(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 773 834**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2012** **PCT/US2012/027926**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012** **WO12122193**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2012** **E 12755254 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019** **EP 2683245**

(54) Título: **Métodos y composiciones para tratar la depresión usando ciclobenzaprina**

(30) Prioridad:

07.03.2011 US 201161449838 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.07.2020

(73) Titular/es:

TONIX PHARMA HOLDINGS LIMITED (100.0%)
Victoria Place, 5th Floor 31 Victoria Street
Hamilton HM 10, BM

(72) Inventor/es:

LEDERMAN, SETH

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 773 834 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

Métodos y composiciones para tratar la depresión usando ciclobenzaprina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciclobenzaprina para su uso en el tratamiento o prevención de la depresión y a composiciones farmacéuticas relacionadas. Son de particular interés las composiciones farmacéuticas que comprenden ciclobenzaprina, sola o en combinación con un fármaco antidepresivo.

Antecedentes de la invención

La ciclobenzaprina, o 3-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-N,N-dimetil-1-propanamina, fue aprobada por primera vez por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. en 1977 para el tratamiento de espasmos musculares agudos de origen local. (Katz, W., et al., *Cyclobenzaprine in the Treatment of Acute Muscle Spasm: Review of a Decade of Clinical Experience*, *Clinical Therapeutics* 10: 216-228 (1988)). La ciclobenzaprina también se ha estudiado en el tratamiento de la fibromialgia. En un estudio de 120 pacientes con fibromialgia, los que recibieron ciclobenzaprina (de 10 a 40 mg) durante un período de 12 semanas tuvieron una mejora significativa de la calidad del sueño y la puntuación del dolor. También hubo una reducción en el número total de puntos dolorosos a la palpación y tensión muscular.

La ciclobenzaprina (de 75 a 400 mg) también se ha utilizado para el tratamiento de la depresión endógena, como se publicó en Vinar et al. ("*Proheptatriene in depression (extensive study)*", *Activitas Nervosa Superior*, 1965, Vol. 7, n.º 3, página 290) y en Grof et al. ("*Preliminary comparative trial of proheptatriene and imipramine in the treatment of depressions (An intensive and controlled study)*", *Activitas Nervosa Superior*, 1965, Vol. 7, n.º 3, páginas 288-289).

Además, se ha investigado la utilidad de una dosis muy baja de ciclobenzaprina como agente para mejorar la calidad del sueño, para mejorador de la profundidad del sueño o para tratar trastornos del sueño. El régimen de dosificación muy baja se consideró particularmente útil en el tratamiento de trastornos del sueño provocados o exacerbados por el síndrome de fibromialgia, la fatiga prolongada, la fatiga crónica, el síndrome de fatiga crónica, un trastorno del sueño, un trastorno doloroso psicógeno, el síndrome de dolor crónico (de tipo II), la administración de un fármaco, una enfermedad autoinmunitaria, el estrés o la ansiedad, o trastornos del sueño asociados a los mismos, o para tratar una enfermedad provocada o exacerbada por trastornos del sueño y síntomas de dicha enfermedad y trastorno de ansiedad generalizada. Véanse las Patentes de los EE.UU. N.º 6.395.788 y 6.358.944.

Es importante desarrollar nuevos métodos y composiciones farmacéuticas que mejoren la depresión con efectos secundarios mínimos.

Sumario de la invención

En un aspecto, la divulgación es un método para tratar la depresión que comprende administrar a un ser humano que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende ciclobenzaprina en una cantidad terapéuticamente eficaz y un vehículo terapéuticamente eficaz, en donde dicho tratamiento mejora o elimina la depresión. Normalmente, la ciclobenzaprina se administra al acostarse. En general, la dosis es inferior a 5 mg/día. Un fármaco antidepresivo puede administrarse secuencial o simultáneamente. En un segundo aspecto, la divulgación es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ciclobenzaprina en combinación con un fármaco antidepresivo.

La presente invención proporciona ciclobenzaprina para su uso de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

Los inventores han descubierto que el tratamiento con ciclobenzaprina se asoció a una mejora significativa en la subpuntuación de depresión ADH en pacientes con fibromialgia. La Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (ADH) es una escala de autoevaluación por el paciente ampliamente utilizada con 14 preguntas (7 preguntas de "ansiedad" y 7 preguntas de "depresión") que varía de 0 a 42. Por tanto, los inventores creen que una dosis baja de ciclobenzaprina será eficaz para tratar la depresión, incluyendo el trastorno depresivo mayor. Por tanto, un aspecto de la divulgación es un método para tratar la depresión, incluyendo el trastorno depresivo mayor, usando una dosis muy baja de ciclobenzaprina.

La "ciclobenzaprina" incluye ciclobenzaprina o un metabolito de la misma, un profármaco de ciclobenzaprina o un metabolito del mismo. Los metabolitos de la ciclobenzaprina que pueden ser útiles son los metabolitos que tienen una actividad sustancialmente igual o mejor que la de la ciclobenzaprina en el alivio de los síntomas de la depresión. Los metabolitos de la ciclobenzaprina que pueden ser útiles incluyen CBP 10,11-trans-dihidriol, N-desmetil-2-hidroxiciclobenzaprina, 3-hidroxiciclobenzaprina, N-desmetilciclobenzaprina, N-óxido de ciclobenzaprina o un isómero quiral de estos metabolitos. Un profármaco de ciclobenzaprina es un derivado de ciclobenzaprina que se metaboliza

in vivo en el agente activo. Los profármacos que pueden ser útiles son aquellos que tienen una actividad sustancialmente igual o mejor que la de la ciclobenzaprina en el tratamiento o la prevención de los síntomas de la depresión. Se conocen en la técnica métodos para preparar profármacos (por ejemplo, Balant, L. P., *Prodrugs for the Improvement of Drug Absorption Via Different Routes of Administration*, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 15: 143-153 (1990); y Bundgaard, H., *Novel Chemical Approaches in Prodrug Design, Drugs of the Future* 16: 443-458 (1991).

Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de ciclobenzaprina para los fines de la presente divulgación se refiere a la cantidad del compuesto que previene o alivia o elimina la depresión. Un médico puede determinar fácilmente cuando se previenen, se alivian o se eliminan los síntomas, por ejemplo, a través de la observación clínica de un sujeto o a través de la notificación de síntomas por parte del sujeto durante el curso del tratamiento. Un experto en la materia puede determinar fácilmente una cantidad eficaz de una ciclobenzaprina que ha de administrarse, teniendo en cuenta factores tales como el tamaño, el peso, la edad y el sexo del sujeto, el grado de penetración o persistencia de la enfermedad y la gravedad de los síntomas, y la vía de administración. En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de ciclobenzaprina administrada a un sujeto está entre 0,1 mg y aproximadamente 50 mg/día, entre 0,5 y aproximadamente 10 mg/día, entre 1 mg y 5 mg/día o entre 1 y 4 mg/día. También se contemplan dosis más altas o más bajas.

En un caso, la ciclobenzaprina se administra a una dosis muy baja para minimizar los efectos secundarios observados a dosis más altas. Las dosis bajas incluyen dosis de menos de 5 mg/día o menos de 2,5 mg/día. También se contemplan dosis incluso más bajas. La cantidad de ciclobenzaprina que ha de administrarse de acuerdo con la invención es inferior a 5 mg/día. En general, la terapia con ciclobenzaprina puede realizarse indefinidamente para aliviar los síntomas de interés y la frecuencia de la dosificación puede cambiarse para tomarla según sea necesario. El período de tratamiento debe alargarse durante el tiempo que sea necesario para aliviar los síntomas de la depresión y la ciclobenzaprina debe administrarse por la noche y en una dosis adecuada. Por ejemplo, las dosis pueden ser de 1 mg/día, 2 mg/día, 3 mg/día o 4 mg/día.

En una realización, la ciclobenzaprina se administra en combinación con un fármaco que alivia los síntomas de la depresión. Los fármacos pueden administrarse secuencial o simultáneamente con la ciclobenzaprina. Los fármacos incluyen un antagonista de los receptores alfa-1-adrenérgicos, un antagonista beta-adrenérgico, un anticonvulsivo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina. Un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina de ejemplo incluyen, pero sin limitación, bupropión (a una dosis de entre aproximadamente 105 mg y 450 mg/día), citalopram (a una dosis de entre aproximadamente 10 mg y 40 mg/día), desvenlafaxina (a una dosis de entre aproximadamente 50 mg y 400 mg/día), duloxetina (a una dosis de entre aproximadamente 40 mg y 120 mg/día), escitalopram (a una dosis de entre aproximadamente 10 mg y 20 mg/día), fluoxetina (a una dosis de entre aproximadamente 20 mg y 80 mg/día), fluvoxamina (a una dosis de entre aproximadamente 100 mg y 300 mg/día), milnaciprán (a una dosis de entre aproximadamente 30 mg y 200 mg/día), paroxetina (a una dosis de entre aproximadamente 20 mg y 50 mg/día), sertralina (a una dosis de entre aproximadamente 50 mg y 200 mg/día), tradodona (a una dosis de entre aproximadamente 150 mg y 600 mg/día) y venlafaxina (a una dosis de entre aproximadamente 75 mg y 225 mg/día). Los anticonvulsivos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, carbamazepina (a una dosis de entre aproximadamente 400 mg y 1200 mg/día), gabapentina (a una dosis de entre aproximadamente 900 y 1800 mg/día), lamotrigina (a una dosis de entre aproximadamente 100 mg y 400 mg/día), oxcarbazepina (a una dosis de entre aproximadamente 1200 mg y 2400 mg/día), pregabalina (a una dosis de entre aproximadamente 150 mg y 600 mg/día), tiagabina (a una dosis de entre aproximadamente 32 mg y 56 mg/día), topiramato (a una dosis de entre aproximadamente 200 mg y 400 mg/día) y valproato (a una dosis de entre aproximadamente 1200 mg y 1500 mg). Los antagonistas de los receptores alfa-1-adrenérgicos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, prazosina administrada a una dosis de entre aproximadamente 0,5 mg y 15 mg/día.

En general, la cantidad de ciclobenzaprina en la composición farmacéutica está entre 0,1 mg y aproximadamente 50 mg, entre 0,5 y aproximadamente 30 mg o entre 1 mg y 20 mg. También se contemplan dosis más altas o más bajas. En un caso particular, la cantidad de ciclobenzaprina es muy baja para minimizar los efectos secundarios observados con cantidades más altas. Las cantidades muy bajas son de menos de 10 mg o menos de 5 mg o menos de 2,5 mg. También se contemplan cantidades incluso menores. En otra realización de la invención, la ciclobenzaprina se combina con un fármaco que puede aliviar adicionalmente los síntomas de la depresión. Los fármacos incluyen un antagonista de los receptores alfa-1-adrenérgicos, un antagonista beta-adrenérgico, un anticonvulsivo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina. Los anticonvulsivos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, carbamazepina (de 400 mg a 1200 mg), gabapentina (de 900 mg a 1800 mg), lamotrigina (de 100 mg a 400 mg), oxcarbazepina (de 1200 mg a 2400 mg), pregabalina (de 150 mg a 600 mg), tiagabina (de 32 mg a 56 mg), topiramato (de 200 mg a 400 mg) y valproato (de 1200 mg a 1500 mg). Un antagonista de los receptores alfa-1-adrenérgicos de ejemplo incluye, pero sin limitación, prazosina en una cantidad de 0,5 mg a 15 mg. Un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina de ejemplo es el escitalopram (en la cantidad de 10 mg y 20 mg).

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar al paciente una dosis eficaz de ciclobenzaprina. Por ejemplo, pueden emplearse la vía bucal, oral, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, sublingual, intranasal, intramuscular, intratecal y similar, según sea apropiado. El término parenteral como se usa en

el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, tales como comprimidos ranurados, comprimidos recubiertos o comprimidos de disolución oral; películas delgadas, comprimidos oblongos, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura), trociscos, grageas, dispersiones, suspensiones, soluciones, parches y similares, incluyendo formulaciones de liberación sostenida bien conocidas en la técnica. En una realización preferida, la forma farmacéutica es un comprimido de disolución oral o una película fina.

Por "vehículo farmacéuticamente aceptable" se entiende cualquier diluyente o excipiente que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y que no sea perjudicial para el receptor. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse basándose en la vía de administración deseada, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral pueden tomar la forma de una solución, dispersión, suspensión o emulsión acuosas o no acuosas. En la preparación de composiciones farmacéuticas para la administración parenteral, la ciclobenzaprina puede mezclarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado tal como agua, aceite (en particular un aceite vegetal), etanol, soluciones salinas (por ejemplo, solución salina normal), dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas, glicerol o glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol. Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral contienen preferentemente una sal hidrosoluble de ciclobenzaprina. También pueden añadirse agentes estabilizantes, agentes antioxidantes y conservantes a las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral. Los agentes antioxidantes adecuados incluyen sulfito, ácido ascórbico, ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, metil o propilparabeno y clorbutanol.

En la preparación de composiciones farmacéuticas para la administración oral, la ciclobenzaprina puede combinarse con uno o más ingredientes inactivos sólidos o líquidos para formar comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos u otras formas de dosificación oral adecuadas. Por ejemplo, la ciclobenzaprina puede combinarse con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un disolvente, carga, aglutinante, humectante, agente disgregante, retardador de la disolución, acelerador de la absorción, agente humectante, agente absorbente o lubricante. En una realización, la ciclobenzaprina se combina con carboximetilcelulosa de calcio, estearato de magnesio, manitol o almidón, y se conforma en comprimidos mediante métodos de formación de comprimidos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera de proporcionar absorción bucal, incluyendo formulaciones de película delgada y comprimidos de disolución oral, para proporcionar una absorción más rápida que la vía oral/GI y sortear el metabolismo de primer paso hepático de la ciclobenzaprina por el citocromo P-450 3A4 como sustrato del CYP3A. Preferentemente, una composición farmacéutica de liberación controlada es capaz de liberar ciclobenzaprina en un sujeto con un inicio rápido, de manera de mantener una actividad farmacológica sustancialmente constante o deseada durante un período de tiempo dado, reducir o eliminar el efecto de los alimentos sobre la absorción y proporcionar la eliminación del fármaco y los metabolitos del cuerpo con una fase de eliminación terminal reducida.

Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse de manera de proporcionar una liberación controlada de ciclobenzaprina tras la administración de la composición a un sujeto. Preferentemente, una composición farmacéutica de liberación controlada es capaz de liberar ciclobenzaprina en un sujeto a una velocidad deseada, de manera de mantener una actividad farmacológica sustancialmente constante o deseada durante un período de tiempo dado. Como se usa en el presente documento, un "componente de liberación controlada" es un compuesto tal como un lípido o una mezcla de lípidos, liposoma y/o microesfera que inducen la liberación controlada de ciclobenzaprina en el sujeto tras la exposición a un determinado compuesto fisiológico o condición. Por ejemplo, el componente de liberación controlada puede ser biodegradable, puede activarse mediante exposición a un determinado pH o temperatura, mediante exposición a un entorno acuoso o mediante exposición a enzimas.

La formulación de composiciones farmacéuticas de liberación controlada está dentro de la experiencia en la materia. Se describen formulaciones de liberación controlada adecuadas para su uso en la presente invención en, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 5.674.533 (formas de dosificación líquidas), la Patente de los EE.UU. N.º 5.591.767 (parche transdérmico de depósito líquido), la Patente de los EE.UU. N.º 5.120.548 (dispositivo que comprende polímeros hinchables), la Patente de los EE.UU. N.º 5.073.543 (vehículo de gangliósido-liposoma), la Patente de los EE.UU. N.º 5.639.476 (formulación sólida estable recubierta con un polímero acrílico hidrófobo).

También pueden usarse micropartículas biodegradables para formular composiciones farmacéuticas de liberación controlada adecuadas para su uso en la presente invención, por ejemplo, como se describe en las Patentes de los EE.UU. N.º 5.354.566 y 5.733.566.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de liberación controlada comprenden ciclobenzaprina y un componente de liberación controlada. Como se usa en el presente documento, un "componente de liberación controlada" es un compuesto tal como un polímero, matriz polimérica, gel, membrana permeable, liposoma y/o microesfera que inducen la liberación controlada de ciclobenzaprina en el sujeto tras la exposición a un determinado compuesto fisiológico o condición. Por ejemplo, el componente de liberación controlada puede ser biodegradable, puede activarse mediante exposición a un determinado pH o temperatura, mediante exposición a un entorno acuoso o mediante exposición a enzimas. Un ejemplo de un componente de liberación controlada que se activa mediante

exposición a determinada temperatura es un sol-gel. En esta realización, la ciclobenzaprina se incorpora en una matriz sol-gel que es un sólido a temperatura ambiente. Esta matriz sol-gel se implanta en un sujeto que tiene una temperatura corporal lo suficientemente alta para inducir la formación de gel de la matriz sol-gel, liberando de este modo el principio activo en el sujeto.

En una realización, las composiciones farmacéuticas pueden comprender ciclobenzaprina y componentes que forman micelas. Las micelas que contienen ciclobenzaprina en el estómago y el intestino delgado proximal facilitan la absorción. Se encuentra un ejemplo de un componente micelar que se activa mediante exposición a determinada temperatura en las Patentes de los EE.UU. N.º 6.761.903; 6.720.001; 6.383.471; 6.309.663; 6.267.985; y 6.248.363. En esta realización, la ciclobenzaprina se incorpora en una cápsula de gelatina blanda. Dichos componentes pueden imitar el aumento de la absorción denominado "efecto de los alimentos" y dichas formulaciones pueden proporcionar una absorción más predecible mediante la eliminación del "efecto de los alimentos" de fuentes dietéticas.

La composición puede administrarse mediante aerosol o inhalación nasal. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica del principio activo (es decir, ciclobenzaprina o metabolito de la misma) en la prevención o el tratamiento de un ser humano variará con el tipo de afección, la gravedad de la afección del paciente y la vía de administración. La dosis y la frecuencia de la dosis también variarán de acuerdo con la edad, el peso y la respuesta del paciente individual. Sin embargo, la dosis no será igual o superior a 5 mg por día. En una realización preferida, se proporciona una dosis al acostarse o hasta varias horas antes de acostarse para facilitar que se consiga un sueño profundo y reparador. La hora de acostarse puede ser cualquier hora del día a la que una persona se sumerja en el período de sueño más extenso.

Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos anteriormente puede combinarse con una intervención psicoterápica para mejorar el resultado del tratamiento. Es de particular interés la intervención psicoterápica dirigida a la mejora en términos de reducción de la depresión.

Puede usarse un ensayo farmacogenómico para medir el citocromo CYP3A4, CYP1A2, CYP3A y CYP2G6 para predecir el metabolismo de la ciclobenzaprina por determinados pacientes en medicina personalizada. Por tanto, la divulgación es un método para seleccionar una dosis eficaz de ciclobenzaprina que ha de administrarse a un ser humano que necesita dicho tratamiento para corregir variaciones en el metabolismo de la ciclobenzaprina. El método comprende obtener una muestra genética de dicho ser humano e identificar el genotipo de CYP1A2, CYP3A4, CYP3A o CYP2G6 de dicho ser humano, por ejemplo, usando una micromatriz génica o una técnica de PCR, para identificar los alelos de uno o más de los genes. Diferentes alelos metabolizan la ciclobenzaprina a diferentes velocidades. Para individuos que tienen un alelo de citocromo identificado como que metaboliza la ciclobenzaprina rápidamente, se administra una dosis más alta de ciclobenzaprina. Para individuos que tienen un alelo identificado como que metaboliza la ciclobenzaprina lentamente, se administra una dosis más baja de ciclobenzaprina. El ensayo genético puede comercializarse como un kit con el producto a los médicos/servicios de ensayos de laboratorio.

Con el fin de que la presente divulgación pueda comprenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos solo tienen fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la divulgación o la invención de ninguna manera. La puesta en práctica de la divulgación se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

EJEMPLO 1 Formulación de comprimidos

Una formulación oral típica para comprimidos recubiertos consiste en lo que se indica a continuación:

Cantidad de fórmula por comprimido (mg.) ciclobenzaprina 1,0, lactosa 74,0, almidón de maíz 35,0, agua (por mil comprimidos) 30,0 ml, estearato de magnesio 1,0, almidón de maíz 25,0. El principio activo (ciclobenzaprina) se mezcla con la lactosa hasta que se forma una mezcla uniforme. Se mezcla la menor cantidad de almidón de maíz con una cantidad adecuada de agua para formar una pasta de almidón de maíz. Después, esto se mezcla con la mezcla uniforme hasta que se forma una masa húmeda uniforme. El almidón de maíz restante se añade a la masa húmeda resultante y se mezcla hasta obtener gránulos uniformes. Después, los gránulos se tamizan a través de una máquina de molienda adecuada, usando un tamiz de acero inoxidable de 0,635 cm (1/4 de pulgada). Después, los gránulos molidos se secan en un horno de secado adecuado hasta que se obtiene el contenido de humedad deseado. Después, los gránulos secos se muelen a través de una máquina de molienda adecuada usando un tamiz de acero inoxidable de malla 0,635 cm (1/4). Después, se mezcla el estearato de magnesio y la mezcla resultante se comprime en comprimidos de la forma, el espesor, la dureza y la disgregación deseados.

Los comprimidos se recubren mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Por ejemplo, pueden disolverse 2,5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa en 25 mg de agua desionizada. Una suspensión acuosa (10 mg) de 1,88 mg de talco, 0,5 mg de dióxido de titanio, 0,1 mg de óxido de hierro amarillo y 0,02 mg de óxido de hierro rojo se agita en esta solución. La suspensión de recubrimiento se pulveriza sobre los comprimidos y los comprimidos recubiertos se secan durante la noche a 45 º C.

EJEMPLO 2 Desarrollo de una formulación optimizada de cápsula de gelatina blanda de DMB de ciclo para la depresión.

Los inventores están desarrollando una cápsula de gelatina blanda novedosa (KRL103) que emplea una mezcla específica de lípidos para formar micelas que contengan ciclobenzaprina y que se espera que acelere la absorción en el tracto GI superior, aumente la eficiencia de la absorción (en el estómago y el intestino delgado proximal); disminuya o elimine el efecto de los alimentos (que es del 20 % para la formulación de ciclobenzaprina Amrix) y acelere la eliminación (puesto que una absorción en el tracto GI inferior puede prolongar la fase de eliminación terminal en las formulaciones existentes). Se espera que la formulación de cápsula de gelatina blanda dé como resultado una mayor precisión de dosificación; una menor posibilidad de "resaca" mañanera; y una inducción del sueño potencialmente más rápida.

EJEMPLO 3 Tratamiento de la depresión

De 37 pacientes con fibromialgia (Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR, del inglés *American College of Rheumatology*), criterios de 1990) en la población seleccionada, 36 se aleatorizaron y 33 completaron este estudio de 8 semanas, con ocultación doble, controlado con placebo y de modificación a escala de la dosis, de dosis muy bajas de ciclobenzaprina (DMB CBP) 1 - 4 mg al acostarse. Los inventores evaluaron los cambios en los síntomas subjetivos y en las medidas objetivas del sueño en la población tratada (n = 36), que incluyen: dolor, dolor a la palpación (dolorimetría), fatiga, estado de ánimo [Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (ADH)] y fisiología del sueño mediante EEG (en la selección, en el momento basal y en las semanas 2, 4 y 8).

Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (ADH). La Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (ADH) es una escala de autoevaluación por el paciente ampliamente utilizada con 14 preguntas (7 preguntas de "ansiedad" y 7 preguntas de "depresión") que varía de 0 a 42. Para los sujetos que recibieron DMB CBP, el puntaje de ADH cambió de 13,7 en el momento basal a 10,4 en la semana 8, que fue una disminución (o mejora) de 3,3 (24,1 %, p = 0,012). Por el contrario, el tratamiento con placebo no dio como resultado cambios estadísticamente significativos en la escala ADH, que fue de 15,7 en el momento basal y 15,1 en la semana 8 (-3,8 %, p = 0,459). La comparación del cambio desde el momento basal entre los grupos de DMB CBP y de placebo en la semana 8 no reveló ningún efecto significativo del tratamiento con DMB CBP en la escala de ADH.

También se analizó la puntuación de la subescala de depresión ADH. Para los sujetos que recibieron DMB CBP, la subescala de depresión ADH cambió de 6,3 en el momento basal a 4,9 en la semana 8, que fue una disminución (o mejora) de 1,4 (22,2 %, p = 0,017). Por el contrario, el tratamiento con placebo no dio como resultado cambios estadísticamente significativos en la subescala de depresión ADH intragrupo, de 6,7 en el momento basal a 7,4 en la semana 8, que fue un aumento de 0,7 (10,4 %, p = 0,319). La comparación del cambio desde el momento basal entre los grupos de DMB CBP y de placebo en la semana 8 reveló que el tratamiento con DMB CBP se asoció a una mejora significativa en la puntuación de depresión ADH (p = 0. 023.

La presente invención puede realizarse de otras formas específicas sin apartarse del espíritu o atributos esenciales de la misma y, en consecuencia, debe hacerse referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a la memoria descriptiva anterior, como indicación del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Ciclobenzaprina para su uso en un método para tratar la depresión en un paciente con fibromialgia, comprendiendo dicho método administrar al paciente con fibromialgia dicha ciclobenzaprina, en donde el tratamiento con ciclobenzaprina mejora o elimina la depresión y en donde la cantidad de ciclobenzaprina administrada es inferior a 5 mg/día.

2. La ciclobenzaprina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de ciclobenzaprina administrada es inferior a 2,5 mg/día.

3. La ciclobenzaprina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende adicionalmente administrar secuencial o simultáneamente un fármaco antidepresivo.

4. La ciclobenzaprina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma farmacéutica utilizada para administrar la ciclobenzaprina es un comprimido de disolución oral o una película fina.

5. La ciclobenzaprina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la ciclobenzaprina se administra en combinación con una intervención psicoterápica.

6. La ciclobenzaprina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la ciclobenzaprina se administra al acostarse.