 40-65 % del principio activo total; después de 8 horas, se libera aproximadamente un 60-85 % del principio activo total; y opcionalmente después de 12 horas, se libera aproximadamente un 75-85 % del principio activo total). En otra realización, las perlas de ER se secan a un punto de rocío de 5-20 °C (incluyendo 5 °C, aproximadamente 6 °C, aproximadamente 7 °C, aproximadamente 8 °C, aproximadamente 9 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 11 °C, aproximadamente 12 °C, aproximadamente 13 °C, aproximadamente 14 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 16 °C, aproximadamente 17 °C, aproximadamente 18 °C, aproximadamente 19 °C, o 20 °C, incluyendo todos los valores, intervalos y subintervalos entre los mismos), por ejemplo aproximadamente 6-17 °C o aproximadamente 8-10 °C. Para secar en condiciones controladas de punto de rocío se puede usar cualquier aparato de secado equipado de

manera apropiada. Por ejemplo, al aparato de secado se le puede añadir una unidad de acondicionamiento que controla y ajuste el punto de rocío. Otro método de cual implica el uso de secado con un gas que secaba usando cualquier aparato de secado/deshumidificación, en el que el gas de secado se seca hasta el punto de rocío deseado.

- 5 Un punto de rocío inferior se correlaciona con aire más seco. Por lo tanto, como alternativa, el proceso de secado se puede controlar y ajustar para mantener una humedad relativa deseada. En otra realización, las perlas de ER se secan a una humedad relativa determinada para dar un perfil de liberación de fármaco deseado (por ejemplo, después de 2 horas, se libera no más de aproximadamente un 40 % del principio activo total; después de 4 horas, se libera aproximadamente un 40-65 % del principio activo total; después de 8 horas, se libera aproximadamente un 60-85 % del principio activo total; y opcionalmente después de 12 horas, se libera aproximadamente un 75-85 % del principio activo total). En otra realización, las perlas de ER se secan a una humedad relativa de aproximadamente un 0-20 %, e incluyen aproximadamente un 2-10 % y aproximadamente un 4-8 % a presión atmosférica.

- 15 Además, los tiempos y temperaturas de secado o curado pueden variar, siempre y cuando las condiciones produzcan perlas de ER con un perfil de liberación de fármaco deseado. En una realización, la temperatura de curado es 60 °C. De forma análoga, las temperaturas de curado pueden variar, incluyendo, por ejemplo, 4-12 horas. En una realización, las perlas de ER se curan a 60 °C durante 4 horas. En otra realización, las perlas de ER se curan a la vez que se hacen fluidas a una temperatura del aire de entrada de 60 °C durante aproximadamente 15 min en la propia unidad de lecho fluido.

- 20 Las perlas de ER preparadas como se ha descrito anteriormente tienen un perfil de liberación de fármaco, cuando se someten a ensayo usando el Aparato 2 de la Farmacopea de Estados Unidos (palas a 50 rpm) en 900 ml de HCl 0,1 N (o un medio de disolución adecuado) a 37 °C, que corresponde sustancialmente al siguiente patrón:

- 25 después de 2 horas, se libera no más de aproximadamente un 40 % del principio activo total;
después de 4 horas, se libera aproximadamente un 40-65 % del principio activo total;
después de 8 horas, se libera aproximadamente un 60-85 % del principio activo total; y
opcionalmente después de 12 horas, se libera aproximadamente un 75-85 % del principio activo total.

- 30 Cuando las perlas de IR se revisten con la composición de revestimiento de ER en condiciones de revestimiento (por ejemplo, en un aparato de revestimiento de lecho fluido) en la que la temperatura y la humedad se mantienen para proporcionar un punto de rocío de 5-20 °C, y se curan a un punto de rocío de 5-20 °C (por ejemplo, 7-16 °C), las perlas de ER resultantes muestran una mejora de las propiedades de estabilidad. Por ejemplo, las perlas de ER a partir de cápsulas comerciales, preparadas de esta manera y en pasadas en frascos sometidos a las condiciones de ensayo de estabilidad a largo plazo (por ejemplo, a un 25 % de HR después de su almacenamiento hasta 48 meses) de manera coherente proporcionan perfiles de disolución sustancialmente uniformes cuando se someten a ensayo en condiciones *in vitro*. En una realización, las perlas de ER preparadas de este modo proporcionan perfiles de disolución en los que la concentración del fármaco no se desvía en no más de un 10 % en ningún momento medido en comparación con el perfil de disolución inicial después de aproximadamente 3 meses, 6 meses, 12 meses, 24 meses, 36 meses, o 48 meses de almacenamiento. Las perlas de liberación prolongada que se preparan usando otras coaliciones de procesamiento no presentan de manera coherente propiedades de estabilidad comparables. Por ejemplo, las perlas de ER que se preparan mediante revestimiento de perlas de IR con una composición de revestimiento de ER y opcionalmente se curan en condiciones en las que no se controla el punto de rocío, o en una atmósfera fuera del intervalo de punto de rocío de 5-20 °C (por ejemplo, 7-16 °C) no proporcionan de manera coherente perfiles de disolución que sean estables durante todo el periodo de duración de vida útil esperado (por ejemplo, después de 12 meses, 24 meses, 36 meses, o hasta 48 meses de almacenamiento en almacenes o farmacias).

- 50 Además, también se encontró que la uniformidad del perfil de liberación para las perlas de ER en las que el revestimiento de ER comprendía un agente plastificante dependía de cómo se preparaba la solución de revestimiento de ER. En una realización, el revestimiento de ER se prepara por disolución del polímero insoluble en agua (por ejemplo, etil celulosa) en un disolvente adecuado (por ejemplo, un disolvente orgánico acuoso tal como acetona acuosa), a continuación añadiendo el agente plastificante a la solución y agitando la solución de polímero insoluble en agua y agente plastificante durante al menos una hora después de la adición del agente plastificante.

- 55 En algunas realizaciones, la solución de polímero insoluble en agua y agente plastificante se agita durante al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas, al menos aproximadamente 5 horas después de la adición del agente plastificante. Si la solución de polímero insoluble en agua y agente plastificante se agita durante menos de una hora después de la adición del agente plastificante, las perlas de ER resultantes no proporcionan de manera coherente perfiles de disolución que sean estables con el tiempo (por ejemplo, en condiciones de almacenamiento).

- 60 Las composiciones de ciclobenzaprina preparadas con el proceso de la presente invención son útiles para tratar espasmos musculares y el dolor asociado con los espasmos musculares, así como fibromialgia (un síndrome crónico caracterizado por dolor difuso o específico de músculo, articulación, hueso, fatiga y otros síntomas) y para el tratamiento del dolor de la parte baja de la espalda.

- El núcleo activo de la forma de dosificación de la presente invención puede estar formado por una partícula inerte o un cristal de tampón ácido alcalino, que está revestido con una formulación formadora de película que contiene fármaco y preferentemente una composición formadora de película soluble en agua para formar una partícula soluble/dispersable en agua. Como alternativa, el principio activo se puede preparar mediante granulación y molienda y/o mediante extrusión y esferonización de una composición de polímero que contiene la sustancia farmacológica. La cantidad de fármaco en el núcleo dependerá de la dosis que se necesite, y por lo general varía de aproximadamente un 5 a un 60 % en eso. Por lo general, el revestimiento polimérico en el núcleo activo será de aproximadamente un 4 a un 20 % basándose en el peso de la partícula revestida, dependiendo del tipo de perfil de liberación requerido y/o los polímeros y disolventes de revestimiento elegidos. Los expertos en la materia serán capaces de seleccionar una cantidad apropiada de fármaco para revestimiento sobre o para su incorporación en el núcleo para conseguir la dosificación deseada. En una realización, el núcleo inactivo puede ser una esfera de azúcar o un cristal de tampón o un cristal de tampón encapsulado tal como carbonato de calcio, bicarbonato sódico, ácido fumárico, ácido tartárico, etc., que altera el microentorno del fármaco para facilitar su liberación.
- 15 La partícula que contiene fármaco se puede revestir con un revestimiento de liberación prolongada (ER) que comprende un polímero insoluble en agua o una combinación de un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua para proporcionar perlas de ER. De acuerdo con ciertas realizaciones, el polímero insoluble en agua y el polímero soluble en agua pueden estar presentes en una proporción de peso de 100/0 a 65/35, más particularmente de aproximadamente 95/5 a 70/30, y aún más particularmente en una proporción de aproximadamente 85/15 a 75/25. El revestimiento de liberación prolongada se aplica en una cantidad necesaria para proporcionar el perfil de liberación deseado. El revestimiento de liberación prolongada por lo general comprende de aproximadamente un 1 % a un 15 %, más particularmente de aproximadamente un 7 % a un 12 %, en peso de las perlas revestidas.
- 25 La presente invención también proporciona un método para preparar una forma de dosificación de liberación modificada que incluye una mezcla de dos poblaciones de perlas. De acuerdo con una realización, el método incluye las etapas de:
- 30 preparar un núcleo que contiene fármaco mediante revestimiento de una partícula inerte tal como una semilla no idéntica, un cristal de tampón ácido o un cristal de tampón alcalino con un fármaco y un aglutinante polimérico o mediante granulación y molienda o mediante extrusión/esferonización para formar una perla de liberación inmediata (IR);
- 35 revestimiento de la perla de IR con un polímero insoluble en agua (opcionalmente plastificado) solo (tal como etilcelulosa) o en combinación con un polímero soluble en agua (tal como hidroxipropilmetilcelulosa) para formar una perla de Liberación Prolongada (ER);
- 40 cargar las Perlas de ER en cápsulas de gelatina dura solas o en combinación con Perlas de IR en una proporción adecuada para producir cápsulas de MR (liberación modificada) que proporcionen el perfil de liberación deseado.
- Las perlas de IR, cuando se someten a ensayo de acuerdo con el procedimiento que sigue a continuación, liberan al menos aproximadamente un 70 %, de forma más específica al menos aproximadamente un 90 % del principio activo en 30 minutos.
- 45 Procedimiento de Disolución:
- Aparato de Disolución: Aparato 2 de USP (Palas a 50 rpm), medio de disolución: 900 ml de HCl 0,1 N (o un medio de disolución adecuado) a 37 °C y determinación de la Liberación del Fármaco mediante HPLC).
- 50 Para preparar partículas del núcleo que contiene fármaco se puede usar un medio disolvente acuoso o uno farmacéuticamente aceptable. El tipo de aglutinante que forma película que se usa para unir el fármaco a la esfera de azúcar inerte no es crítico pero normalmente se usan aglutinantes solubles en agua, solubles en alcohol o solubles en acetona/agua. Los aglutinantes tales como polivinilpirrolidona (PVP), óxido de polietileno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polisacáridos tales como dextrano, almidón de maíz se pueden usar a concentraciones de aproximadamente un 0,5 a un 5% en peso, aunque otras concentraciones pueden ser útiles. La sustancia farmacológica puede estar presente en esta formulación de revestimiento en forma de solución o se pueden dispersar en un contenido sólido que hasta aproximadamente un 35 % en peso dependiendo de la viscosidad de la formulación de revestimiento.
- 60 Los ejemplos de polímeros apropiados para aplicaciones de revestimiento incluyen ceras, derivados de celulosa insolubles en agua (por ejemplo, etilcelulosa, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosas, propionato de celulosa, etil celulosa, ésteres de celulosa mixtos, etc.), polisacáridos acilados, poliuretanos, acetato de polivinilo (por ejemplo, Kollicoat SR30D de BASF), polímeros y derivados de poliacrilato y polimetacrilato, copolímeros neutros que comprenden unidades de repetición de acrilato de etilo y/o metacrilato de metilo (tales como Eudragit NE), copolímeros de amonio y ácido metacrílico insensibles al pH, copolímeros insolubles en agua de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con grupos amonio cuaternario, tales como Eudragit

RS, RS30D, RL o RL30D y similares, y combinaciones de los mismos. Los grosores del revestimiento preferentes varían de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 micrómetros, lo más preferentemente entre aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros.

- 5 De acuerdo con ciertas realizaciones, la sustancia farmacológica, opcionalmente un aglutinante tal como PVP, un polímero controlador de la tasa de disolución (si se usara), y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables se mezclan en conjunto en una mezcladora planetaria o un granulador de alto cizallamiento tal como Fielder y se granulan añadiendo/pulverizando un fluido de granulación tal como agua o alcohol. La masa húmeda se puede extruir y se puede esferonizar para producir partículas esféricas (perlas) utilizando un
10 extrusor/marumerizador. En estas realizaciones, la carga de fármaco podría ser tan alta como un 90 % en peso basándose en el peso total del núcleo extruido/esferonizado.

- 15 Los relajantes musculares representativos incluyen ciclobenzaprina, dantroleno sodio, metocarbamol, metaxalona, carisoprodol, diazepam y sales, solvatos, y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. El clorhidrato de ciclobenzaprina es un relajante muscular particularmente útil. Como se usa en el presente documento, los relajantes musculares útiles incluyen la base, sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tales como clorhidrato, estereoisómeros de la misma y mezclas de los mismos.

- 20 Los ejemplos representativos de polímeros insolubles en agua útiles en el revestimiento de ER incluyen ceras, (por ejemplo, ésteres de ácidos grasos tales como behenato de glicerilo o cera de carnaúba), etilcelulosa en polvo o una dispersión acuosa (tal como AQUACOAT® ECD-30), acetato de celulosa, acetato de polivinilo (Kollicoat SR N.º 30D de BASF), copolímeros neutros a base de acrilato de etilo y metacrilato de metilo (tales como Eudragit NE), copolímeros insolubles en agua de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con grupos amonio cuaternario tales como Eudragit RS y RS30D, RL o RL30D y similares. Los ejemplos representativos de polímeros solubles en agua útiles
25 en el presente documento incluyen hidroxipropil metilcelulosa de bajo peso molecular (HPMC), metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol (PEG de peso molecular > 3000) y mezclas de los mismos. Por lo general, el revestimiento de liberación prolongada se aplicará a un grosor que varía aproximadamente de un 1 % en peso hasta un 15 % en peso dependiendo de la solubilidad del principio activo en agua y el disolvente o formulación de revestimiento a base de látex usada.

- 30 Las composiciones de revestimiento usadas para formar las membranas se plastifican opcionalmente. Los ejemplos representativos de agentes plastificantes que se pueden usar para plastificar las membranas incluyen triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil tri-n-butilo ftalato de dietilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino, sebacato de dibutilo, monoglicéridos acetilados y similares o mezclas de los mismos. El agente plastificante puede comprender de aproximadamente un 3 a un 30 % en peso y más por lo general de aproximadamente un 10 a un 25 % en peso basándose en el polímero. El tipo de agente plastificante y su contenido depende del polímero o polímeros, naturaleza del sistema de revestimiento (por ejemplo, de base acuosa o de disolvente, de base de disolución o dispersión y los sólidos totales).

- 40 En general, es deseable hacer una imprimación en la superficie de la partícula antes de aplicar un revestimiento de membrana de liberación prolongada o para separar las diferentes capas de membrana mediante aplicación de una fina película de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) (OPADRY® Clear). Aunque por lo general se usa HPMC, también se pueden usar otros agentes de imprimación tales como hidroxipropilcelulosa (HPC).

- 45 Los revestimientos de membrana se pueden aplicar al núcleo usando cualquiera de las técnicas de revestimiento usadas comúnmente en la industria farmacéutica, pero el revestimiento de lecho fluido es particularmente útil.

- 50 La presente invención se aplica a formas de múltiples dosis, es decir, productos farmacológicos en forma de formas de dosificación de múltiples partículas (microgránulos, perlas, gránulos o mini-comprimidos) o en otras formas adecuadas para administración oral. Como se usa en el presente documento con estos términos se usan indistintamente para hacer referencia a formas de dosificación de múltiples partículas.

- 55 La invención también proporciona un método para preparar una forma de dosificación de liberación prolongada que incluye una mezcla de dos o más poblaciones de perlas. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el método incluye las etapas de:

- 60 revestir una partícula inerte tal como una semilla no idéntica, un cristal de tampón ácido o un cristal de tampón alcalino con un fármaco y un aglutinante polimérico para formar una partícula de fármaco activo (perlas de IR), que puede estar presente en la forma de dosificación unitaria para actuar como una dosis de bolo;

- 60 revestir la partícula de fármaco activo con una solución o suspensión de un polímero insoluble en agua o una mezcla de polímeros solubles en agua e insolubles en agua para formar una partícula revestida con fármaco de liberación prolongada (perlas de ER);

- 65 cargar las perlas en una cápsula de gelatina dura solas y opcionalmente, en combinación con perlas de IR en una proporción adecuada que varía de 95/5 a 70/30 (perlas de ER/perlas de IR) para producir una cápsula de MR

(liberación modificada) que presenta un perfil de liberación de fármaco diana.

Los métodos de la presente invención proporcionan una forma de dosificación de múltiples partículas, de liberación modificada de un relajante del músculo esquelético que comprende una o más poblaciones de perlas que proporcionan un perfil de liberación prolongada del principio activo en condiciones *in vitro* que imitan muy de cerca al perfil simulado a partir del modelado farmacocinético. Al menos una de las poblaciones de perlas es una población de perlas de ER (liberación prolongada) que por lo general comprende un revestimiento de un polímero insoluble en agua solo, o en combinación con un polímero soluble en agua, aplicados sobre núcleos que contienen principio activo. El núcleo activo de la forma de dosificación de la presente invención de comprender una partícula inerte tal como una esfera de azúcar, o un cristal de tampón ácido o alcalino, que está revestido con un relajante del músculo esquelético tal como una formulación formadora de película que contiene clorhidrato de ciclobenzaprina, preferentemente una composición formada de película soluble en agua. La primera formulación de revestimiento puede contener, además del principio activo, un aglutinante tal como hidroxipropil celulosa. Las perlas con capa de fármaco se pueden revestir con revestimiento de sellado protector de OPADRY® Clear para producir Perlas de IR. Como alternativa, la partícula de núcleo se puede formar mediante granulación y molienda en seco y/o mediante extrusión y esferonización de una composición farmacéutica que contiene el principio activo. La cantidad de fármaco en el núcleo dependerá de la dosis requerida y por lo general varía de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 60 % en peso.

Las Perlas de ER preparadas con los métodos de la presente invención comprenden una membrana funcional (por ejemplo, membrana de liberación prolongada) que comprende un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero soluble en agua sobre Perlas de IR. La formulación de cápsula para su administración oral, una vez al día de un relajante del músculo esquelético preparada de acuerdo con la presente invención comprende Perlas de ER que contienen una sustancia activa y opcionalmente Perlas de IR. Las Perlas de IR (liberación inmediata) permiten la liberación inmediata del principio activo mientras que las Perlas de ER permiten un perfil de liberación prolongada del principio activo durante varias horas. Después de la administración oral, una formulación de cápsula de este tipo proporciona perfiles en plasma terapéuticamente eficaces durante un periodo de tiempo prolongado, dando como resultado de este modo a una mejora del cumplimiento por parte del paciente.

Las formas de dosificación preparadas con los métodos de la presente invención incluyen una o más poblaciones de perlas y proporcionan un perfil de liberación modificada. Al menos una de las poblaciones de perlas incluye perlas de liberación prolongada (ER) mientras que las perlas de ER incluyen una partícula de núcleo (perlas de IR (liberación inmediata)) que contiene un relajante del músculo esquelético y un revestimiento de ER (liberación prolongada) que comprende un polímero insoluble en agua que rodea al núcleo. La forma de dosificación, de acuerdo con ciertas realizaciones, cuando la disolución sometida a ensayo usando el Aparato 2 de la Farmacopea de Estados Unidos (pala a 50 rpm) en 900 ml de HCl 0,1 N (o un medio de disolución adecuado) a 37 °C presenta un perfil de liberación de fármaco que corresponde sustancialmente al patrón que sigue a continuación:

- después de 2 horas, se libera no más de aproximadamente un 40 % del principio activo total;
- después de 4 horas, se libera aproximadamente un 40-65 % del principio activo total;
- después de 8 horas, se libera aproximadamente un 60-85 % del principio activo total; y
- opcionalmente después de 12 horas, se libera aproximadamente un 75-85 % del principio activo total.

La forma de dosificación proporciona de ese modo una concentración en plasma terapéuticamente eficaz durante un periodo de tiempo prolongado, por lo general durante un periodo de 24 horas para tratar espasmos musculares asociados con afecciones del músculo esquelético dolorosas en seres humanos. Como alternativa, las formas de dosificación preparadas con los métodos de la presente invención se pueden usar para tratar fibromialgia o insomnio.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran las formas de dosificación de cápsula preparadas de acuerdo con la invención usando clorhidrato de ciclobenzaprina como un caso de ensayo, que presentan perfiles de liberación de fármaco *in vitro*, similares a los predichos mediante la realización de ejercicios de formación de modelos. Las formas de dosificación de este tipo, cuando se administran por vía oral, podrían permitir el mantenimiento de las concentraciones en plasma del fármaco a niveles terapéuticamente eficaces durante periodos de tiempo prolongados, aumentando de ese modo de manera significativa el cumplimiento por parte del paciente.

60 Ejemplo 1

La ciclobenzaprina se absorberían después de su administración oral, pero existe una gran variación intersujeto en niveles en plasma. Se elimina de manera bastante lenta con una semivida tan larga como de uno a tres días. El presente régimen de tratamiento de 10 mg tres veces al día es una cuestión de cumplimiento por parte del paciente, especialmente en las personas de edad avanzada. Por lo tanto, se diseñó una forma de dosificación de liberación modificada (cápsula) con un perfil de liberación que se muestra en la Figura 1. Para determinar si éste es el perfil de

liberación apropiado, los datos farmacocinéticos de la ciclobenzaprina después de una sola dosis de comprimidos de Flexeril® de 10 mg administrada 3 veces al día se tomaron de la bibliografía. A partir de estos datos se desarrolló un modelo farmacocinético usando la Versión 1.5 de WinNonlin™.

- 5 Los parámetros del modelo resultante se enumeran a continuación:

Parámetro del Modelo	Valor
Volumen de Distribución / F	429 l
K01	0,2031 h ⁻¹
K10	0,1004 h ⁻¹
K12	0,0828 h ⁻¹
K21	0,0398 h ⁻¹
Tlag	0 h
Dosis	2 x 10 mg Comprimidos

- 10 Los niveles en plasma teóricos se simularon usando el modelo farmacocinético proporcionado anteriormente y la tasa de liberación *in vitro* diana proporcionada en la Figura 1. La Figura 2 muestra los niveles en plasma simulados para el día uno después de la dosificación de 1 x 10 mg de Flexeril® en comprimido administrado 3 veces al día y la Cápsula de Ciclobenzaprina HCl de MR propuesta, 30 mg administrará una vez al día.

Ejemplo 2A

- 15 En la Figura 3A se muestra un diagrama de flujo del proceso de fabricación, usado para preparar cápsulas de ciclobenzaprina HCl de MR. (Véase el documento de Patente de Estados Unidos N.º 7.387.793). Las cápsulas usadas para los diversos estudios clínicos (por ejemplo, el estudio fundamental y ensayos clínicos en fases) y los lotes de estabilidad de registro también se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 2A.
- 20 Una solución de fármaco (25 % en peso de sólidos) que comprende clorhidrato de ciclobenzaprina (20,0 kg) preparada en acetona/agua purificada a 50/50 (30,0 kg cada uno) y revestido sobre esferas de azúcar de 20-25 mesh (58,4 kg) en un revestidor de lecho fluido Glatt, GPCG 120, equipado con un inserto Wurster de pulverización de fondo de 18", placa D de distribución de aire (tamiz de 100 mesh), una altura de reparto desde la placa de distribución de aproximadamente 53 mm, en las siguientes condiciones: Diámetro de la boquilla: 3,0 mm; punto de rocío aproximadamente 8 °C; Presión de aire de atomización: 200 kPa; Tasa inicial de pulverización: 100 g/min aumentando hasta aproximadamente 400 g/min; Temperatura del producto: 49 °C, disminuyendo a 43 °C; Volumen del aire del proceso: 950-1100 CFM. Las perlas con capa de fármaco resultantes se proporcionaron con un revestimiento de sellado protector de OPADRY® Transparente a un nivel de revestimiento de un 2 % en peso en el revestidor de lecho fluido Glatt pulverizando la solución acuosa (8 % en peso de sólidos) a una tasa de pulverización de aproximadamente 200 g/min a una temperatura del producto de 42 °C a un punto de rocío de 8 °C, a continuación se secó a aproximadamente 50 °C durante 5 minutos a un punto de rocío de 8 °C para proporcionar perlas de "liberación inmediata" (IR).
- 25
- 30 Una composición de revestimiento de ER (6,0 % en peso de sólidos) que comprende etilcelulosa (6,9 kg, Ethocel Premium Std, 10⁻² Pa·s) y ftalato de dietilo (0,75 kg) en una solución de acetona/agua a 98/2 se preparó mezclando a 850 ± 625 rpm durante un periodo de tiempo inferior a una hora. Esto significa que el tiempo de mezcla podría ser una variable de acuerdo con el criterio del operador en el entorno de fabricación. A continuación, esta composición de revestimiento se aplicó sobre las Perlas de IR (77,4 kg) con un punto de rocío de 10 °C a una tasa de pulverización inicial de aproximadamente 250 g/min, aumentando hasta 500 g/min, volumen del aire del proceso de 1000 CFM), temperatura del aire del proceso 46 °C, presión del aire de atomización 250 kPa, en un Glatt GPCG 120, equipado con un inserto Wurster de pulverización de fondo de 18", placa C de distribución del aire (tamiz 100 mesh), una altura de reparto desde la placa de distribución de aproximadamente 50 mm, tamaño del puerto de la boquilla de 3 mm. El revestimiento de ER se aplicó a un punto de rocío de 10 °C para proporcionar un peso de revestimiento de un 9 %. Las perlas de ER resultantes se secaron en la unidad a 50 °C durante aproximadamente 5 min a un punto de rocío de 10 °C para retirar los disolventes residuales.
- 35
- 40
- 45 A continuación, las perlas de ER se pasaron a través de tamices de 14 mesh y de 24 mesh, descartando cualquier perla restante en el tamiz de 14 mesh, a continuación se curaron en un horno a 60 °C durante 4 horas. A continuación, las cantidades requeridas de las perlas de liberación extendidas (131,9 mg equivalentes a 30 mg de ciclobenzaprina HCl) se cargaron en cápsulas de tamaño 4 (peso de la cápsula vacía: 37 mg) para producir Cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR, 30 mg como material de ensayo clínico fundamental (CTM) usando equipo de carga de cápsulas a escala de producción, MG Futura. Las cantidades requeridas de perlas de liberación extendida (65,9 mg equivalentes a 15 mg de ciclobenzaprina HCl) y también se cargaron cantidades equivalentes de
- 50

5 esferas de azúcar de 20-25 mesh en cápsulas opacas de color blanco de tamaño 4 para producir Cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR, 15 mg como CTM fundamental usando el mismo cargador de cápsulas. Las cápsulas de gelatina dura de tamaño 4 con un cuerpo y una protección coloreados de manera diferente y un logo de identificación se usaron para producir productos comerciales como cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR, 15 y 30 mg.

Ejemplo 2B

10 Un proceso modificado se desarrolló de acuerdo con el Ejemplo 2A con modificaciones con respecto al revestimiento de ER y etapas de curado en horno. En el proceso modificado, las perlas de IR se prepararon al igual que en el Ejemplo 2A. En la etapa de revestimiento de ER, la composición de revestimiento de ER (preparada como en el Ejemplo 2A) que comprendía etilcelulosa y ftalato de dietilo en la solución de acetona/agua se preparó mezclando a 15 850 ± 25 rpm durante un periodo de tiempo no inferior a 1 h después de la adición de ftalato de dietilo. A continuación, esta composición de revestimiento se aplicó sobre las Perlas de IR a un punto de rocío de 10°C para proporcionar un peso de revestimiento de un 9 %. Las perlas de ER resultantes se secaron en la unidad a 50°C durante aproximadamente 5 min a un punto de rocío de 10°C para retirar los disolventes residuales. Después del tamizado (tamices de 14 y 24 mesh), las perlas de ER se curaron en un horno a 60°C durante 4 horas a un punto de rocío de $8\text{-}10^\circ\text{C}$ (objetivo a 10°C).

20 Ejemplo 3

Las composiciones preparadas de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A se sometieron a ensayo en estudios farmacocinéticos (PK) y estudios clínicos de Fase 3 (estudio en estado de ayunas con respecto a alimentado usando dosis de 30 mg de CMR), el estudio de seguridad y biodisponibilidad de la dosificación múltiple de 30 mg de 25 Ciclobenzaprina HCl de MR y 10 mg de Ciclobenzaprina HCl tres veces al día en voluntarios sanos, el estudio de eficacia y seguridad de 15 mg y 30 mg de Ciclobenzaprina HCl de MR con respecto a Placebo en sujetos con dolor debido a espasmos musculares de origen local, y un ensayo híbrido de dos periodos, con doble ocultación, aleatorio en voluntarios sanos (cada periodo de evaluación de 7 días 7). El último ensayo comparaba la seguridad y la farmacocinética de 30 mg de Ciclobenzaprina HCl de Liberación Modificada (CMR) una vez al día y Flexeril (10 mg 30 de ciclobenzaprina HCl tres veces al día en dos subgrupos de 18 voluntarios sanos - con edades de 18 a 45 años y con edades de 65 a 75 años. Cada periodo de evaluación de 7 días consistía en extracción de sangre y evaluaciones de seguridad en el momento de la Dosis previa, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, y 168 h después de la dosificación y ensayo bioanalítico mediante LC-MS/MS validadas. La Figura 4 muestra los perfiles de concentración en plasma - tiempo de ciclobenzaprina HCl de MR 35 (CMR 30 mg) y Flexeril® (10 mg x 3 veces) administrada en voluntarios adultos sanos en ayunas durante una noche.

Tabla 1A: Sumario de parámetros farmacocinéticos (PK) diana en sujetos adultos sanos.

Parámetro Media \pm DT	CMR 15 mg	CMR 30 mg
AUC ₀₋₁₆₈ (ng·h/ml)	318,3 \pm 114,7	736,6 \pm 259,4
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	354,1 \pm 119,8	779,9 \pm 277,6
C _{máx} (mg/ml)	8,3 \pm 2,2	19,9 \pm 5,9
T _{máx} (h)	8,1 \pm 2,9	7,1 \pm 1,6
t _{1/2} (h)	33,4 \pm 10,3	32,0 \pm 10,1

40 Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar formas de dosificación de ciclobenzaprina HCl para proporcionar los parámetros farmacocinéticos (PK) enumerados en la Tabla 1A, obtenidos en los estudios clínicos descritos anteriormente, y, en otro aspecto, formas de dosificación bioequivalentes, que proporcionan de un 80 % a un 125 % de uno o más de la media de los parámetros farmacocinéticos enumerados en la Tabla 1A (por ejemplo, C_{máx} y AUC). Cada una de las formas de dosificación de MR que contiene clorhidrato de 45 ciclobenzaprina a preparar para distribución comercial siguiendo la aprobación regulatoria, si someten a ensayo en voluntarios sanos, debería proporcionar una concentración máxima en el plasma sanguíneo (C_{máx}) dentro del intervalo de aproximadamente un 80 % a un 125 % de $19,851 \pm 5,8765$ ng/ml de ciclobenzaprina HCl y un AUC₀₋₁₆₈ dentro del intervalo de aproximadamente un 80 % a un 125 % de $736,60 \pm 259,414$ ng·h/ml después de la administración oral de una sola Cápsula de 30 mg de ciclobenzaprina HCl de MR. De forma análoga, las formas de 50 dosificación de ciclobenzaprina de MR deberían proporcionar una concentración máxima en el plasma sanguíneo (C_{máx}) dentro del intervalo de aproximadamente un 80 % a un 125 % de $8,315 \pm 2,1635$ ng/ml de ciclobenzaprina HCl y un AUC₀₋₁₆₈ dentro del intervalo de aproximadamente un 80 % a un 125 % de $318,30 \pm 114,657$ ng·h/ml después de la administración oral de una sola Cápsula de 15 mg de ciclobenzaprina HCl de MR.

55 Las cápsulas de ciclobenzaprina HCl de MR de 30 mg se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 2A, que se proporciona dentro de un 80 % a un 125 % de la media de los valores farmacocinéticos mostrados en la Tabla 1B en

sujetos adultos sanos con edades de 18-45 años en condiciones de ayuno, y en la Tabla 1C en sujetos adultos sanos con edades de 65-75 años en condiciones de ayuno. AUC_{0-168} se refiere al área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo con respecto al último punto temporal que se puede medir (168 h) calculado mediante la regla trapezoidal lineal, $AUC_{0-\infty}$ se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo hasta el infinito, $C_{m\acute{a}x}$ se refiere a la concentración máxima en el plasma sanguíneo y $T_{m\acute{a}x}$ se refiere al tiempo hasta los niveles máximos en plasma de ciclobenzaprina. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ (primera) y $T_{m\acute{a}x}$ (primera) se calcularon usando niveles en plasma después de la primera dosis y antes de la segunda dosis para ciclobenzaprina 10 mg TID, mientras que para CMR 30 mg, se usó todo el periodo de estudio y el valor se ajustó a la dosis hasta una dosis de 10 mg. La $T_{m\acute{a}x}$ se calculó usando niveles en plasma durante todo el periodo de estudio para ambas medicaciones del estudio.

Tabla 1B:

Media (\pm DT) de parámetros PK para sujetos de 18 a 45 años de edad en la población de Seguridad		
Parámetro	Flexeril® 10 mg; tid (n = 17)	CMR 30 mg (n = 18)
AUC_{0-168} (ng·h/ml)	805,4 \pm 330,7	715,1 \pm 264,2
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	837,4 \pm 340,2	751,2 \pm 271,5
$C_{m\acute{a}x}$ (primera) (ng/ml) ^a	13,0 \pm 4,6	6,4 \pm 1,9
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) ^b	18,1 \pm 5,4	19,2 \pm 5,6
$T_{m\acute{a}x}$ (primera) (h) ^a	4,3 \pm 1,0	6,8 \pm 1,9
$T_{m\acute{a}x}$ (h) ^b	17,2 \pm 5,7	6,8 \pm 1,9
$t_{1/2}$ (h)	30,4 \pm 7,1	32,4 \pm 8,1

^a Calculado usando niveles en plasma después de la primera dosis y antes de la segunda dosis para ciclobenzaprina 10 mg TID; para CMR 30 mg, se usó todo el periodo de estudio y el valor se ajustó a la dosis hasta una dosis de 10 mg.

^b Calculado usando niveles en plasma durante todo el periodo de estudio para ambas medicaciones de estudio.

Tabla 1C:

Media (\pm DT) de parámetros PK para sujetos de 65 a 75 años de edad en la población de Seguridad		
Parámetro	Flexeril® 10 mg; tid (n = 17)	CMR 30 mg (n = 18)
AUC_{0-168} (ng·h/ml)	1017,4 \pm 261,3	945,9 \pm 255,2
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	1129,1 \pm 309,6	1055,2 \pm 301,9
$C_{m\acute{a}x}$ (primera) (ng/ml)	12,2 \pm 2,6	6,4 \pm 1,7
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	18,5 \pm 3,3	19,2 \pm 5,1
$T_{m\acute{a}x}$ (primera) (h)	5,0 \pm 1,4	8,5 \pm 2,3
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	19,7 \pm 5,0	8,5 \pm 2,3
$t_{1/2}$ (h)	47,1 \pm 9,4	49,0 \pm 8,3

La Figura 5 muestra el perfil de liberación de fármaco *in vitro* real en comparación con el perfil de liberación de fármaco *in vitro* simulado calculado usando el software Gastro-Plus y los parámetros PK obtenidos a partir de los estudios descritos anteriormente. Los dos perfiles son notablemente muy próximos. La Figura 6 muestra los perfiles de liberación de fármaco del biolote fundamental (30 mg, preparado de acuerdo con el Ejemplo 2A) almacenado en frascos de HDPE sellados mediante inducción de 60-ct en condiciones de estabilidad acelerada (40 °C /75 % de HR (humedad relativa)). 15 mg (PF307EA001) y todos los lotes de estabilidad de Registro (PF312 (15 mg) y PF313 (30 mg), también se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 2A) presentaban perfiles de liberación de fármaco muy similares cuando se almacenaban en frascos de HDPE sellados mediante inducción de 60-ct en condiciones de estabilidad de ICH (por ejemplo, a 25 °C/60 % de HR durante 36 meses, 30 °C/65 % de HR durante 12 meses, y 40 °C/75 % de HR durante 6 meses).

Ejemplo 4

La Tabla 2 resume los resultados de estabilidad para una serie de lotes de validación del proceso de cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR, 15 y 30 mg (por ejemplo, PF312EA001V a PF312EA003V (15 mg) y PF313EA001V a PF313EA003V, preparados de acuerdo con el Ejemplo 2A). El primer lote de validación (PF313EA001) y otro lote (PF313EA006) presentaban disoluciones comparativamente alta y baja en el momento de la liberación (es decir, en el punto temporal cero), respectivamente (véase la Tabla 3). El Lote N.º PF3130001V fracasaba en la disolución en

- los puntos temporales 40 °C/75 % de HR (humedad relativa) durante 1, 3, y 6 meses, 25 °C/60 % de HR durante 3, y 6 meses y 3 meses a 30 °C/65 % de HR. Los puntos de disolución fuera de especificación fueron los puntos temporales de 4 horas y/o 8 horas. Los otros cinco lotes de validación en el momento de la liberación (es decir, en el punto temporal cero) satisfacen las especificaciones de disolución, ensayo, agente degradante (véase la Tabla 2).
- 5 Además, los datos de estabilidad para estos lotes de validación también satisfacen las especificaciones del producto. La investigación indicaba que los resultados de disolución fuera de especificación (OOS) observados para PF3130001V no se debían a una cuestión de estabilidad con el producto sino más bien a un perfil de disolución más elevado del habitual para este lote en particular en el momento de la liberación (es decir, en el punto temporal cero). El punto temporal cero y los posteriores datos de disolución en momentos posteriores no indicaban una tendencia al alza en los valores de disolución sino más bien una variabilidad analítica y/o de lote a lote habitual.
- 10

Tabla 2: Datos Analíticos para Cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR, 15 y 30 mg (Lotes de Validación del Proceso)

Cápsula de Ciclobenzaprina HCl de MR	Ensayo (%)	Humedad (%)	% de Fármaco Liberado				% Impureza Total
			2 h	4 h	8 h	16 h	
Cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR, 30 mg Lote de Validación PF3130001V en Frasco de HDPE							
Inicial	100,1	2,1	36 (34-38)	60 (57-62)	80 (76-83)	93 (88-96)	0,0
25 °C/60 % de HR, 3 mes	100,3	1,6	36 (34-37)	62 (60-65)	82 (79-86)	97 (95-101)	0,2
25 °C/60 % de HR, 6 mes	99,9	2,1	37 (36-39)	63 (58-67)	84 (77-88)	99 (94-103)	0,1
25 °C/60 % de HR, 12 mes	101,2	2,7	33 (31-34)	58 (56-59)	76 (74-78)	89 (87-92)	0,2
40 °C/75 % de HR, 1 mes	100,0	2,3	36 (35-38)	61 (59-64)	82 (78-87)	93 (90-97)	0,1
40 °C/75 % de HR, 3 mes	99,0	2,2	35 (33-38)	62 (59-65)	83 (79-85)	97 (94-101)	0,2
40 °C/75 % de HR, 6 mes	100,3	2,0	34 (33-36)	63 (60-65)	84 (80-87)	98 (95-99)	0,2
Cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR, 30 mg Lote de Validación PF3130002V en Frasco de HDPE							
Inicial	99,7	1,9	31 (30-33)	56 (54-58)	75 (73-78)	88 (86-92)	0,0
25 °C/60 % de HR, 3 mes	98,9	2,0	32 (30-33)	59 (56-61)	80 (76-83)	97 (93-100)	0,1
25 °C/60 % de HR, 6 mes	98,7	1,5	30 (28-32)	56 (54-59)	77 (74-80)	93 (89-95)	0,2
25 °C/60 % de HR, 12 mes	101,5	1,8	31 (28-32)	56 (54-57)	74 (71-75)	88 (85-89)	0,0
25 °C/60 % de HR, 18 mes	101,2	2,0	29 (27-30)	54 (51-56)	73 (69-76)	87 (82-92)	0,1
40 °C/75 % de HR, 1 mes	100,3	2,4	31 (30-31)	58 (56-59)	78 (76-79)	93 (90-96)	0,2
40 °C/75 % de HR, 3 mes	98,3	2,1	31 (30-32)	58 (57-59)	79 (78-80)	94 (93-97)	0,1

ES 2 625 485 T3

40 °C/75 % de HR, 6 mes	100,8	1,5	29 (28-29)	56 (55-57)	76 (74-79)	91 (89-93)	0,3
Cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR, 30 mg Lote de Validación PF3130003V en Frasco de HDPE							
Inicial	98,0	2,3	31 (30-32)	56 (54-58)	76 (73-78)	90 (88-93)	0,0
25 °C/60 % de HR, 3 mes	98,0	2,0	32 (30-34)	58 (56-60)	78 (76-80)	91 (89-93)	0,1
25 °C/60 % de HR, 6 mes	97,9	1,9	33 (30-34)	57 (52-62)	77 (72-82)	94 (90-97)	0,2
25 °C/60 % de HR, 12 mes	98,7	2,3	30 (29-30)	55 (53-56)	74 (73-75)	88 (86-90)	0,3
25 °C/60 % de HR, 18 mes	98,7	1,9	29 (27-31)	54 (52-56)	73 (69-75)	87 (82-90)	0,1
40 °C/75 % de HR, 1 mes	98,5	2,0	32 (30-34)	57 (54-60)	77 (73-80)	90 (86-94)	0,3
40 °C/75 % de HR, 3 mes	96,6	2,2	30 (28-31)	57 (54-59)	78 (74-81)	92 (87-95)	0,1
40 °C/75 % de HR, 6 mes	98,9	1,3	29 (27-30)	57 (54-59)	80 (74-83)	93 (88-96)	0,2
Cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR, 15 mg Lote de Validación PF3120001V en Frascos de HDPE							
Inicial	98,4	2,6	24 (22-26)	50 (48-51)	71 (65-74)	87 (78-91)	0,0
25 °C/60 % de HR, 3 mes	96,2	1,9	26 (21-29)	53 (48-56)	74 (69-79)	90 (86-94)	0,1
25 °C/60 % de HR, 6 mes	96,5	1,7	28 (22-31)	55 (50-58)	77 (73-79)	92 (89-95)	0,2
25 °C/60 % de HR, 12 mes	97,2	2,4	23 (22-26)	50 (48-52)	71 (67-74)	87 (80-91)	0,2
25 °C/60 % de HR, 18 mes	96,0	2,0	22 (20-25)	49 (46-52)	71 (67-73)	85 (81-88)	0,1
40 °C/75 % de HR, 1 mes	97,3	2,5	24 (23-28)	51 (49-54)	72 (69-74)	88 (84-90)	0,1
40 °C/75 % de HR, 3 mes	95,6	2,3	24 (20-27)	53 (47-60)	75 (70-80)	91 (86-93)	0,1
40 °C/75 % de HR, 6 mes	98,3	1,9	22 (17-29)	51 (49-56)	74 (71-79)	90 (86-96)	0,2
Cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR, 15 mg Lote de Validación PF3120002V en Frascos de HDPE							
Inicial	99,6	2,4	23 (21-27)	50 (47-54)	72 (69-75)	88 (86-91)	0,0
25 °C/60 % de HR, 3 mes	100,7	2,1	24 (22-26)	53 (49-54)	75 (70-76)	91 (85-92)	0,1

ES 2 625 485 T3

25 °C/60 % de HR, 6 mes	98,4	1,8	26 (22-29)	55 (46-59)	75 (69-82)	94 (91-97)	0,1
25 °C/60 % de HR, 12 mes	99,8	2,1	24 (22-25)	52 (49-55)	73 (70-76)	87 (84-92)	0,2
25 °C/60 % de HR, 18 mes	99,2	2,0	22 (17-28)	51 (45-56)	73 (69-78)	93 (88-99)	0,1
40 °C/75 % de HR, 1 mes	99,2	2,4	22 (19-24)	50 (47-54)	72 (69-76)	89 (85-94)	0,1
40 °C/75 % de HR, 3 mes	98,9	2,3	27 (25-28)	54 (52-56)	76 (72-80)	92 (87-97)	0,1
40 °C/75 % de HR, 6 mes	99,9	2,0	23 (20-25)	54 (52-58)	75 (71-81)	88 (84-90)	0,1
Cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR, 15 mg Lote de Validación PF3120003V en Ampollas de PVC							
Inicial	96,3	2,1	24 (21-27)	52 (50-53)	73 (71-75)	88 (85-91)	0,0
25 °C/60 % de HR, 3 mes	98,6	2,2	22 (19-25)	49 (47-51)	71 (68-73)	87 (83-89)	0,0
25 °C/60 % de HR, 6 mes	98,2	1,9	20 (17-23)	48 (45-51)	70 (68-71)	85 (83-88)	0,0
25 °C/60 % de HR, 12 mes	97,8	2,9	24 (21-25)	49 (46-50)	68 (65-71)	83 (78-87)	0,1
25 °C/60 % de HR, 18 mes	98,2	2,3	20 (17-22)	47 (43-51)	68 (64-72)	83 (80-87)	0,0
40 °C/75 % de HR, 1 mes	99,7	3,0	24 (22-26)	53 (50-57)	76 (74-81)	92 (89-99)	0,1
40 °C/75 % de HR, 3 mes	98,6	2,3	24 (22-25)	51 (47-53)	74 (71-76)	90 (87-92)	0,1
40 °C/75 % de HR, 6 mes	99,2	2,5	24 (23-24)	50 (48-52)	72 (69-76)	88 (83-92)	0,0

Se realizaron dos modificaciones en el proceso del Ejemplo 2A. En primer lugar, el tiempo de agitación después de la adición de agente plastificante en la solución de revestimiento de ER se controló de manera coherente para que fuera de al menos una hora con un límite superior de, por ejemplo, 2 h. En segundo lugar, se instaló una rueda desecante para controlar firmemente el punto de rocío durante el secado/curado. Un punto de rocío diana para la formación de capas de fármaco, revestimiento de perla de ER, y curado de perla de ER se estableció en 8-10 °C.

5

La Tabla 3 resume los valores medios con desviaciones estándar, valores máximos y mínimos del ensayo, disoluciones, humedad, agentes degradantes totales, y uniformidad de las unidades de dosificación para los lotes comerciales después de adoptar los nuevos controles de manera coherente (es decir, control del tiempo de agitación y punto de rocío de curado del Ejemplo 2B): 7 lotes de cápsulas de ciclobenzaprina HCl de MR, 30 mg (PF313) y 32 lotes de cápsulas de ciclobenzaprina HCl de MR, 15 mg (PF312). El Lote de Validación del Proceso inicial, PF3130001 V, y uno de los primeros 3 lotes comerciales (PF3130006) con respecto a los mencionados anteriormente (fabricados de acuerdo con el Ejemplo 2A) que presentaba valores de disolución atípicos (es decir, elevados o bajos), se muestran por separado en la Tabla 3. Es evidente que los valores del ensayo y de disolución son próximos, lo que indica que los procesos de fabricación son lo suficientemente sólidos.

10

15

ES 2 625 485 T3

Tabla 3: Datos Analíticos para Cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR de 15 y 30 mg

Cápsula de Ciclobenzaprina HCl de MR	Media del Ensayo (%)	Humedad (%)	% de Fármaco Liberado				Impureza Total (%)	Uniformidad de Unidades de Dosificación	
			2 h	4 h	8 h	16 h		Ensayo (%)	Desv Est Media
Lote de Validación (PF3130001V) y Lote Comercial (PF3130006) de Cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR, 30 mg, con Perfiles de Liberación de Fármaco Atípicos									
PF313EA001 V	101,3	1,7	35	60	79	93	0,03	100,0	4,1
PF313EA006	100,7	1,0	20	46	67	84	0,00	101,1	5,8
Media de 7 Lotes de Cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR 30 mg (PF313)									
Media	100,4	1,54	30,3	55,7	75,2	89,3	0,07	100,9	2,55
Desv Est	0,96	0,18	3,0	3,5	3,8	3,5	0,04	1,49	0,56
Máx (%)	101,9	1,9	35	61	80	93	0,11	103,7	3,25
Mín (%)	99,3	1,4	26	51	69	84	0,02	99,4	1,69
Media de 32 Lotes de Cápsulas de Ciclobenzaprina HCl de MR 15 mg (PF312)									
Media	99,6	2,1	24,1	50,5	71,2	86,7	0,066	99,8	3,38
Desv Est	2,72	0,52	3,40	3,64	3,76	3,54	0,049	2,88	1,03
Máx (%)	103,9	3,0	33	58	79	93	0,20	106,3	5,81
Mín (%)	92,2	1,0	17	43	63	79	0,00	94,7	1,74

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende:
- 5 a) revestir partículas inertes con una composición que forma una capa de fármaco que comprende ciclobenzaprina o una sal, un solvato y/o un éster farmacéuticamente aceptables de la misma, y un disolvente farmacéuticamente aceptable, formando de ese modo perlas de IR;
- 10 b) revestir las perlas de IR con una composición de revestimiento de ER que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C, formando de ese modo perlas de ER;
- 15 c) curar las perlas de ER a 60 °C durante 4-12 horas en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C.
2. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente revestir las perlas de IR de la etapa a) con una composición de revestimiento de sellado que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable antes de dicha etapa b) de revestimiento de ER.
3. El método de la reivindicación 2, en el que dichas partículas inertes tienen un tamaño de partícula de 20-25 mesh.
4. El método de la reivindicación 2, en el que:
- 25 (i) dicha composición de revestimiento de sellado comprende adicionalmente agua, o
(ii) en el que el polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable comprende hidroxipropil metilcelulosa, o
(iii) en el que las perlas de IR comprenden un 2 % del polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.
- 30 5. El método de la reivindicación 1, en el que dichas etapas de revestimiento a) y b) se realizan en una atmósfera que tiene un punto de rocío que varía de 5-20 °C.
6. El método de la reivindicación 1, en el que el agente plastificante se selecciona entre el grupo que consiste en ftalato de dietilo, triacetina, citrato de tributilo, citrato de tri-etilo, citrato de acetil tri-n-butilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino, mono- y di-glicéridos acetilados, monoestearato de glicerilo, triacetato de glicerilo, tributilato de glicerilo, ftalatos, citratos, tributirato de glicerol; sebacatos, adipatos, azelatos, benzoatos, clorobutanol, polietilenglicoles, aceites vegetales, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite mineral, fumaratos, malatos, oxalatos, succinatos, butiratos, ésteres de alcohol cetílico, malonatos, polisorbatos, glicerina, N-butilbencenosulfonamida, N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos o el agente plastificante comprende ftalato de dietilo.
- 40 7. El método de la reivindicación 1, en el que:
- 45 (i) la composición de revestimiento de ER comprende etilcelulosa y ftalato de dietilo disueltos en un disolvente que comprende acetona y agua en una proporción de peso de acetona/agua que varía de 85/15 a 98/2, o
(ii) en el que la proporción de polímero insoluble en agua con respecto a agente plastificante es de 9:1, o
(iii) en el que las perlas de ER comprenden un 9 % del polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable y agente plastificante.
- 50 8. El método de la reivindicación 1, en el que la composición que forma una capa de fármaco comprende adicionalmente clorhidrato de ciclobenzaprina y acetona:agua a 50:50.
9. El método de la reivindicación 1, en el que el polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en etilcelulosa, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, propionato de celulosa, acetato de polivinilo, copolímeros neutros a base de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, copolímeros de ésteres de ácidos acrílico y metacrílico con grupos amonio cuaternario, copolímeros de ácido amónico metacrílico insensibles al pH, ceras, polisacáridos acetilados, poliuretanos, hidroxipropil metilcelulosa de alto peso molecular, polímeros de poliacrilato y polimetacrilato y mezclas de los mismos o el polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable comprende etilcelulosa.
- 60 10. El método de la reivindicación 1, en el que la composición que forma una capa de fármaco comprende clorhidrato de ciclobenzaprina y, después de secar, las perlas con capa de fármaco comprenden de un 20 % en peso a un 30 % en peso de clorhidrato de ciclobenzaprina, más preferentemente un 25 % en peso de clorhidrato de ciclobenzaprina.
- 65 11. El método de la reivindicación 1, en el que las perlas de ER comprenden de un 7 % a un 12 % del polímero

insoluble en agua farmacéuticamente aceptable.

12. El método de la reivindicación 1, en el que las perlas de ER proporcionan un perfil de liberación de fármaco:

5 (i) que no se desvía en más de un 10 % en ningún momento en el siguiente patrón de disolución:

después de 2 horas, se libera no más de un 40 % del principio activo total;

después de 4 horas, se libera un 40-65 % del principio activo total;

después de 8 horas, se libera un 60-85 % del principio activo total; y

10 opcionalmente después de 12 horas, se libera un 75-85 % del principio activo total,

o,

(ii) de un 20 % a un 50 % después de 2 horas,

15 en cada caso cuando el ensayo se realiza usando el Aparato 2 de la Farmacopea de Estados Unidos, palas a 50 rpm, en 900 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.

13. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 5
en el que la atmósfera tiene un punto de rocío que varía de 6-17 °C.

20

14. El método de la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica comprende:

(i) 30 mg de ciclobenzaprina HCl y proporciona una concentración máxima en el plasma sanguíneo ($C_{m\acute{a}x}$) dentro del intervalo de un 80 % a un 125 % de 19,9 ng/ml de ciclobenzaprina HCl y un AUC_{0-168} dentro del intervalo de un 80 % a un 125 % de 736,6 ng·h/ml después de una sola administración oral de la misma, o

25

(ii) 15 mg de ciclobenzaprina HCl y proporciona una concentración máxima en el plasma sanguíneo ($C_{m\acute{a}x}$) dentro del intervalo de un 80 % a un 125 % de 8,3 ng/ml de ciclobenzaprina HCl y un AUC_{0-168} dentro del intervalo de un 80 % a un 125 % de 318,3 ng·h/ml después de una sola administración oral de la misma.

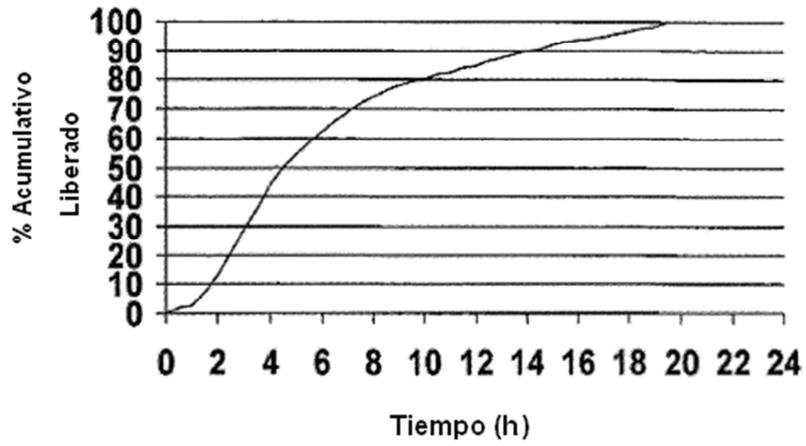


Figura 1

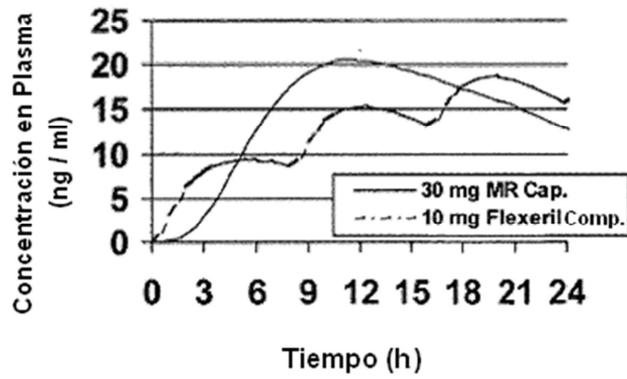


Figura 2

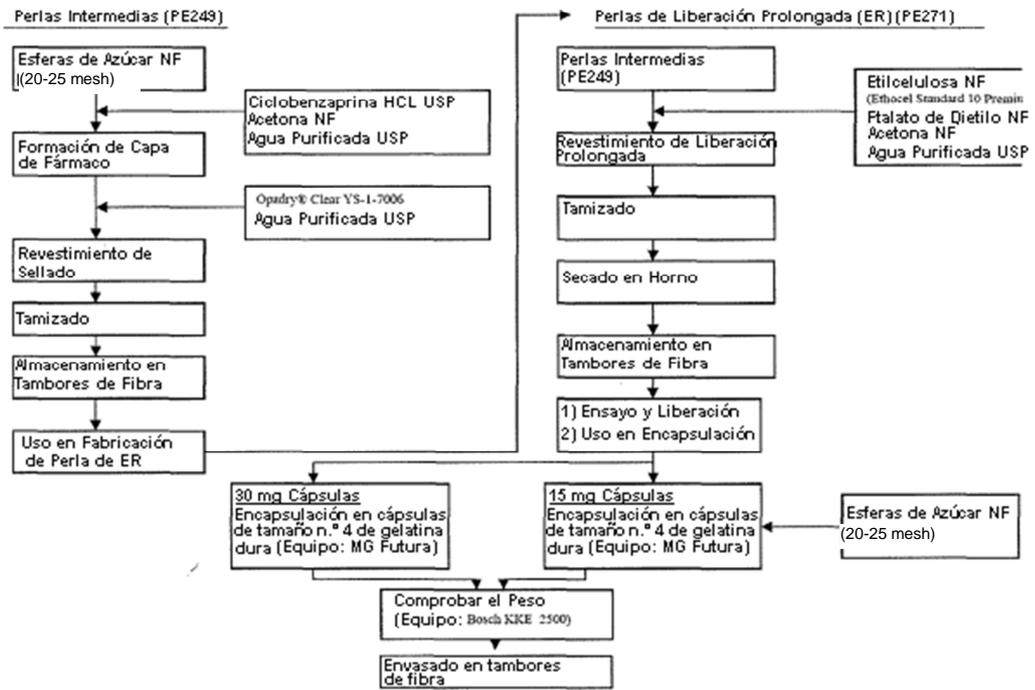


Figura 3

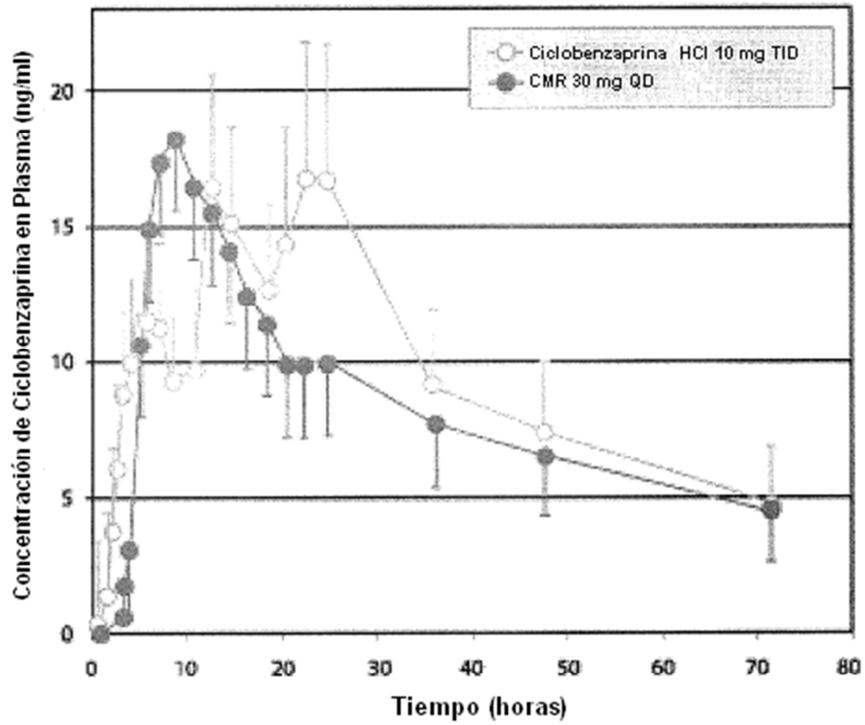


Figura 4

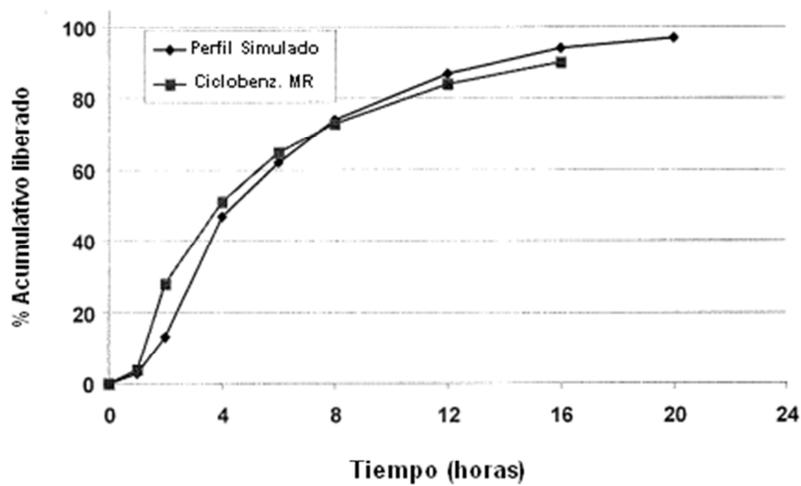


Figura 5

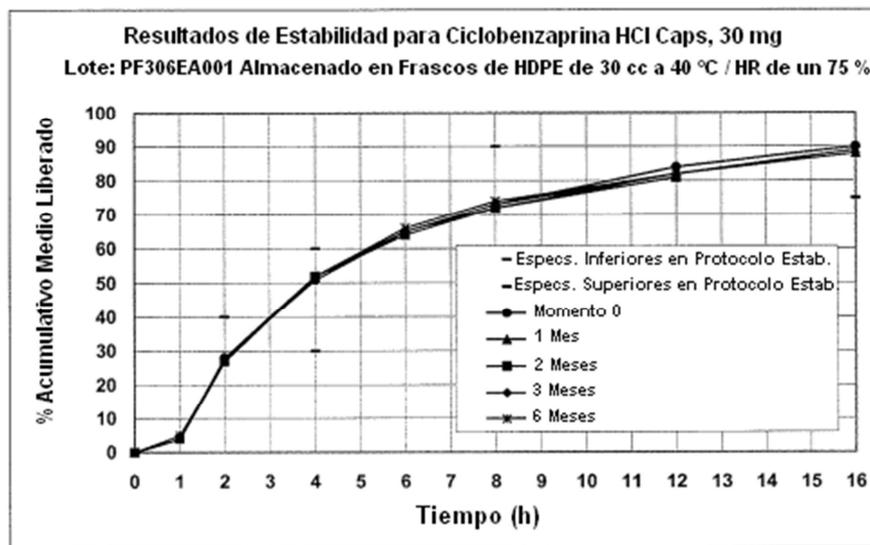


Figura 6