

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 441**

51 Int. Cl.:

A61P 21/02 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 19214535 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024** **EP 3650081**

54 Título: **Formulaciones eutécticas de clorhidrato de ciclobenzaprina y manitol**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361792757 P

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

16.10.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NEBULONI, MARINO y
COLOMBO, PATRIZIA

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 982 441 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

Formulaciones eutécticas de clorhidrato de ciclobenzaprina y manitol

5 Solicitud relacionada

Esta solicitud es una reivindicación de la prioridad y beneficios de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos 61/792,757 presentada el 15 de marzo de 2013.

10 Antecedentes de la invención

La ciclobenzaprina, o 3-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina, se aprobó por primera vez por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos en 1977 para el tratamiento de espasmos musculares agudos de origen local. (Katz, W., y otros, Clinical Therapeutics 10:216-228 (1988)). La amitriptilina o 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepteno-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina, se aprobó por primera vez por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para el tratamiento de la depresión.

Estudios posteriores demostraron que la ciclobenzaprina también es efectiva en el tratamiento del síndrome de fibromialgia, del trastorno de estrés postraumático (PTSD), de la lesión cerebral traumática (TBI), del trastorno de ansiedad generalizada y de la depresión. Además, se ha investigado la utilidad de la ciclobenzaprina como un agente para mejorar la calidad del sueño, para profundizar el sueño o para tratar las alteraciones del sueño. Sin embargo, aunque las terapias aprobadas por la FDA abordan el dolor y el estado de ánimo, actualmente no existen tratamientos aprobados por la FDA que aborden las alteraciones del sueño y la fatiga asociadas con el síndrome de fibromialgia. El tratamiento con ciclobenzaprina puede ser particularmente útil en el tratamiento de las alteraciones del sueño causadas, exacerbadas o asociadas con el síndrome de fibromialgia, fatiga prolongada, fatiga crónica, síndrome de fatiga crónica, un trastorno del sueño, un trastorno de dolor psicógeno, el síndrome de dolor crónico (tipo II), la administración de un fármaco, una enfermedad autoinmunitaria, el estrés o la ansiedad, o para el tratamiento de una enfermedad provocada o exacerbada por trastornos del sueño y los síntomas de tal enfermedad. Ver, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núms. 6,395,788 y 6,358,944, incorporadas en la presente descripción como referencia.

Los ingredientes farmacéuticos activos (o API) de ciclobenzaprina HCl o amitriptilina HCl son estables en formulaciones de píldoras, tabletas o cápsulas para la administración oral cuando se combinan con ciertos excipientes. Sin embargo, la ciclobenzaprina HCl o la amitriptilina HCl tienen una absorción lenta cuando se ingieren por la boca (por vía oral o po). Para acelerar la absorción, se han formulado tabletas que contienen ciclobenzaprina HCl o amitriptilina HCl en varias preparaciones sublinguales (SL). Sin embargo, tanto las formulaciones sublinguales como las orales pueden tener problemas con la estabilidad de los API y las composiciones físicas mismas, especialmente cuando está presente un agente alcalinizante (un compuesto químico que aumenta el pH de las soluciones después de la disolución de ciclobenzaprina HCl o amitriptilina HCl). Por lo tanto, sería útil un método o composición que aumente la estabilidad de ciclobenzaprina HCl o amitriptilina HCl (con o sin la presencia de un agente alcalinizante) en una formulación.

Resumen de la invención

Algunas modalidades de la invención son:

1. Un eutéctico de manitol y ciclobenzaprina HCl.
2. El eutéctico de la modalidad 1, que comprende 75 %±2 % de ciclobenzaprina HCl y 25 %±2 % de manitol en peso.
3. El eutéctico de la modalidad 1 o 2, en donde la relación molar de ciclobenzaprina HCl:manitol es 1,76±0,1.
4. El eutéctico de cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde el manitol es β-manitol.
5. El eutéctico de la modalidad 4, en donde el eutéctico se funde a 143,6±3 °C.
6. El eutéctico de una cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde la ciclobenzaprina HCl es ciclobenzaprina HCl micronizada.
7. Un método para fabricar un eutéctico de cualquiera de las modalidades 1 a 6, que comprende mezclar ciclobenzaprina HCl y manitol o moler ciclobenzaprina HCl y manitol.
8. El método de la modalidad 7, que comprende moler ciclobenzaprina HCl y manitol.
9. El método de la modalidad 8, en donde la ciclobenzaprina HCl y el manitol se muelen en un granulador de alto cizallamiento.
10. El método de la modalidad 7, que comprende mezclar ciclobenzaprina HCl y manitol.
11. El método de la modalidad 10, en donde la ciclobenzaprina HCl y el manitol se mezclan mediante compresión.
12. El método de la modalidad 11, en donde la ciclobenzaprina HCl y el manitol se comprimen mediante compactación con rodillo.
13. Un método para fabricar un eutéctico de la modalidad 1, que comprende secar por aspersion ciclobenzaprina HCl y manitol.
14. El método de una cualquiera de las modalidades 7 a 13, en donde la ciclobenzaprina HCl es ciclobenzaprina HCl micronizada.

Breve Descripción de las Figuras

- Figura 1: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl.
- 5 Figura 2: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + estearil fumarato de sodio 1:1.
- Figura 3: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + estearil fumarato de sodio, relación de formulación.
- 10 Figura 4: Curva de calentamiento DSC de Ciclobenzaprina HCl + fosfato de potasio dibásico 1:1.
- Figura 5: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + fosfato de potasio dibásico, relación de formulación.
- 15 Figura 6: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + crospovidona (Kollidon CL) 1:1.
- Figura 7: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + silicio (coloidal) 1:1.
- Figura 8: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + Pearlitol Flash® 1:1.
- 20 Figura 9: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + Pearlitol Flash®, relación de formulación.
- Figura 10: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + Opadry transparente 1:1.
- 25 Figura 11: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + Opadry II transparente 1:1.
- Figura 12: Curva de calentamiento DSC con relación a la final, mezcla de formulación.
- Figura 13: Curva de calentamiento DSC con relación a la tableta en el tiempo cero de ciclobenzaprina HCl.
- 30 Figura 14: Curva de calentamiento DSC con relación a la tableta de ciclobenzaprina HCl a 40 °C.
- Figura 15: Curva de calentamiento DSC con relación a la tableta de ciclobenzaprina HCl después del almacenamiento a 50 °C.
- 35 Figura 16: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl.
- Figura 17: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + fosfato de sodio anhidro 1:1 (mezcla A).
- 40 Figura 18: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + fosfato de sodio anhidro 1:1 (mezcla B).
- Figura 19: Comparación de las curvas de calentamiento DSC de Ciclobenzaprina HCl + Fosfato de sodio anhidro 1:1 (mezcla A y B).
- 45 Figura 20: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + fosfato de sodio dihidratado 1:1 (mezcla A).
- Figura 21: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + fosfato de sodio dihidratado 1:1 (mezcla B).
- Figura 22: Comparación de las curvas de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + fosfato de sodio dihidratado 1:1 (mezcla A y B).
- 50 Figura 23: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + fosfato de sodio heptahidratado 1:1 (mezcla A).
- Figura 24: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + fosfato de sodio heptahidratado 1:1 (mezcla B).
- 55 Figura 25: Comparación de curvas de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + fosfato de sodio heptahidratado 1:1 (mezcla A y B).
- Figura 26: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + citrato de sodio dihidratado 1:1 (mezcla A).
- 60 Figura 27: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + citrato de sodio dihidratado 1:1 (mezcla B).
- Figura 28: Comparación de curvas de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + citrato de sodio dihidratado 1:1 (mezcla A y B).
- 65 Figura 29: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + Effersoda® Effersoda® 1:1 (mezcla A).

- Figura 30: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + Effersoda® Effersoda® 1:1 (mezcla B).
- Figura 31: Comparación de curvas de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + Effersoda® 1:1 (mezcla A y B).
- 5 Figura 32: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + Sorbitol 1:1 (mezcla A).
- Figura 33: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + Sorbitol 1:1 (mezcla B).
- Figura 34: Comparación de curvas de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + Sorbitol 1:1 (mezcla A y B).
- 10 Figura 35: Apilamiento de patrones XRPD de ciclobenzaprina HCl + Sorbitol 1:1 (mezcla B).
- Figura 36: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + manitol 1:1 (mezcla A).
- Figura 37: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + Manitol 1:1 (mezcla B).
- 15 Figura 38: Comparación de curvas de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + manitol 1:1 (mezcla A y B).
- Figura 39: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + citrato trisódico anhidro 1:1 (mezcla A).
- 20 Figura 40: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + citrato trisódico anhidro 1:1 (mezcla A).
- Figura 41: Comparación de curvas de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + citrato trisódico anhidro 1:1 (mezcla A y B).
- 25 Figura 42: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + carbonato de glicina disódica 1:1 (mezcla A).
- Figura 43: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + carbonato de glicina disódica 1:1 (mezcla B).
- 30 Figura 44: Comparación de la curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl + carbonato de glicina disódica 1:1 (mezcla A y B).
- Figura 45: Apilamiento de espectros FT-IR/ATR de ciclobenzaprina HCl + citrato trisódico anhidro 1:1 (mezcla A).
- Figura 46: Apilamiento de espectros FT-IR/ATR de ciclobenzaprina HCl + citrato trisódico anhidro 1:1 (mezcla A).
- 35 Figura 47: Apilamiento de espectros FT-IR/ATR de ciclobenzaprina HCl + citrato trisódico anhidro 1:1 (mezcla A).
- Figura 48: Apilamiento de espectros FT-IR/ATR de ciclobenzaprina HCl + citrato trisódico anhidro 1:1 (mezcla A y B).
- 40 Figura 49: Apilamiento de espectros FT-IR/ATR de ciclobenzaprina HCl + carbonato de glicina disódica 1:1 (mezcla A).
- Figura 50: Apilamiento de espectros FT-IR/ATR de ciclobenzaprina HCl + carbonato de glicina disódica 1:1 (mezcla A).
- 45 Figura 51: Apilamiento de espectros FT-IR/ATR de ciclobenzaprina HCl + carbonato de glicina disódica 1:1 (mezcla A).
- Figura 52: Apilamiento de espectros FT-IR/ATR de ciclobenzaprina HCl + carbonato de glicina disódica 1:1 (mezcla A y B).
- 50 Figura 53: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl.
- Figura 54: Curva de calentamiento DSC de manitol, forma beta.
- 55 Figura 55: Curva de calentamiento DSC de una mezcla de ciclobenzaprina HCl y Manitol al 15 % de API.
- Figura 56: Curva de calentamiento DSC de una mezcla de ciclobenzaprina HCl y Manitol al 30 % de API.
- 60 Figura 57: Curva de calentamiento DSC de una mezcla de ciclobenzaprina HCl y Manitol al 40 % de API.44
- Figura 58: Curva de calentamiento DSC de una mezcla de ciclobenzaprina HCl y Manitol al 45 % de API.
- 65 Figura 59: Curva de calentamiento DSC de una mezcla de ciclobenzaprina HCl y Manitol al 50 % de API.

- Figura 60: Curva de calentamiento DSC de una mezcla de ciclobenzaprina HCl y Manitol al 65 % de API.
- Figura 61: Curva de calentamiento DSC de una mezcla de ciclobenzaprina HCl y Manitol al 75 % de API.
- 5 Figura 62: Curva de calentamiento DSC de una mezcla de ciclobenzaprina HCl y Manitol al 80 % de API.
- Figura 63: Curva de calentamiento DSC de una mezcla de ciclobenzaprina HCl y Manitol al 90 % de API.
- Figura 64: Curva de calentamiento DSC de una mezcla de ciclobenzaprina HCl y Manitol al 95 % de API.
- 10 Figura 65: Diagrama de fases de mezclas binarias entre Ciclobenzaprina HCl y Manitol.
- Figura 66: Gráfico de entalpía de fusión en función del porcentaje API.
- Figura 67: Patrón XRPD de ciclobenzaprina HCl.
- Figura 68: Picos XRPD de ciclobenzaprina HCl (tabla).
- Figura 69: Patrón XRPD de manitol, forma beta.
- 20 Figura 70: Picos XRPD de manitol, forma beta (tabla).
- Figura 71: Apilamiento de patrones XRPD de compuestos puros y mezclas eutécticas.
- Figura 72: Apilamiento de patrones XRPD de compuestos puros y mezclas.
- 25 Figura 73: La linealidad de los picos de manitol está en el intervalo de 14,1-15 ° 2θ.
- Figura 74: Linealidad de los picos de API en el intervalo de 12,5-13,3 ° 2θ.
- 30 Figura 75: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl.
- Figura 76: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + estearil fumarato de sodio 1:1.
- 35 Figura 77: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + ácido esteárico 1:1.
- Figura 78: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + Dibehenato de glicerol 1:1.
- Figura 79: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + Estearato de magnesio 1:1.
- 40 Figura 80: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + Pearlitol Flash 1:1.
- Figura 81: Evaluación eutéctica de la curva de calentamiento DSC de API + Pearlitol 1:1.
- Figura 82: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + Pearlitol 200 SD/Manitol 1:1.
- 45 Figura 83: Evaluación eutéctica de la curva de calentamiento DSC de API + Pearlitol/manitol 1:1.
- Figura 84: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + Unipure DW/Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado 1:1.
- 50 Figura 85: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + Crospovidona - Kollidon CL 1:1.
- Figura 86: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + Silicio Coloidal/Aerosil 200 1:1.
- 55 Figura 87: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + Fosfato de sodio dibásico 1:1.
- Figura 88: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + Bicarbonato de sodio 1:1.
- 60 Figura 89: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + Carbonato de sodio 1:1.
- Figura 90: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + Fosfato de sodio dodecahidratado 1:1.
- Figura 91: Curva de calentamiento DSC de Amitriptilina HCl + Fosfato de sodio anhidro 1:1.
- 65 Figura 92: SEM de partículas formadas por granulación húmeda.

- Figura 93: SEM de ciclobenzaprina HCl puro.
- Figura 94: SEM de manitol puro.
- 5 Figura 95: Distribución del tamaño de partículas eutécticas granuladas húmedas.
- Figura 96: Volumen de poros eutécticos granulados húmedos respecto al diámetro.
- Figura 97: Curva de calentamiento DSC del eutéctico ciclobenzaprina HCl/manitol.
- 10 Figura 98: Patrón XRPD del eutéctico ciclobenzaprina HCl/manitol.
- Figura 99: SEM de manitol secado por aspersion.
- 15 Figura 100: SEM de manitol secado por aspersion.
- Figura 101: Curva de calentamiento DSC de manitol secado por aspersion.
- Figura 102: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl al 25 % en peso±75 % de manitol en peso, secado por aspersion.
- 20 Figura 103: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl al 50% en peso±50 % de manitol en peso, secado por aspersion.
- Figura 104: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl al 75 % en peso±25 % de manitol en peso, secado por aspersion.
- 25 Figura 105: Curva de calentamiento DSC de ciclobenzaprina HCl al 90 % en peso±10 % de manitol en peso, secado por aspersion.
- 30 Figura 106: Diagrama de fases del eutéctico formado entre ciclobenzaprina HCl y δ manitol después del secado por aspersion.
- Figura 107: Patrón XRPD de ciclobenzaprina HCl y manitol secado por aspersion.
- 35 Figura 108: Patrones de XRPD superpuestos a partir de ciclobenzaprina HCl al 25 % en peso±75 % de manitol en peso, secado por aspersion; 50 % de ciclobenzaprina HCl en peso±50 % de manitol en peso, secado por aspersion; 75 % de ciclobenzaprina HCl en peso±25 % de manitol en peso, secado por aspersion; y 90 % de ciclobenzaprina HCl en peso±10 % de manitol en peso, secado por aspersion.
- 40 Figura 109: SEM del eutéctico ciclobenzaprina HCl/ δ manitol.
- Figura 110: SEM del eutéctico ciclobenzaprina HCl/ δ manitol.
- 45 Figura 111: Distribución del tamaño de partículas eutécticas secadas por aspersion.
- Figura 112: Volumen de poros eutécticos secados por aspersion sobre el diámetro.
- Figura 113: Patrones XRPD de 25 % de manitol + 75 % de ciclobenzaprina HCl, secados por aspersion; y ciclobenzaprina HCl.
- 50 Figura 114: Patrones XRPD de 25 % de manitol + 75 % de ciclobenzaprina HCl, secados por aspersion; y ciclobenzaprina HCl.
- Figura 115: Patrones XRPD de 25 % de manitol + 75 % de ciclobenzaprina HCl, secados por aspersion; ciclobenzaprina HCl; y manitol secado por aspersion.
- 55 Figura 116: Patrones XRPD de 25 % de manitol + 75 % de ciclobenzaprina HCl, secados por aspersion; ciclobenzaprina HCl; y manitol secado por aspersion.
- 60 Figura 117: Ionización teórica de ciclobenzaprina HCl a diferentes pH.
- Figura 118: Prueba de disolución del eutéctico ciclobenzaprina granulado húmedo (WG) en 1) acetato de sodio y cloruro de sodio; 2) fosfato de potasio monobásico; 3) pirofosfato de sodio y 4) acetato de sodio a pH 4,5 durante 60 minutos.
- 65

Figura 119: Prueba de disolución de la Ciclobenzaprina HCl (API); el eutéctico ciclobenzaprina HCl/manitol formado a partir de granulación húmeda (WG); el eutéctico ciclobenzaprina HCl/manitol formado a partir de mezcla seca (MIX); y el eutéctico ciclobenzaprina HCl/manitol formado a partir del secado por aspersión (SD) en pirofosfato de sodio y metocel a pH 4,5 durante 6 horas.

5

Figura 120: Primer plano de la prueba de disolución de la Figura 119 durante los primeros 60 minutos.

Descripción detallada de la invención

10 A menos que se defina de cualquier otra manera en la presente descripción, los términos científicos y técnicos usados en la presente solicitud tendrán los significados que se entienden comúnmente por los expertos en la técnica. Generalmente, la nomenclatura usada en relación con, y las técnicas de, farmacología, cultivo de células y tejidos, biología molecular, biología celular y del cáncer, neurobiología, neuroquímica, virología, inmunología, microbiología, genética y química de proteínas y ácidos nucleicos, descritas en la presente descripción son bien conocidas y
15 comúnmente usadas en la técnica.

Los métodos y técnicas descritos en la presente invención se realizan generalmente, a menos que se indique de otra forma, de acuerdo con los métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describió en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se discuten a lo largo de esta descripción.

20 Los términos químicos usados en la presente descripción se usan de acuerdo con el uso convencional en la técnica, como se ejemplifica por "The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

25 A lo largo de esta descripción la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderán que implican la inclusión de un número entero declarado (o componente) o grupo de números enteros (o componentes), pero no la exclusión de cualquier otro número entero (o componentes), o grupo de números enteros (o componentes).

30 Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera.

El término "incluir" se usa para expresar "que incluye pero no se limita a". "Incluir" y "que incluye pero no se limita a" se usan indistintamente.

35 Un "paciente", "sujeto" o "individuo" se usan indistintamente y se refieren a un ser humano o a un animal no humano. Estos términos incluyen mamíferos, tales como humanos, primates, ganado (que incluye bovinos, porcinos, etcétera), animales de compañía (por ejemplo, caninos, felinos, etcétera) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

40 "Tratar" una afección o paciente se refiere a tomar medidas para obtener resultados beneficiosos o convenientes, que incluyen los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o convenientes incluyen, pero no se limitan a, alivio o mejoría de uno o más síntomas asociados con una enfermedad o afección como se describió en la presente descripción.

45 "Administrar" o la "administración de" una sustancia, un compuesto o un agente a un sujeto puede realizarse mediante el uso de uno de una variedad de métodos conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto o un agente pueden administrarse por vía sublingual o intranasal, por inhalación en el pulmón o por vía rectal. La administración también puede realizarse, por ejemplo, una vez, una pluralidad de veces y/o durante uno o más períodos prolongados. En algunos aspectos, la administración incluye tanto la administración directa, que incluye la autoadministración, como la administración indirecta, que incluye el acto de prescribir un fármaco. Por ejemplo, como se usa en la presente descripción, un médico que instruye a un paciente para que se autoadministre un fármaco, o para que otro le administre el fármaco y/o que proporciona al paciente una receta para un fármaco, le está administrando el fármaco al paciente.

55 En la formulación de productos farmacéuticos sólidos, el conocimiento de las posibles interacciones entre la sustancia farmacológica y los excipientes es un punto crucial para la predicción de la estabilidad química y física.

Muy a menudo, los excipientes pueden modificar la actividad biológica y la estabilidad química del API porque se modifica la disolución o las estructuras químicas. En algunos casos, el excipiente puede mejorar el perfil de estabilidad química con el tiempo y evitar un comportamiento físico indeseable de la forma farmacéutica final.

60 Un sistema eutéctico es una mezcla de compuestos o elementos químicos que tiene una única composición química que se funde a una temperatura más baja que cualquier otra composición formada por los mismos ingredientes. Una composición que comprende un eutéctico se conoce como composición eutéctica y su temperatura de fusión se conoce como temperatura eutéctica. Para definir una composición eutéctica, se debe construir un diagrama de fases binario mediante el análisis de las proporciones de diferentes compuestos.

65

- El efecto de un eutéctico sobre las propiedades de la tableta muestra que la compactación proporciona el contacto íntimo y la solubilidad mutua suficiente para la formación del eutéctico. Las composiciones eutécticas a menudo tienen mayor estabilidad y/o velocidades de disolución que sus contrapartes no eutécticas. Debido a que los eutécticos mejoran la disolución, se pueden emplear para aumentar la permeabilidad en dispersiones sólidas y sistemas de dispersión. Sin embargo, en el desarrollo de ciertas formas de dosificación en tabletas, la formación de eutécticos no deseados (durante la operación de fabricación, como la granulación húmeda), puede provocar cambios no deseados en las características físicas o químicas de la tableta, como baja temperatura de fusión eutéctica, adherencia, dureza impredecible, inestabilidad o dificultades en la evaluación acelerada de la estabilidad.
- El manitol y el sorbitol son excipientes comúnmente usados en productos farmacéuticos sólidos. Manitol y Sorbitol son isómeros de alcoholes de azúcar de 6 carbonos. Los alcoholes de azúcar son formas hidrogenadas de carbohidratos en los que el grupo carbonilo se reduce a un grupo hidroxilo primario o secundario. Otros alcoholes de azúcar de 6 carbonos incluyen inositol, galactitol, fucitol e iditol.
- Aunque pueden incluirse manitol y sorbitol en las composiciones farmacéuticas, típicamente es porque proporcionan beneficios cualitativos tales como sabor dulce o un efecto refrescante en la boca, pero son físicamente inertes. Por tanto, fue sorprendente descubrir que el manitol formaba una composición eutéctica con ciclobenzaprina HCl y con amitriptilina HCl. Por el contrario, el sorbitol disolvió ciclobenzaprina HCl y no formó un eutéctico, lo que subraya la imprevisibilidad de la formación de eutécticos y el efecto protector del eutéctico formado con manitol. Sin desear limitarse a ninguna teoría, es posible que las dos redes cristalinas copenetrantes de manitol y ciclobenzaprina HCl proporcionen protección a la ciclobenzaprina HCl contra la hidratación y otras interacciones químicas.

Compuestos

- Los compuestos útiles en las modalidades de la presente invención incluyen ciclobenzaprina HCl. En algunas modalidades, los compuestos están micronizados. En modalidades alternativas, los compuestos no están micronizados. En algunas modalidades, los compuestos pueden estar presentes en una o más isoformas cristalinas.

- Como se usa en la presente, "Ciclobenzaprina HCl" se refiere a la sal clorhidrato de ciclobenzaprina farmacéuticamente aceptable de ciclobenzaprina.

Como se usa en la presente, "Amitriptilina HCl" se refiere a la sal clorhidrato de amitriptilina farmacéuticamente aceptable de amitriptilina.

- Composiciones eutécticas

En algunas modalidades, la invención proporciona una mezcla eutéctica de manitol y un ingrediente farmacéutico activo y el ingrediente farmacéutico activo es ciclobenzaprina HCl.

- La invención proporciona una mezcla eutéctica de manitol y ciclobenzaprina HCl. En determinadas modalidades (por ejemplo, cuando la composición comprende un eutéctico β -manitol), el eutéctico tiene una temperatura de fusión de $143,6 \pm 3$ °C. Una temperatura de fusión del eutéctico puede ser aproximadamente 135,6 °C, 136,6 °C, 137,6 °C, 138,6 °C, 139,6 °C, 140,6 °C, 141,6 °C, 142,6 °C, 143,6 °C, 144,6 °C, 145,6 °C, 146,6 °C, 147,6 °C, 148,6 °C, 149,6 °C, 150,6 °C, 151,6 °C, 152,6 °C o 153,6 °C. Por ejemplo, cuando la composición comprende un eutéctico δ manitol, el eutéctico puede tener una temperatura de fusión de 134 ± 3 °C o una temperatura de fusión del eutéctico puede ser aproximadamente 124 °C, 125 °C, 126 °C, 127 °C, 128 °C, 129 °C, 130 °C, 131 °C, 132 °C, 133 °C, 134 °C, 135 °C, 136 °C, 137 °C, 138 °C, 139 °C, 140 °C, 141 °C, 142 °C, 143 °C o 144 °C. En modalidades particulares, la temperatura de fusión del eutéctico es la temperatura a la que comienza la fusión. En modalidades alternativas, la temperatura de fusión del eutéctico es la temperatura a la que se observa la fusión máxima. En determinadas modalidades, el eutéctico comprende más del 5 % de ciclobenzaprina HCl y menos del 95 % de manitol en peso. En determinadas modalidades, el eutéctico comprende entre un 1 % y un 5 % de ciclobenzaprina HCl y entre un 99 % y un 95 % de manitol en peso. En determinadas modalidades, el eutéctico comprende entre un 5 % y un 10 % de ciclobenzaprina HCl y entre un 95 % y un 90 % de manitol en peso. El eutéctico puede comprender 10 % - 20 % de ciclobenzaprina HCl y 90 % - 80 % de manitol en peso, 10 % - 90 % de ciclobenzaprina HCl y 90 % - 10 % de manitol en peso, por ejemplo, 60 % - 90 % de ciclobenzaprina HCl y 40 %-10 % manitol o 70 %-80 % ciclobenzaprina HCl y 30 %-20 % manitol en peso, o 60 % \pm 2 % Ciclobenzaprina HCl y 40 % \pm 2 % manitol, 65 % \pm 2 % Ciclobenzaprina HCl y 35 % \pm 2 % manitol, 70 % \pm 2 % Ciclobenzaprina HCl y 30 % \pm 2 % manitol, 75 % \pm 2 % Ciclobenzaprina HCl y 25 % \pm 2 % manitol, 80 % \pm 2 % Ciclobenzaprina HCl y 20 % \pm 2 % manitol, 85 % \pm 2 % Ciclobenzaprina HCl y 15 % \pm 2 % manitol, y 90 % \pm 2 % Ciclobenzaprina HCl y 10 % \pm 2 % manitol en peso. Una composición eutéctica puede comprender 75 % \pm 10 % de ciclobenzaprina HCl y 25 % \pm 10 % de manitol en peso. En determinadas modalidades, una composición eutéctica comprende 75 % \pm 2 % de ciclobenzaprina HCl y 25 % \pm 2 % de manitol en peso. En determinadas modalidades, una composición eutéctica comprende 75 % de ciclobenzaprina HCl y 25 % de manitol en peso. El eutéctico puede comprender ciclobenzaprina HCl y manitol en una relación molar de ciclobenzaprina HCl: manitol de $1,70 \pm 0,1$ a $1,80 \pm 0,1$. La relación molar puede ser de aproximadamente 1,6 a 2,0. La relación molar puede ser $1,70 \pm 0,1$, $1,71 \pm 0,1$, $1,72 \pm 0,1$, $1,73 \pm 0,1$, $1,74 \pm 0,1$, $1,75 \pm 0,1$, $1,76 \pm 0,1$, $1,77 \pm 0,1$, $1,78 \pm 0,1$, $1,79 \pm 0,1$ o $1,80 \pm 0,1$. La relación molar puede

ser 1,60±0,5, 1,65±0,5, 1,70±0,5, 1,75±0,5, 1,80±0,5, 1,85±0,5, 1,90±0,5, 1,95±0,5 o 2,0±0,5. En algunas modalidades la relación molar es 1,76±0,1. La relación molar puede ser 1,76±0,5.

Otro beneficio de las composiciones eutécticas de la invención es la mayor estabilidad de una tableta que contiene ciclobenzaprina HCl. En algunas modalidades, la invención proporciona una composición eutéctica que comprende ciclobenzaprina HCl y manitol, en donde la composición eutéctica tiene una mayor estabilidad en forma de tableta en comparación con la misma tableta sin manitol, por ejemplo, con una tableta que comprende sorbitol pero no manitol. De hecho, una tableta que contiene ciclobenzaprina HCl, K₂HPO₄, y manitol se mantuvo estable durante tres meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa. Por el contrario, una tableta que contiene ciclobenzaprina HCl, K₂HPO₄, y el sorbitol almacenado en las mismas condiciones se desintegró antes de llegar incluso a una semana.

En algunas modalidades, la invención proporciona una composición eutéctica que comprende ciclobenzaprina HCl y manitol, en donde la composición tiene una mayor velocidad de disolución de un comprimido estable en comparación con ciclobenzaprina HCl sola o en una formulación que contiene uno o más excipientes que no son agentes alcalinizantes. Por ejemplo, la composición a los 5 minutos puede presentar más del 55 %, más del 50 %, más del 45 %, más del 40 %, más del 35 %, más del 30 % o más del 25 % de disolución cuando se mezcla con 100 ml de citrato 50 mM pH 4 a 37,0±0,5 °C. Por ejemplo, la composición a los 10 minutos puede presentar más del 80 %, más del 75 %, más del 65 %, más del 60 %, más del 55 %, más del 50 % de disolución cuando se mezcla con 100 ml de citrato 50 mM pH 4 a 37,0±0,5 °C. Por ejemplo, la composición a 240 minutos puede presentar más del 80 %, más del 75 %, más del 65 %, más del 60 %, más del 55 %, más del 50 % de disolución cuando se mezcla con 100 ml de citrato 50 mM pH 4 a 37,0±0,5 °C.

El manitol es capaz de cristalizar en tres estados polimórficos: α, β y δ. Estas tres formas pueden distinguirse mediante difracción de rayos X en polvo y cada polimorfo tiene un punto de fusión diferente. Ver, por ejemplo, Sharma y Kalonia, AAPS PharmaSciTech 5(1):E10 (2004). Aún más sorprendente que la observación de un primer eutéctico con ciclobenzaprina HCl y manitol (polimorfo β) fue la observación de un segundo eutéctico con una forma polimórfica diferente de manitol (polimorfo δ). El eutéctico que comprende δ manitol y ciclobenzaprina HCl (también denominado en la presente descripción "eutéctico δ manitol") tiene varias ventajas sobre el eutéctico que comprende β manitol y ciclobenzaprina HCl (también denominado en este documento "eutéctico β manitol"). Los principales entre ellos son un punto de fusión más bajo que el β-manitol eutéctico y una disolución mejorada sobre el β-manitol eutéctico.

En algunas modalidades, la invención proporciona una composición eutéctica que comprende ciclobenzaprina HCl y manitol, en donde el manitol está en su estado polimórfico β. En algunas modalidades, la invención proporciona una composición eutéctica que comprende ciclobenzaprina HCl y manitol, en donde el manitol está en su estado polimórfico δ. En determinadas modalidades, la composición eutéctica que comprende el manitol en su estado polimórfico β es una composición sublingual. En determinadas modalidades, la composición eutéctica que comprende el manitol en su estado polimórfico β es una composición oral. En determinadas modalidades, la composición eutéctica que comprende el manitol en su estado polimórfico δ es una composición sublingual. En determinadas modalidades, la composición eutéctica que comprende el manitol en su estado polimórfico δ es una composición oral. En modalidades particulares en donde la composición es una composición oral, la composición oral es bioequivalente a comprimidos orales de ciclobenzaprina HCl de 5 mg (por ejemplo, Flexeril 5 mg). En modalidades particulares en donde la composición es una composición oral, la composición oral es bioequivalente a comprimidos orales de ciclobenzaprina HCl de 10 mg (por ejemplo, Flexeril 10 mg). Las tabletas de Flexeril están compuestas de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro, lactosa, estearato de magnesio, almidón y dióxido de titanio. Con una dosis de 10 mg tres veces al día en voluntarios sanos normales, el AUC en estado estacionario (después de 4 días de administración) fue de 177 ng.h/ml (intervalo, 80-319 ng.h/ml) y la C_{máx} fue de 25,9 ng/ml (intervalo, 12,8-46,1 ng/ml). Se pueden encontrar propiedades farmacocinéticas adicionales de la ciclobenzaprina administrada por vía oral, por ejemplo, en Winchell y otros, J Clin Pharmacol. 42(1):61-9 (2002) y Hucker y otros, J Clin Pharmacol. 17(11-12):719-27 (1977).

En algunas modalidades, la invención proporciona un eutéctico de manitol y ciclobenzaprina HCl. El experto entenderá que estos eutécticos pueden ser adecuados para la administración de diversas formas, como las descritas en la presente descripción. Por ejemplo, una composición eutéctica puede ser adecuada para la administración oral (administración en donde la ciclobenzaprina se absorbe en el tracto gastrointestinal), o para absorción transmucosa (por ejemplo, absorción sublingual, bucal o intranasal, o por inhalación).

Métodos de fabricación de composiciones eutécticas

El experto apreciará que una composición eutéctica de la invención se puede fabricar de acuerdo con cualquiera de varios métodos conocidos. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para producir una composición eutéctica de la invención que comprende moler un API (ciclobenzaprina HCl) con manitol, mezclar un API (ciclobenzaprina HCl) con manitol, o sus combinaciones. Por ejemplo, el API y el manitol se pueden moler en un mortero de ágata o mezclar en un granulador de alto cizallamiento. La mezcla de alto cizallamiento combina polvos secos mediante el uso de un impulsor de alta velocidad y cuchillas picadoras para mezclar uniformemente los ingredientes. Es posible cierta reducción del tamaño de las partículas debido a la fuerza de cizallamiento y la alta velocidad de las paletas mezcladoras. El API y el manitol también se pueden moler y mezclar en una Coctelera-

Mezcladora Turbula®. En ciertas modalidades, el API y el manitol se pueden mezclar mediante compresión, por ejemplo, mediante compactación con rodillo. La compactación con rodillos fuerza los polvos finos entre dos rodillos contrarrotativos y presiona las materias primas hasta formar un sólido compacto o una lámina (denominada escamas). Las hojuelas se reducen de tamaño hasta alcanzar el tamaño de grano deseado. En determinadas modalidades, el manitol se puede fundir y mezclar con ciclobenzaprina HCl o amitriptilina HCl para formar una composición eutéctica. En ciertas modalidades, el API es un API micronizado (por ejemplo, ciclobenzaprina HCl micronizado o amitriptilina HCl micronizado).

En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para producir una composición eutéctica de la invención que comprende secar por aspersion una solución de un API (ciclobenzaprina HCl) con manitol. El trabajador cualificado apreciará que el secado por aspersion es una rutina y que los parámetros para el secado por aspersion pueden determinarse sin experimentación excesiva. Por ejemplo, el secado por aspersion se puede realizar bajo cualquiera de las siguientes condiciones:

T Entrada (°C): 120

T Salida (°C): 73-76

Velocidad de alimentación (ml/min): 4

Régimen de flujo (l/h): 600

Aspiración (100%): 100

presión delta (mbar): 2-10

Estas condiciones también pueden ampliarse para proporcionar un mayor rendimiento de fabricación.

Métodos de detección de composiciones eutécticas

Los métodos para detectar composiciones eutécticas se conocen bien. El experto apreciará que las composiciones eutécticas pueden detectarse mediante cualquiera de estos métodos. Por ejemplo, puede usarse la calorimetría de barrido diferencial rápida ("DSC") para detectar un punto de fusión eutéctico al evaluar la cantidad de calor registrada a partir de la fusión eutéctica y compararla con el calor de fusión de la composición eutéctica. Durante una exploración lenta de DSC, el aumento de temperatura en el crisol facilita la formación del eutéctico incluso cuando los dos componentes (como el manitol y la ciclobenzaprina HCl) pueden no haberse mezclado antes del inicio del experimento). Por el contrario, una exploración DSC rápida reduce el tiempo durante el cual se pueden formar composiciones eutécticas en el crisol porque la temperatura dentro del crisol aumenta rápidamente durante el análisis y alcanza rápidamente los valores en los que se funde el manitol. Otro método útil es medir la fuerza de compactación frente al punto de fusión eutéctico DSC. En este método, las mezclas se preparan con proporciones conocidas y luego se someten a fuerzas de compactación bien definidas. Luego se realizan análisis DSC y luego se registra y representa el calor de la fusión eutéctica frente a las fuerzas. Estos valores se comparan con los obtenidos con la relación eutéctica, que proporciona el porcentaje de eutéctico en la formulación.

Un método adicional que puede usarse para detectar la cantidad de eutéctico en una composición es comparar la resistencia a la tracción y la fuerza de compresión. En este método, las tabletas se preparan únicamente con manitol y API con diferentes fuerzas de compresión. Para cada comprimido preparado, se correlaciona el porcentaje de eutéctico formado frente a la resistencia a la tracción de los comprimidos. Existe una correlación proporcionalmente lineal entre la resistencia a la tracción y el área de contacto íntimo. La pendiente de esta correlación proporciona el porcentaje de eutéctico formado.

Existe una correlación lineal entre el porcentaje de composición eutéctica en una preparación y la porosidad de los polvos en una composición. En este método, se puede generar una curva estándar al preparar muestras con diferentes proporciones de componentes en las que al menos uno de los componentes tiene una variedad de tamaños de partículas diferentes, se mide el área superficial específica y la porosidad de los polvos y se traza la porosidad frente al porcentaje de eutéctico. Debido a que existe una correlación lineal entre los dos parámetros, la pendiente de esta correlación con lo registrado para la mezcla eutéctica proporciona el porcentaje de eutéctico formado.

La velocidad de disolución también puede usarse para detectar el porcentaje de eutéctico porque un eutéctico puede tener una mayor disolución y una mayor biodisponibilidad. En este método, se calcula la velocidad de disolución intrínseca (mediante el uso de un soporte de muestra de disco en un medio definido y apropiado) de los componentes individuales, seguida de la velocidad de disolución de la mezcla eutéctica. Según los parámetros termodinámicos (entropía), el eutéctico debería tener una velocidad de disolución más rápida que las otras mezclas. Mediante estos análisis, también es posible obtener información sobre el rendimiento de un comprimido en términos de biodisponibilidad. Este enfoque también puede evaluar la mayor biodisponibilidad de un eutéctico frente a mezclas de componentes individuales.

La microscopía electrónica de barrido (SEM) puede usarse mediante la realización de un barrido EM de cada componente puro, en el eutéctico y en las mezclas, y la observación de las diferentes morfologías de los cristales al señalar las partículas de diferentes formas.

5 Métodos de administración de composiciones eutécticas

Los métodos apropiados para administrar una composición eutéctica de la invención a un sujeto dependerán, por ejemplo, de la edad del sujeto, si el sujeto está activo o inactivo en el momento de la administración, si el sujeto experimenta síntomas de una enfermedad o afección en el momento de la administración, la extensión de los síntomas y las propiedades químicas y biológicas del compuesto o agente (por ejemplo, solubilidad, digestibilidad, biodisponibilidad, estabilidad y toxicidad). La composición eutéctica se puede administrar para absorción oral o transmucosa.

Los métodos de administración de composiciones para la absorción oral se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, una composición se puede administrar por vía oral a través de comprimidos, cápsulas, píldoras o polvos. Las composiciones pueden ser absorbidas por el tracto gastrointestinal después de la ingestión. La composición puede carecer de una película o membrana (por ejemplo, una membrana semipermeable).

Los métodos de administración de composiciones para la absorción transmucosa se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, una composición puede administrarse para absorción bucal a través de comprimidos bucales, pastillas, polvos bucales y soluciones de aspersion bucal. Una composición para absorción sublingual puede administrarse a través de comprimidos sublinguales, películas sublinguales, líquidos, polvos sublinguales y soluciones de aspersion sublingual. La composición puede carecer de una película o membrana (por ejemplo, una membrana semipermeable). Puede administrarse una composición para absorción intranasal a través de aspersores nasales. Se puede administrar una composición para absorción pulmonar a través de composiciones en aerosol y polvos secos inhalables. Debido a que el manitol en polvo es un producto para inhalación en los EE. UU. (nombre comercial: Aridol®; Pharmaxis Ltd.), la inhalación puede ser una forma de administración especialmente beneficiosa. Cuando se administra mediante aspersores o composiciones en aerosol, se puede preparar una composición con solución salina como solución, emplear alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, o incluir promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes.

Las dosis y los regímenes de dosificación pueden determinarse por un experto en la técnica de acuerdo con las necesidades de un sujeto a tratar. El experto puede tomar en consideración factores tales como la edad o el peso del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección que va a tratarse y la respuesta del sujeto al tratamiento. Una composición eutéctica de la invención puede administrarse, por ejemplo, según sea necesario o diariamente. Una composición eutéctica puede administrarse inmediatamente antes de dormir o varias horas antes de dormir. La administración antes de dormir puede ser beneficiosa porque proporciona el efecto terapéutico antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad o afección que va a tratarse. La dosificación puede tener lugar durante períodos de tiempo variables. Por ejemplo, un régimen de dosificación puede durar 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas o más. En algunas modalidades, un régimen de dosificación durará 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más.

45 Usos terapéuticos

Las composiciones eutécticas de la invención pueden emplearse para tratar o prevenir el desarrollo del síndrome de fibromialgia, también conocido como fibrositis (ver, por ejemplo, Moldofsky y otros, *J Rheumatol* 38(12):2653-2663 (2011) y Thomas, *J Rheumatol* 38(12):2499-2500 (2011)). La fibromialgia es un trastorno reumático crónico no inflamatorio. El Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó un criterio de clasificación para la fibromialgia en 1990 (Wolfe, F., y otros, *Arthritis and Rheumatism* 33:160-172 (1990)). Subsecuentemente, se ha publicado una modificación de los criterios ACR (Wolfe y otros, *J Rheumatol* 38(6):1113-22 (2011)). Los criterios de diagnóstico también se han publicados por una red internacional de grupos de trabajo llamados ensayos clínicos "Medidas de Resultado en Reumatología" u OMERACT (Mease P, y otros, *J Rheumatol*. 2009;36(10):2318-29). La fibromialgia se caracteriza tradicionalmente por rigidez o dolor difuso, dolores musculares, alteraciones del sueño o fatiga. El dolor generalmente es generalizado y generalmente se localiza en "puntos sensibles" específicos, lo que puede provocar dolor generalizado y espasmos musculares cuando se tocan. Otros síntomas incluyen las alteraciones mentales y emocionales tales como falta de concentración e irritabilidad, síntomas neuropsiquiátricos tales como depresión y ansiedad, inflamación de las articulaciones, dolor de cabeza y entumecimiento. La fibromialgia se asocia con sueño no reparador, cansancio, somnolencia, reflujo, obnubilación mental y deterioro cognitivo, que incluye la dificultad para realizar múltiples tareas. La fibromialgia también es a menudo comórbida con trastornos del sueño, fatiga, sueño no reparador, ansiedad y depresión. Las composiciones eutécticas y los métodos de la invención pueden usarse para tratar una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente y cualquiera de sus combinaciones.

Algunos médicos adicionalmente clasifican la fibromialgia en dos categorías: fibromialgia primaria o secundaria concomitante. Generalmente, el síndrome de fibromialgia primaria puede considerarse fibromialgia que ocurre en ausencia de otra afección significativa, mientras que la fibromialgia secundaria concomitante puede considerarse

fibromialgia que ocurre en presencia de otro trastorno médico significativo, que puede haberse causado o simplemente está asociado con la fibromialgia del paciente. La fibromialgia secundaria o concomitante puede incluir fibromialgia en pacientes con artritis reumatoide clásica o definida, osteoartritis de la rodilla o la mano, síndromes de dolor lumbar, síndromes de dolor cervical, síndromes de dolor por cáncer, trastornos de la articulación temporomandibular, cefalea migrañosa, menopausia, trastorno de estrés postraumático y cistitis intersticial o síndrome de vejiga dolorosa (o sus combinaciones).

Las composiciones eutéticas de la invención pueden emplearse, además, para tratar o prevenir el desarrollo (ya sea el inicio, la consolidación o la perpetuación) de un síntoma de PTSD después de un evento traumático. Un evento traumático se define como una experiencia personal directa que involucra la muerte real o la amenaza de muerte o lesión grave u otra amenaza a la integridad física de una persona, o presenciar un evento que involucra la muerte, lesión o amenaza a la integridad física de otra persona; o enterarse de muertes inesperadas o violentas, daños graves o amenazas de muerte o lesiones experimentadas por un miembro de la familia u otro asociado cercano. Los eventos traumáticos que se experimentan directamente incluyen, entre otros, combate militar, agresión personal violenta (agresión sexual, ataque físico, robo, atraco), secuestro, toma de rehenes, ataque terrorista, tortura, encarcelamiento como prisionero de guerra o en un campo de concentración, desastres naturales o provocados por el hombre, accidentes automovilísticos graves o ser diagnosticado con una enfermedad potencialmente mortal. Para los niños, los eventos sexualmente traumáticos pueden incluir experiencias sexuales inapropiadas para el desarrollo sin amenazas o violencia o lesiones reales. Los eventos presenciados incluyen, entre otros, observar la lesión grave o la muerte no natural de otra persona debido a un ataque violento, un accidente, una guerra o un desastre, o presenciar inesperadamente un cadáver o partes del cuerpo. Los eventos experimentados por otros de los que se tiene conocimiento pueden incluir, pero no se limitan a, agresión personal violenta, accidente grave o lesiones graves sufridas por un miembro de la familia o un amigo cercano, enterarse de la muerte repentina e inesperada de un miembro de la familia o un amigo cercano, o enterarse de que el hijo de uno tiene una enfermedad potencialmente mortal. El trastorno puede ser especialmente grave o de larga duración cuando el factor estresante es de diseño humano (por ejemplo, tortura o violación). El inicio de un síntoma de PTSD típicamente ocurre inmediatamente después del evento traumático, durante el cual los síntomas de PTSD aparecen y se vuelven cada vez más graves. Una teoría de cómo se desarrolla el PTSD es que hay un tipo de proceso de "aprendizaje" o refuerzo durante el cual los recuerdos del trauma se graban en la mente. A medida que estos recuerdos se vuelven más fijos (un proceso llamado consolidación), los síntomas tales como los recuerdos y las pesadillas aumentan en gravedad y frecuencia. Las intervenciones durante este momento crítico pueden evitar que algunos pacientes desarrollen un PTSD en toda regla. La consolidación de un síntoma de PTSD típicamente ocurre durante las semanas y meses posteriores a un evento traumático. Los recuerdos de una persona de ese evento se consolidan en recuerdos muy vívidos y concretos que se vuelven a experimentar con mayor frecuencia, ya sea como recuerdos o pesadillas. Durante este tiempo, los síntomas de hiperexcitación y el comportamiento de evitación pueden volverse cada vez más graves e incapacitantes. La perpetuación de un síntoma de PTSD ocurre una vez que se consolidan los recuerdos traumáticos, y los síntomas reexperimentados (recuerdos y pesadillas) y los síntomas de hiperexcitación se vuelven persistentes y permanecen en un nivel funcionalmente incapacitante para el paciente.

Las composiciones eutéticas de la invención pueden usarse para tratar diferentes fases del desarrollo del PTSD en varios intervalos de tiempo después de un evento traumático. Por ejemplo, el tratamiento de la fase de iniciación del PTSD puede requerir la administración de una composición de la invención poco después del evento traumático, por ejemplo dentro de la primera semana, dentro de la segunda semana, dentro de la tercera semana o dentro de la cuarta semana o más tarde. Por el contrario, cuando se trata la fase de consolidación del PTSD, el experto puede administrar una composición de la invención más tarde después del evento traumático y más tarde durante el desarrollo de los síntomas, por ejemplo, dentro del primer mes, dentro del segundo mes, o dentro del tercer mes o más tarde. La fase de perpetuación del PTSD puede tratarse con una composición de la invención administrada 3 meses o más tarde del evento traumático, por ejemplo dentro del tercer mes, dentro del cuarto mes, dentro del quinto mes o más tarde. Como resultado del tratamiento en la fase de inicio, consolidación o perpetuación, los síntomas del PTSD mejorarán o desaparecerán.

Las composiciones eutéticas de la invención también pueden usarse para tratar una lesión cerebral traumática (TBI). La TBI se asocia con trastornos del sueño, alteraciones del sueño, fatiga, sueño no reparador, ansiedad y depresión. Las composiciones eutéticas y los métodos de la invención también pueden usarse para tratar cualquiera de las afecciones anteriores, en combinación con o independientemente del tratamiento de TBI.

Las composiciones eutéticas de la invención también pueden usarse para la encefalopatía traumática crónica (CTE). La CTE se asocia con trastornos del sueño, alteraciones del sueño, fatiga, sueño no reparador, ansiedad y depresión. Las composiciones eutéticas y los métodos de la invención también pueden usarse para tratar cualquiera de las afecciones anteriores, en combinación con o independientemente del tratamiento de la CTE.

Las composiciones eutéticas y los métodos de la invención pueden usarse para tratar trastornos del sueño o alteraciones del sueño. Un "trastorno del sueño" puede ser cualquiera de las cuatro categorías principales de disfunción del sueño (DSM-IV, pp. 551-607; *ver además*, The International Classification of Sleep Disorders: (ICSD) Diagnostic and Coding Manual, 1990, American Sleep Disorders Association). Una categoría, los trastornos primarios del sueño, comprende los trastornos del sueño que no resultan de otro trastorno mental, una sustancia o una afección

médica general. Incluyen, sin limitación, insomnio primario, hipersomnia primaria, narcolepsia, trastorno del sueño del ritmo circadiano, trastorno de pesadillas, trastorno de terror nocturno, trastorno de sonambulismo, trastorno del comportamiento del sueño REM, parálisis del sueño, inversión día/noche y otros trastornos relacionados; trastornos del sueño inducidos por sustancias; y trastornos del sueño debido a una afección médica general. Insomnio primario de sueño no reparador se describe en el DSM-IV-TR como un tipo de insomnio primario en donde el problema predominante es despertarse sintiéndose que agotado o no descansado. Una segunda categoría comprende los trastornos del sueño atribuibles a sustancias, que incluye medicamentos y fármacos de abuso. Una tercera categoría comprende las alteraciones del sueño que surgen de los efectos de una afección médica general en el sistema de sueño/vigilia. Una cuarta categoría de trastornos del sueño comprende los que resultan de un trastorno mental identificable, como un trastorno del estado de ánimo o de ansiedad. Una quinta categoría de trastornos del sueño comprende los descritos como sueño no reparador. Una definición de sueño no reparador está en el DSM-IV-TR como un tipo de insomnio primario (A1.3) en donde el problema predominante es despertarse sintiéndose agotado o que no ha descansado. Los síntomas de cada categoría de trastorno del sueño son conocidos en la técnica. Una "alteración del sueño" puede ser un impedimento para un sueño reparador. Tal diagnóstico clínico puede hacerse en base a la sensación de fatiga descrita por el propio paciente al despertar o el informe del paciente sobre la mala calidad del sueño. Tales impedimentos para un sueño de buena calidad pueden describirse como sueño superficial o despertares frecuentes que pueden asociarse con un aumento en la velocidad del Patrón Alternativo Cíclico (CAP) A2 o A3 o en la duración del ciclo o un aumento en el CAP A2 + A3 normalizado que se determina mediante $CAP (A2+A3)/CAP (A1+A2+A3)$ en el sueño no REM (ver, por ejemplo, Moldofsky y otros. J Rheumatol 38(12):2653-2663 (2011) y Thomas, J Rheumatol 38(12):2499-2500 (2011)), contaminación del ritmo alfa en el sueño no REM, o ausencia de ondas delta durante el sueño reparador físico más profundo. Tales "alteraciones del sueño" pueden o no alcanzar el nivel de un "trastorno del sueño" tal como se define en el DSM-IV, aunque pueden compartir uno o más síntomas en común. Los síntomas de las alteraciones del sueño son conocidos en la técnica. Entre los síntomas conocidos se encuentran el aturdimiento o la sensación de aturdimiento, el cansancio, la sensación de agotamiento y tener dificultad para concentrarse durante las horas de vigilia. Entre las afecciones relacionadas con el sueño que pueden tratarse con los métodos y composiciones descritos de la invención se encuentran las disomnias (por ejemplo, trastornos intrínsecos del sueño tales como percepción errónea del estado del sueño, insomnio psicofisiológico, insomnio idiopático, síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome de apnea central del sueño, síndrome de hipoventilación alveolar central, síndrome de piernas inquietas y trastorno de movimiento periódico de las extremidades; trastornos extrínsecos del sueño tales como trastorno del sueño ambiental, trastorno de ajuste del sueño, trastorno del sueño por fijación de límites, trastorno del sueño dependiente de estimulantes, trastorno del sueño dependiente del alcohol, trastorno del sueño inducido por toxinas, trastorno del sueño de asociación de inicio, trastorno del sueño hipnótico dependiente, higiene del sueño inadecuada, insomnio por la altura, síndrome de sueño insuficiente, síndrome de alimentación nocturna y síndrome de bebida nocturna, y trastornos del ritmo circadiano del sueño tal como el síndrome del desfase horario, el síndrome de la fase de sueño retrasada, el síndrome de la fase de sueño avanzada, trastorno del sueño por turnos de trabajo, trastorno de sueño vigilia que no dura las 24 horas y patrones irregulares de sueño-vigilia), parasomnias (por ejemplo, trastornos del despertar tales como sonambulismo, despertares confusionales y terrores nocturnos y trastornos de la transición sueño-vigilia tales como trastorno del movimiento rítmico, hablar dormido y comienzos del sueño, y calambres nocturnos en las piernas) y trastornos del sueño asociados con afecciones o trastornos médicos o psiquiátricos. Las composiciones de la invención también pueden usarse para tratar espasmos musculares. Los espasmos musculares pueden estar asociados con dolor muscular, por ejemplo, dolor de espalda. Las composiciones y los métodos descritos en la invención también pueden usarse para tratar cualquiera de las afecciones anteriores, sus en combinación con o independientemente del tratamiento de espasmos musculares.

Agentes alcalinizantes

Las composiciones de la invención pueden incluir un agente alcalinizante. Como se usa en la presente, un "agente alcalinizante" se refiere a un agente (por ejemplo, una sustancia que aumenta el pH local del líquido que comprende ciclobenzaprina HCl, que incluye el dihidrógeno fosfato de potasio (fosfato monopotásico, fosfato monobásico de potasio, KH_2PO_4), hidrógeno fosfato de dipotasio (fosfato de dipotasio, fosfato de potasio dibásico, K_2HPO_4), fosfato de tripotasio (K_3PO_4), dihidrógeno fosfato de sodio (fosfato monosodio, fosfato monobásico de sodio, NaH_2PO_4), hidrógeno fosfato de disodio (fosfato de disodio, fosfato dibásico de sodio, Na_2HPO_4), fosfato trisódico (Na_3PO_4), citrato trisódico anhidro, sales de bicarbonato o carbonato, borato, hidróxido, silicato, nitrato, amonio disuelto, las bases conjugadas de algunos ácidos orgánicos (que incluye bicarbonato), y sulfuro) que aumentan el pH de una solución que contiene ciclobenzaprina HCl o amitriptilina HCl. Sin desear limitarse a ninguna teoría, un agente alcalinizante, aunque proporciona atributos farmacocinéticos beneficiosos a las composiciones farmacéuticas que comprenden ciclobenzaprina HCl, también puede desestabilizar la ciclobenzaprina HCl debido a interacciones entre el HCl y el agente alcalinizante. Por tanto, una composición eutéctica como se describió en la presente descripción puede ser especialmente útil en composiciones que comprenden un agente alcalinizante.

Excipientes

Una composición de la invención es útil como medicamento. La descripción proporciona el uso de una composición de la invención en la fabricación de un medicamento. Puede ser beneficioso incluir uno o más excipientes en las composiciones de la invención. Un experto en la técnica apreciaría que la elección de cualquier excipiente puede influir

en la elección de cualquier otro excipiente. Por ejemplo, la elección de un excipiente particular puede impedir el uso de uno o más excipientes adicionales porque la combinación de excipientes produciría efectos indeseables. Un experto en la técnica podrá determinar empíricamente qué excipientes adicionales, si los hubiere, incluir en las formulaciones descritas en la invención. Por ejemplo, un compuesto descrito en la presente descripción puede combinarse, opcionalmente, con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un solvente, agentes de relleno, aglutinante, humectante, agente desintegrante, retardador de solución, desintegrante, agente de deslizamiento, acelerador de absorción, agente humectante, agente solubilizante, lubricante, agente edulcorante o agente aromatizante. Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier diluyente o excipiente que sea compatible con los demás ingredientes de la formulación y que no sea perjudicial para el receptor. El portador farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse en base a la vía de administración conveniente, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas estándar.

Agentes de relleno

Puede ser beneficioso incluir un agente de relleno en las composiciones descritas en la invención. Los agentes de relleno se usan comúnmente en las composiciones farmacéuticas para proporcionar un volumen añadido a la composición. Los agentes de relleno se conocen bien en la técnica. En consecuencia, los agentes de relleno descritos en la presente descripción no pretenden constituir una lista exhaustiva, sino que se proporcionan simplemente como de agentes de relleno ilustrativos que pueden usarse en las composiciones y métodos de la invención.

Los agentes de relleno ilustrativos pueden incluir carbohidratos, alcoholes de azúcar, aminoácidos y ácidos de azúcar. Los agentes de relleno incluyen, pero no se limitan a, monosacáridos, disacáridos o polisacáridos, almidones, aldosas, cetosas, aminoazúcares, gliceraldehído, arabinosa, xilosa, pentosa, ribosa, xilosa, galactosa, glucosa, hexosa, idosa, manosa, talosa, heptosa, glucosa, fructosa, metil α -D-glucopiranosido, maltosa, lactosa, sorbosa, eritrosa, treosa, arabinosa, alosa, altrosa, gulosa, idosa, talosa, eritrolosa, ribulosa, xilulosa, psicosa, tagatosa, glucosamina, galactosamina, arabinanos, fructanos, fucanos, galactanos, galacturonanos, glucanos, mananos, xilanos, inulina, leván, fucoidano, carragenano, galactocarolosa, pectinas, amilosa, pululano, glucógeno, amilopectina, celulosa, celulosa microcristalina, pustulano, quitina, agarosa, queratina, condroitina, dermatán, ácido hialurónico, goma xantina, sacarosa, trehalosa, dextrano, lactosa, aldótoles, sorbitol, manitol, glicina, ácidos aldónicos, ácidos urónicos, ácidos aldáricos, ácido glucónico, ácido isoascórbico, ácido ascórbico, ácido glucárico, ácido glucurónico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido galacturónico, ácido manurónico, ácido neuramínico, ácidos pécticos, almidón de maíz y ácido algínico.

Desintegrantes

Puede ser beneficioso incluir un desintegrante en las composiciones de la invención. Los desintegrantes ayudan en la descomposición de las composiciones sólidas, lo que facilita el suministro de una composición farmacéutica activa. Los desintegrantes se conocen bien en la técnica. Algunos desintegrantes se han denominado superdesintegrantes porque tienen propiedades rápidas y pueden usarse como desintegrantes en el contexto de la invención. En consecuencia, los desintegrantes descritos en la presente descripción no pretenden constituir una lista exhaustiva, sino que se proporcionan simplemente como desintegrantes ilustrativos que pueden usarse en las composiciones y métodos de la invención. Los desintegrantes ilustrativos incluyen crospovidona, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, glicolato de almidón de sodio, carboximetil de calcio, croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, Indion 414, almidón, almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, gomas, alginato de sodio y Pearlitol Flash®. El Pearlitol Flash® (Roquette) es un desintegrante de almidón de maíz y manitol que está diseñado específicamente para comprimidos dispersables por vía oral (ODT). Determinados desintegrantes tienen una calidad efervescente.

Agentes de deslizamiento

Puede ser beneficioso incluir un agente de deslizamiento en las composiciones de la invención. Los agentes de deslizamiento ayudan en la capacidad de un polvo para fluir libremente. Los agentes de deslizamiento se conocen bien en la técnica. En consecuencia, los agentes de deslizamiento descritos en la presente descripción no pretenden constituir una lista exhaustiva, sino que se proporcionan simplemente como agentes de deslizamiento ilustrativos que pueden usarse en las composiciones y métodos de la invención. Los agentes de deslizamiento ilustrativos incluyen sílice coloidal (dióxido de silicio), estearato de magnesio, almidón, talco, behenato de glicerol, DL-leucina, laurilsulfato de sodio, estearato de calcio y estearato de sodio.

Lubricantes

Puede ser beneficioso incluir un lubricante en las composiciones de la invención. Los lubricantes ayudan a evitar que los componentes de una composición se aglutinen. Los lubricantes se conocen bien en la técnica. En consecuencia, los lubricantes descritos en la presente descripción no pretenden constituir una lista exhaustiva, sino que se proporcionan simplemente como lubricantes ilustrativos que pueden usarse en las composiciones y métodos de la invención. Los lubricantes ilustrativos incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, ácidos grasos de origen vegetal, talco, aceite mineral, aceite mineral ligero, aceite vegetal

hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de canola, aceite de coco y aceite de soja), sílice, estearato de zinc, oleato de etilo, laurato de etilo.

5 Edulcorantes

Puede ser beneficioso incluir un edulcorante en las composiciones de la invención. Los edulcorantes ayudan a mejorar la palatabilidad de la composición lo que confiere un sabor dulce a la composición. Los edulcorantes se conocen bien en la técnica. En consecuencia, los edulcorantes descritos en la presente descripción no pretenden constituir una lista exhaustiva, sino que se proporcionan simplemente como edulcorantes ilustrativos que pueden usarse en las composiciones y métodos de la invención. Los edulcorantes ilustrativos incluyen, sin limitación, compuestos seleccionados de la familia de los sacáridos tales como los mono-, di-, tri-, poli- y oligosacáridos; azúcares tales como sacarosa, glucosa (jarabe de maíz), dextrosa, azúcar invertido, fructosa, maltodextrina y polidextrosa; sacarina y sus sales, tales como sales de sodio y calcio; ácido ciclámico y sus sales; edulcorantes de dipéptidos; derivados de azúcar clorados tales como sucralosa y dihidrochalcona; alcoholes de azúcar tales como sorbitol, jarabe de sorbitol, manitol, xilitol, hexarresorcinol y similares y sus combinaciones. Además, pueden usarse hidrolizado de almidón hidrogenado y las sales de potasio, calcio y sodio de 3,6-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona-2,2-dióxido.

20 Saborizantes

Puede ser beneficioso incluir un saborizante en las composiciones descritas de la invención. Los saborizantes ayudan a mejorar la palatabilidad de la composición lo que confiere un sabor más conveniente a la composición. Los saborizantes se conocen bien en la técnica. En consecuencia, los saborizantes descritos en la presente descripción no pretenden constituir una lista exhaustiva, sino que se proporcionan simplemente como saborizantes ilustrativos que pueden usarse en las composiciones y métodos descritos en la invención. Los saborizantes ilustrativos incluyen, sin limitación, compuestos naturales y/o sintéticos (es decir, artificiales) tales como menta, menta verde, gaulteria, mentol, cereza, fresa, sandía, uva, plátano, melocotón, piña, albaricoque, pera, frambuesa, limón, pomelo, naranja, ciruela, manzana, lima, ponche de frutas, maracuyá, granada, chocolate (por ejemplo, blanco, con leche, oscuro), vainilla, caramelo, café, avellana, canela, sus combinaciones y similares.

30 Agentes colorantes

Los agentes colorantes pueden usarse para codificar por colores la composición, por ejemplo, para indicar el tipo y la dosificación del agente terapéutico que contiene. Los agentes colorantes se conocen bien en la técnica. En consecuencia, los agentes colorantes descritos en la presente descripción no pretenden constituir una lista exhaustiva, sino que se proporcionan simplemente como agentes colorantes ilustrativos que pueden usarse en las composiciones y métodos descritos en la invención. Los agentes colorantes ilustrativos incluyen, sin limitación, compuestos naturales y/o artificiales tales como agentes colorantes FD & C, concentrados de jugos naturales, pigmentos tales como óxido de titanio, dióxido de silicio y óxido de zinc, sus combinaciones y similares.

40 Terapia de combinación

Como se describió anteriormente, las composiciones y los métodos descritos en la invención pueden usarse para tratar el PTSD, la depresión, la fibromialgia, la lesión cerebral traumática, el trastorno del sueño, el sueño no reparador, el dolor crónico y el trastorno de ansiedad. Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos también pueden combinarse con una intervención psicoterapéutica para mejorar el resultado del tratamiento. Las intervenciones psicoterapéuticas ilustrativas dirigidas a modificar los recuerdos traumáticos o a reducir las respuestas emocionales a los recuerdos traumáticos, incluyen informes psicológicos, terapia cognitiva conductual y desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares, desensibilización sistemática, entrenamiento en relajación, biorretroalimentación, terapia de procesamiento cognitivo, entrenamiento en inoculación de estrés, entrenamiento en asertividad, terapia de exposición, entrenamiento combinado de inoculación de estrés y terapia de exposición, terapia de exposición combinada y entrenamiento de relajación y terapia cognitiva. En cada caso, el objetivo de la intervención implica modificar los recuerdos traumáticos o reducir las respuestas emocionales a los recuerdos traumáticos. El resultado previsto es generalmente una mejora en los síntomas del PTSD o la reducción de la aparición de síntomas, como se evidencia en términos de respuesta fisiológica, ansiedad, depresión y sentimientos de alienación.

Una composición descrita en la presente descripción puede combinarse, opcionalmente, con un fármaco que puede aliviar adicionalmente los síntomas de PTSD, depresión, fibromialgia, lesión cerebral traumática, trastorno del sueño, sueño no reparador, dolor crónico o trastorno de ansiedad. Los fármacos incluyen un antagonista del receptor alfa-1-adrenérgico, un antagonista beta-adrenérgico, un anticonvulsivo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina y un analgésico. Los anticonvulsivos ilustrativos incluyen carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramato y valproato. Un antagonista del receptor alfa-1-adrenérgico ilustrativo es la prazosina. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina ilustrativos incluyen bupropión, citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, escitalopram, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, trazodona y venlafaxina. Los analgésicos ilustrativos incluyen pregabalina, gabapentina, paracetamol, tramadol y

fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno y naproxeno de sodio). Los fármacos adicionales que pueden usarse en combinación con las composiciones descritas en la invención incluyen oxibato de sodio, zolpidem, pramipexol, modafinilo, temazepam, zaleplón y armodafinilo.

5 Los siguientes ejemplos se exponen como representativos de la presente invención. Estos ejemplos no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención, ya que estas y otras modalidades equivalentes serán evidentes a la vista de la presente descripción, las figuras y las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

10

Ejemplo 1

15 Se usaron técnicas analíticas térmicas para evaluar la compatibilidad de un producto medicamento (tableta) que contiene ciclobenzaprina HCl (API). La evaluación de compatibilidad se llevó a cabo entre el API y una cantidad de posibles excipientes en una relación de 1:1. Con base en los eventos térmicos registrados para cada componente y para las mezclas, los análisis se realizaron mediante la investigación de los picos registrados por calorimetría diferencial de barrido (DSC) en la mezcla entre API y los excipientes. Se evaluaron las diferencias en los perfiles térmicos entre el compuesto único y la mezcla relacionada obtenida después de moler los productos en un mortero de ágata. También se evaluaron la estabilidad y compatibilidad del producto farmacéutico final después de condiciones de estrés a 40 °C y 50 °C durante un mes.

20

Se usaron los siguientes materiales básicos:

25

Ciclobenzaprina HCl

Estearil fumarato de sodio

Fosfato de potasio dibásico

30

Crospovidona (Kollidon CL)

Silicio coloidal

35

Pearlitol Flash

Opadry 03F190003 transparente

Opadryll 85F19000 transparente

40 Se preparó una mezcla de "relación de formulación" con la siguiente composición: 2,40 mg de ciclobenzaprina HCl, 31,55 mg de manitol y almidón de maíz, 2,00 de crospovidona, 0,50 mg de sílice coloidal, 0,050 mg de estearil fumarato de sodio y 1,05 de hidrogenofosfato de potasio.

45 Se pesaron alícuotas de API y cada excipiente en una relación de 1:1 (a menos que se especifique de cualquier otra manera) y se molieron en un mortero de ágata. Luego se analizaron las mezclas homogéneas.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

50 Las curvas de calentamiento DSC se obtuvieron con un instrumento TA 821 DSC Mettler en las siguientes condiciones:

Velocidad de calentamiento: 10 °C/min

Ambiente: Nitrógeno 30 ml/min

55

Portamuestras: bandeja de aluminio abierta normal

Intervalo de temperatura: de 25 °C a 250 °C

60

Calibración del instrumento: Pureza de la muestra de indio 99,999 %

Con ciclobenzaprina HCl solo, se detectó fusión con descomposición entre 210 °C y 223 °C (inicio a 215,2 °C, $\Delta H = -96,5$ J/g) (Figura 1).

65 En una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl y estearil fumarato de sodio, las transiciones endotérmicas del estearil fumarato de sodio se registraron en el intervalo de 100 °C a 120 °C (Figura 2). No se detectó ningún pico de transición API, pero se observó una interacción física.

En una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl y estearil fumarato de sodio, las transiciones endotérmicas del estearil fumarato de sodio se registraron en el intervalo de 90 °C a 120 °C (Figura 3). El pico de transición API se detectó entre 192 °C y 216 °C (inicio a 202,31 °C, $\Delta H = -50,5$ J/g). Se observó una pequeña interacción física. Esta interacción probablemente ocurrió durante la compresión de la tableta, cuando un posible aumento de temperatura puede inducir cambios en el API.

En una mezcla 1:1 de Ciclobenzaprina HCl y fosfato de potasio dibásico, se observó una interacción química (ácido-base) entre el API y el excipiente. Se observó una transición entre 40 °C y 60 °C (Figura 4), mientras que, a altas temperaturas, el pico de fusión del API fue ligeramente visible.

En la relación de formulación, se observó un pico a 47 °C, probablemente debido a la absorción de agua por K_2HPO_4 mientras que el pico de fusión del API se detectó entre 182 °C y 210 °C (inicio a 195,6 °C, $\Delta H = -31,4$ /g) (Figura 5). Se observó una pequeña interacción a temperaturas más altas.

En una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl y crospovidona (Kollidon CL), se registró la liberación de agua de imbibición entre 30 °C y 110 °C, seguida de la fusión/descomposición del API entre 210 °C y 223 °C (inicio a 214,4 °C, $\Delta H = -37,4$ J/g) (Figura 6). No se detectó ninguna interacción.

En una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl y silicio (coloidal), el pico de fusión/descomposición del API se registró entre 186 °C y 221 °C (inicio a 207,2 °C, $\Delta H = -41,4$ J/g) (Figura 7). No se detectó ninguna interacción, sólo una disminución del grado de cristalinidad.

En una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl y Pearlitol Flash[®], se observó sorprendentemente un pico de interacción física compleja (eutéctica) en el intervalo de 130 °C a 168 °C (inicio a 143,2 °C, $\Delta H = -151,8$ J/g) (Figura 8). No se detectó fusión de transición API, solo una fusión física compleja a temperaturas más bajas.

En la mezcla de formulación, debido a que la relación es de aproximadamente 13:1 Pearlitol[®]:API, el pico de fusión del Pearlitol[®] se detectó entre 150 °C y 173 °C (inicio a 162,0 °C, $\Delta H = -172,2$ J/g) (Figura 9), precedido por un pequeño pico entre 137 °C y 151 °C (inicio a 142,2 °C, $\Delta H = -12,2$ J/g) debido a la eutéctica entre los dos componentes. El mismo comportamiento se observó en la mezcla 1:1.

En una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl y Opadry transparente, las transiciones de PEG fueron fácilmente visibles entre 46 °C y 64 °C, seguidas de un pico de fusión/descomposición del API entre 180 °C y 218 °C (inicio a 199,0 °C, $\Delta H = -45,5$ J/g) (Figura 10). La interacción se debe al Opadry derretido.

En una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl y Opadry II transparente, las transiciones de PEG fueron fácilmente visibles entre 44 °C y 65 °C, seguidas por el pico de interacción entre PVA (alcohol polivinílico) y API, en el intervalo de 44 °C a 213 °C (inicio a 154,9 °C, $\Delta H = -32,5$ J/g) (Figura 11) que podría deberse a la solubilización parcial del API por los excipientes.

En la mezcla de formulación, solo se registró un evento térmico entre 124 °C y 170 °C (inicio a 157,0 °C, $\Delta H = -164,1$ J/g) (Figura 12). El evento fue causado por Pearlitol Flash[®] que por su cuantía cubría todas las demás transiciones. Además, el API con Pearlitol dio un efecto eutéctico (interacción física en estado sólido) que se detectó a 142 °C. Esta interacción física puede estabilizar la fórmula y prevenir otras interacciones con los excipientes (por ejemplo, Opadry I, Opadry II y K_2HPO_4).

Para evaluar la interacción entre el API y el excipiente, se realizaron investigaciones térmicas en una tableta almacenada durante 1 mes a 40 °C y 50 °C. Los datos registrados se compararon con el perfil térmico del mismo lote analizado en el tiempo cero. Se registraron dos eventos térmicos para ciclobenzaprina HCl: el primero de una entidad pequeña a 146,0 °C y un segundo entre 136 °C y 170 °C (inicio a 158,3 °C, $\Delta H = -143,2$ J/g) (Figura 13), principalmente debido a la fusión del Pearlitol Flash.

Se registraron dos eventos térmicos para ciclobenzaprina HCl a 40 °C: el primero de entidad pequeña a 145,8 °C y el segundo entre 134 °C y 171 °C (inicio a 156,7 °C, $\Delta H = -169,7$ J/g) (Figura 14), debido principalmente a la fusión de Pearlitol Flash[®]. También se registraron dos eventos térmicos para ciclobenzaprina HCl a 50 °C: el primero de entidad pequeña a 146,5 °C, y el segundo entre 137 °C y 179 °C (inicio a 158,4 °C, $\Delta H = -163,3$ J/g) (Figura 15), debido principalmente a la fusión de Pearlitol Flash[®]. Los comportamientos térmicos registrados fueron similares y no se observaron interacciones en la tableta después del almacenamiento a 40 °C y 50 °C. La interacción registrada para las mezclas binarias ya no se observó, probablemente debido a la dilución del API por el Pearlitol Flash[®] excipiente y contacto reducido entre el API y el lubricante estearil fumarato de sodio.

En resumen, se observaron diferentes tipos de interacción entre los excipientes y el API. Se observó una interacción física con estearil fumarato de sodio, especialmente en la relación 1:1, probablemente debido a la solubilización parcial del API o reacciones en las superficies de las partículas entre los contraiones Cl^- y Na^+ . En la relación de formulación esta incompatibilidad desaparece. Incluso en una formulación cuya estabilidad se probó a 40 °C y 50 °C durante un mes, no se observó esta interacción. Se observó una interacción química (ácido-base) con el fosfato de potasio

5 dibásico, tanto en relaciones 1:1 como en la formulación. No se observó interacción con Silicio (coloidal) y Kollidon. Se observó una interacción eutéctica con Pearlitol Flash®, debido a la presencia de manitol. En la relación de formulación (aproximadamente 13:1 de excipiente:API), la transición térmica del API se desplazó completamente mediante la formación de complejos de excipiente (eutéctico). La interacción con Opadry transparente es pequeña y se debe a las contribuciones de PEG que precedieron a la transición de API. La interacción con Opadry II transparente es evidente y podría deberse a la presencia de PVA (Alcohol Polivinílico) que solubiliza parcialmente el API. La Tabla 1 resume las observaciones de los distintos excipientes con ciclobenzaprina HCl API.

Tabla 1: Reacciones de excipientes con API

Excipiente	Mezcla 1:1	Mezcla en relación de formulación
Estearil fumarato de sodio	Interacción física	Sin interacción
Fosfato de potasio dibásico	Interacción ácido - base	Baja interacción química
Crospovidona (Kollidon CL)	No	ND
Silicio (coloidal)	No	ND
Pearlitol Flash®	Eutéctico	Eutéctico
Opadry transparente	Químico (pequeño)	ND
Opadry II transparente	Químico	ND
ND: No Determinado		

10 Ejemplo 2

15 Como se describió anteriormente, se usaron además técnicas analíticas térmicas para evaluar la compatibilidad de un producto medicamento (tableta) que contiene ciclobenzaprina HCl (API). La evaluación de compatibilidad se realizó entre el API y excipientes adicionales en una relación de 1:1. Las mezclas 1:1 de API y excipiente se formaron de dos maneras diferentes: primero, al mezclar únicamente, y segundo, mediante molienda fuerte en un mortero de ágata. Se comparó el comportamiento térmico registrado en las dos mezclas diferentes con el de los componentes individuales. A partir de los eventos térmicos registrados para cada componente y para las mezclas, los análisis se realizaron mediante la investigación del significado de los picos registrados por calorimetría diferencial de barrido (DSC) en las mezclas entre el API y los excipientes. Además, para definir la naturaleza de la interacción, se utilizó la Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier con Reflectancia Total Atenuada (FT-IR/ATR) y la Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD) de algunas muestras (API, excipiente y mezclas mezcladas y molidas) se llevó a cabo y comparó.

25 Se usaron los siguientes materiales básicos:

- Ciclobenzaprina HCl
- Fosfato disódico anhidro
- 30 Fosfato disódico dihidratado
- Fosfato disódico heptahidratado
- 35 Citrato trisódico dihidratado
- Effersoda®
- Sorbitol
- 40 Manitol
- Mezcla API + Fosfato disódico anhidro
- 45 Mezcla API + Fosfato disódico dihidratado
- Mezcla API + Fosfato disódico heptahidratado
- Mezcla API + Citrato trisódico dihidratado
- 50 Mezcla API + Effersoda®

Mezclar API + Sorbitol

Mezcla API + Manitol

5 Citrato trisódico anhidro

Carbonato de glicina disódica

10 Mezcla API + Citrato trisódico anhidro

Mezclar API + Carbonato de Glicina Disódica

15 Se pesaron alícuotas de API y cada excipiente en una relación de 1:1 y se molieron en un mortero de ágata. Luego, se analizaron las mezclas homogéneas. Estas mezclas de muestra se etiquetaron como "B", mientras que las mezclas únicamente mecánicas se etiquetaron como "A".

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

20 Las curvas de calentamiento DSC se obtuvieron mediante el instrumento TA 821 DSC Mettler en las siguientes condiciones:

Velocidad de calentamiento: 10 °C/minuto

25 Ambiente: Nitrógeno 30 ml/min

Portamuestras: bandeja de aluminio abierta normal

Intervalo de temperatura: de 25 °C a 250 °C

30 Calibración del instrumento: Pureza de la muestra de indio 99,999 %

Espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier con reflectancia atenuada total (FT-IR/ATR)

35 Los espectros FT-IR se recogieron con un instrumento Perkin Elmer Spectrum Two con aire como fondo y resolución 4 cm⁻¹.

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

40 Las pruebas de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se realizaron con el instrumento ULTIMA IV (Rigaku), mediante la colocación de la muestra en un soporte de muestra estático. La rendija de enfoque de rayos X tiene un ancho variable, entrelazado con el valor η . El tubo de rayos X tiene una diana de cobre, con una intensidad de corriente de 40 mA y una tensión de 40 kV. La radiación fue generada por el método Cockcroft-Walton, y estuvo constituida por $K_{\alpha 1}$ (1,540562 Å) y $K_{\alpha 2}$ (1,544398 Å). Las condiciones analíticas fueron: Tiempo Fijo; ancho de muestreo 0,02 grados, velocidad de escaneo 1,3 s/etapa, intervalo 2θ 3,35 grados y soporte de muestra; vidrio amorfo equiangular 9200/2G, 0,2 mm de profundidad. La muestra fue prensada con una placa de vidrio.

50 La descomposición de ciclobenzaprina HCl con fusión se detectó entre 210 °C y 225 °C (inicio a 215,6 °C, $\Delta H = -105,0$ J/g) (Figura 16). Luego se analizaron las curvas de calentamiento DSC de las mezclas en comparación con el API y los excipientes (mezclas A y B). El pico de interacción para una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl - fosfato de sodio anhidro (mezcla A) se registró en el intervalo de 167 °C a 220 °C (inicio a 197,0 °C, $\Delta H = -109,6$ J/g). Se observó y caracterizó una interacción física por la disminución de la fusión del API (Figura 17). El pico de interacción para una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl - fosfato de sodio anhidro (mezcla B) se registró en el intervalo de 172 °C a 201 °C (inicio a 180,9 °C, $\Delta H = -31,1$ J/g). Se observó una interacción física (Figura 18). Al comparar las mezclas A y B, se evidencia que la interacción se presenta más en la mezcla molida (Figura 19).

55 La liberación de agua de cristalización a partir de fosfato de sodio en una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl y fosfato de sodio dihidratado (mezcla A) se observó entre 57 °C y 108 °C (inicio a 73,4 °C, $\Delta H = -227,8$ J/g), seguido del pico de interacción en el intervalo de 174 °C a 220 °C (Figura 20). Este efecto estuvo compuesto por dos pequeños efectos: una interacción física y una solubilización parcial. Se observaron pocos picos en la gráfica, probablemente debido a la liberación de una pequeña cantidad de agua en una matriz derretida. La liberación de agua de cristalización en una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl y fosfato de sodio dihidratado (mezcla B) se registró entre 61 °C y 100 °C (inicio a 71,8 °C, $\Delta H = -239,8$ J/g), seguido del pico de interacción en el intervalo de 160 °C a 221 °C (inicio a 178,7 °C, $\Delta H = -116,5$ J/g) (Figura 21). Se observó una interacción física. La Figura 22 muestra una comparación entre las mezclas A y B. La interacción es más evidente en la mezcla molida. El agua presente en el excipiente puede modificar la mezcla y reducir la estabilidad del API.

65

La liberación de agua de cristalización en una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl y fosfato de sodio heptahidratado (mezcla A) (en dos etapas diferentes) se registró entre 39 °C y 68 °C (inicio a 47,2 °C, $\Delta H = -77,6$ J/g) y entre 67 °C y 96 °C (inicio a 73,8 °C, $H = -68,9$ J/g), seguido por el pico de interacción en el intervalo de 176 °C a 220 °C (inicio a 199,5 °C, $\Delta H = -83,4$ J/g) (Figura 23). Con la mezcla B, se liberó agua de cristalización (en dos etapas diferentes) entre 43 °C y 54 °C (inicio a 45,9 °C, $\Delta H = -49,6$ J/g) y entre 73 °C y 98 °C (inicio a 77,8 °C). °C, $\Delta H = -151,7$ J/g), seguido del pico de interacción en el intervalo de 174 °C a 215 °C (inicio a 174,5 °C, $\Delta H = -55,4$ J/g) (Figura 24). La Figura 25 muestra una comparación entre las mezclas A y B. La interacción se anticipó en la mezcla molida y mostró dos eventos, relacionados con el pico de interacción y con un residual de API. El agua presente en el excipiente indujo cambios físicos del API, incluso a bajas temperaturas.

Se liberó agua de cristalización y descomposición (pico complejo) de una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl y citrato trisódico dihidratado (mezcla A). Se registró entre 154 °C y 183 °C (inicio a 167,1 °C, $\Delta H = -127,6$ J/g), seguido por el pico de interacción en el intervalo de 186 °C a 227 °C (inicio a 197,2 °C, $\Delta H = -102,6$ J/g) (Figura 26). Se observó una interacción físico-química. La liberación de agua de cristalización y la descomposición del excipiente (pico complejo) en la mezcla B se registraron entre 146 °C y 181 °C (inicio a 157,9 °C, $\Delta H = -179,4$ J/g), seguido del pico de interacción en el intervalo de 180 °C a 216 °C (inicio a 190,5 °C, $\Delta H = -88,7$ J/g). Se observó una interacción físico-química (Figura 27). La descomposición del citrato trisódico fue similar en las mezclas A y B (Figura 28).

Una liberación de CO₂ se registró en un HCl de ciclobenzaprina 1:1 - mezcla Effersoda® (mezcla A) entre 99 °C y 187 °C (inicio a 109,5 °C, $\Delta H = -308,0$ J/g), seguido de la fusión del API en el intervalo de 193 °C a 218 °C (inicio a 203,2 °C, $\Delta H = -46,8$ J/g) (Figura 29). La interacción física observada fue pequeña, pero se debió a la inestabilidad del excipiente; se anticipó el pico de fusión del API y se produjo la interacción. La mezcla B resultó en una liberación de CO₂ entre 104 °C y 210 °C (inicio a 132,9 °C, $\Delta H = -399,6$ J/g) y desaparición del pico API (Figura 30). Se observó una interacción físico-química. Al comparar las mezclas A y B, la interacción de la mezcla mecánica fue menor, mientras que la mezcla molida fue mayor. Además, la liberación de CO₂ por Effersoda® cubrió el comportamiento de la API, debido a posibles interacciones (Figura 31).

En una mezcla 1:1 de ciclobenzaprina HCl y sorbitol (mezcla A), la fusión del sorbitol cubrió el pico de fusión del API. El evento se registró entre 81 °C y 108 °C (inicio a 96,7 °C, $\Delta H = -88,2$ J/g) (Figura 32). Se observó una interacción debido a la solubilización del API por el sorbitol. Con la mezcla B, la fusión del sorbitol también cubrió el pico de fusión del API. El evento se registró entre 82 °C y 107 °C (inicio a 95,3 °C, $\Delta H = -87,3$ J/g) (Figura 33). Se observó una interacción debido a la solubilización del API por el sorbitol. La interacción fue comparable en ambas mezclas A y B (Figura 34). Para confirmar que el sorbitol, durante la mezcla, solubilizaba el API, se llevó a cabo una investigación XRPD (Figura 35). La mezcla presentó varios picos de sorbitol y muy pocos de Ciclobenzaprina HCl. El ensanchamiento de la línea base fue indicativo de las fases amorfas, debido a la fusión de la matriz.

Sorprendentemente, se observó un pico de interacción física compleja (eutéctica) en el intervalo de 137 °C a 170 °C (inicio a 147,3 °C, $\Delta H = -164,6$ J/g) en una mezcla de ciclobenzaprina HCl - manitol 1:1 (mezcla A) (Figura 36). No se detectó fusión de transición API, sólo la fusión de un eutéctico a una temperatura más baja. Con la mezcla B, también se observó un pico de interacción física compleja (eutéctica) en el intervalo de 132 °C a 167 °C (inicio a 141,5 °C, $H = -153,4$ J/g) (Figura 37). No se detectó fusión de transición API, solo fusión del eutéctico a una temperatura más baja. La interacción fue comparable en ambas mezclas (Figura 38).

En una 1:1 mezcla de ciclobenzaprina HCl y citrato trisódico anhidro (mezcla A), el pico de interacción se observó en el rango de 168 °C a 215 °C (inicio a 188,8 °C, $\Delta H = -102,4$ J/g) (Figura 39). No se detectó fusión de transición API, solo un complejo físico que se funde a una temperatura más baja. El pico de interacción se observó en el intervalo de 158 °C a 211 °C (inicio a 167,7 °C, $H = -110,1$ J/g) en la mezcla B (Figura 40). No se detectó fusión de transición API, solo un complejo físico que se funde a temperatura más baja. Al comparar las mezclas molidas y mezcladas, la interacción fue más evidente en la mezcla molida (Figura 41).

En una 1:1 mezcla de ciclobenzaprina HCl y carbonato de glicina disódica (Mezcla A), se observó un pico de interacción amplio en el intervalo de 155 °C a 231 °C (inicio a 180,7 °C, $H = -79,3$ J/g) (Figura 42). No se detectó fusión de transición API, solo un complejo físico que se funde a una temperatura más baja. La mezcla B produjo un pico de interacción en el intervalo de 155 °C a 231 °C (inicio a 184,0 °C, $H = -77,0$ J/g) (Figura 43). No se detectó fusión de transición API, solo un complejo físico que se funde a una temperatura más baja. La interacción fue comparable en ambas mezclas (Figura 44)

FT-IR/ATR

Para definir la naturaleza de las interacciones observadas por DSC y comprender si el tratamiento térmico, durante el aumento de temperatura, fue el origen de los diferentes perfiles de DSC, se llevó a cabo una investigación de espectroscopía FT-IR/ATR. En las Figuras 45-47, los espectros FT-IR/ATR de ciclobenzaprina HCl y citrato trisódico anhidro (mezcla A) se muestran superpuestos, en diferentes regiones. En la mezcla se observó la presencia de todas las bandas tanto del API como del excipiente. En particular, en la región 3000-2000 cm⁻¹ (Figura 45), la banda de clorhidrato todavía era bien visible, como señal de que no se había producido ninguna reacción química ácido-base. En la Figura 48, la superposición de las mezclas A y B muestra que no se observaron modificaciones sustanciales.

Las Figuras 49-51 muestran los espectros FT-IR/ATR de ciclobenzaprina HCl y carbonato de glicina disódica (mezcla A) en superposición, en diferentes regiones. En la mezcla se observaron todas las bandas tanto del API como del excipiente. En particular, en la región 3000-2000 cm^{-1} (Figura 49), la banda de clorhidrato todavía era visible, como señal de que no se produjo ninguna reacción química ácido-base. La Figura 52 representa la superposición de las mezclas A y B. No se observaron modificaciones sustanciales. A partir de los espectros FT-IR/ATR, las transiciones térmicas registradas se originaron por el calentamiento de las mezclas, pero, a temperatura ambiente, los dos componentes eran estables y no interactuaban.

En resumen, se observaron diferentes tipos de interacción entre los excipientes y el API. Se observaron interacciones con todos los excipientes básicos investigados (especialmente los hidratos). Las interacciones parecían ser reacciones de tipo ácido/base, posiblemente entre el catión Na y el HCl de la sustancia del fármaco. La interacción fue más evidente en las mezclas molidas, porque el contacto entre el API y las partículas de excipiente fue más profundo y cercano. Con el sorbitol se observó una interacción física, debido a la solubilización del API en el excipiente fundido, mientras que con el manitol se observó sorprendentemente la formación de un eutéctico. La interacción con el citrato trisódico anhidro y el carbonato de glicina disódico fue solo física y se produjo a altas temperaturas, como lo muestra la espectroscopía FT-IR/ATR. La Tabla 2 muestra un resumen de las interacciones entre el API y los excipientes para las mezclas mezcladas y molidas.

Tabla 2: Interacciones entre ciclobenzaprina HCl y excipientes

Excipiente	Mezcla 1:1 (mixta)	Mezcla 1:1 (molida)
Fosfato disódico anhidro	Químico bajo	Químico bajo
Fosfato disódico dihidratado	Químico	Químico
Fosfato disódico heptahidratado	Químico	Químico
Citrato trisódico dihidratado	Químico	Químico
Effersoda®	Químico bajo	Químico
Sorbitol	Químico	Químico
Manitol	Eutéctico	Eutéctico
Citrato trisódico anhidro	Físico	Físico
Carbonato de glicina disódica	Físico	Físico

Ejemplo 3

La compatibilidad del manitol con la ciclobenzaprina HCl se investigó mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) y se evaluaron las interacciones resultantes. En particular, la formación de un eutéctico entre el manitol y la ciclobenzaprina HCl durante el mezclado mejoró la cohesión entre las partículas y proporcionó una mejor unión física entre el ingrediente farmacéutico activo (API) de la ciclobenzaprina HCl y el excipiente de manitol. Adicionalmente, el estado físico previene la erosión de una forma farmacéutica para la administración de ciclobenzaprina.

La interacción entre ciclobenzaprina HCl y Pearlitol Flash® (un excipiente que contiene manitol) es una interacción física invariante porque está en equilibrio térmico en el que los dos componentes están bien mezclados y estabilizados. Físicamente, esto significa que el eutéctico fundido, el eutéctico sólido y el manitol sólido coexisten al mismo tiempo y están en equilibrio químico. La macroestructura sólida resultante de la reacción eutéctica depende de algunos factores, incluye el hecho de que las dos soluciones sólidas se nuclean y crezcan juntas durante una mezcla mecánica.

Debido a que el manitol es un excipiente común en formulaciones de medicamentos sólidos, se examinó su compatibilidad con ciclobenzaprina HCl, se investigó mediante el uso de DSC y se evaluaron las interacciones que ocurrieron. Sorprendentemente se descubrió la formación de un eutéctico durante el mezclado mecánico. Para confirmar la formación de un eutéctico y caracterizar sus propiedades físicas, se prepararon y analizaron mediante DSC y XRPD varias mezclas binarias en diferentes proporciones de API y excipiente. La formación eutéctica mejoró la cohesión entre el API y las partículas de excipiente y aseguró una mejor unión física entre los dos.

Para confirmar la formación eutéctica y caracterizar sus propiedades físicas, se prepararon y analizaron varias mezclas binarias en diferentes proporciones de API-excipientes mediante DSC y difracción de rayos X en polvo (XRPD). Las mezclas se obtuvieron al moler suavemente en mortero de ágata ciclobenzaprina HCl micronizado y manitol, con el fin de obtener una distribución homogénea de las partículas. Para cada curva de calentamiento DSC, se evaluaron la temperatura de inicio y la entalpía tanto para contribuir el eutéctico como para el exceso de componente. Se representaron los valores registrados y se obtuvo un diagrama de fases entre los dos componentes con un perfil característico de los diagramas de fases de mezclas eutécticas.

ES 2 982 441 T3

5 XRPD también investigó las mezclas y las comparó con los patrones de componentes puros. Estos análisis se llevaron a cabo para confirmar que el compuesto eutéctico es sólo una interacción física entre los dos productos y no la formación de una nueva entidad con diferentes propiedades químicas. Los patrones de XRPD obtenidos en las mezclas, en comparación con los componentes puros, se representaron para confirmar la linealidad de las intensidades de pico (cpf) de manitol y ciclobenzaprina HCl, y una altura de pico proporcional en ángulos característicos de 2θ .

10 Se pesaron alícuotas de Ciclobenzaprina HCl API y Manitol en las relaciones que se describen más abajo y se molieron en un mortero de ágata, y subsecuentemente se analizaron las mezclas homogéneas.

Mezcla	Cantidad de API (%)
1	15
2	30
3	40
4	45
5	50
6	65
7	75
8	80
9	90
10	95

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

15 Las curvas de calentamiento DSC se obtuvieron mediante el uso de un instrumento TA 821 DSC Mettler en las siguientes condiciones:

Velocidad de calentamiento	10 °C/minuto
Ambiente	Nitrógeno 30 ml/min
Orden de muestra	Sartén de aluminio abierto normal
Intervalo de temperatura	De 25 °C a 250 °C
Calibración del instrumento	Pureza de la muestra de indio 99,999 %

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

20 Las pruebas de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se realizaron con un instrumento ULTIMA IV (Rigaku), al colocar la muestra en un soporte de muestra estático. La rendija de enfoque de rayos X tenía un ancho variable, entrelazado con el valor θ . El tubo de rayos X tenía una diana de cobre, con una intensidad de corriente de 40 mA y una tensión de 50 kV. La radiación generada por el método Cockcroft-Walton está constituida por $K\alpha_1$ (1,540562 Å) y $K\alpha_2$ (1,544398 Å). Las condiciones analíticas fueron las siguientes:

- 25 Tiempo fijo: Ancho de muestreo, 0,02 grados; Velocidad de escaneo, 1,0 s/etapa
- Intervalo 2θ : 3/50 grados
- 30 Portamuestras: vidrio amorfo - equiangular 9200/2G, 0,2 mm de profundidad. La muestra fue prensada con una placa de vidrio.

35 Los componentes puros de ciclobenzaprina HCl y manitol, así como también las mezclas de los dos, se analizaron con DSC (Tabla 1). La Figura 53 representa la curva de fusión con ciclobenzaprina HCl al 100 %. Se detectó fusión con descomposición entre 210 °C y 221 °C (inicio a 215,5 °C, $\Delta H = -100,6$ J/g). La Figura 54 representa la curva de fusión con manitol al 100 %. La fusión se detectó entre 151 °C y 173 °C (inicio a 164,4 °C, $\Delta H = -256,8$ J/g). Las figuras CL representan las diversas mezclas. La Tabla 3 resume los datos.

Tabla 3: Resumen de los datos de DSC

Tabla 3: Resumen de datos DSC % API	% Manitol	T inicio eutéctico (°C)	T inicio 2 ^{do} efecto (°C)	ΔH eutéctico (J/g)	ΔH 2 ^{do} efecto (J/g)	ΔH global (J/g)	Trama
100	0	-	215,5	-	100,57	-	Figura 53
0	100	-	164,37	-	-	256,81	Figura 54

15	85	141,38	161,21	28,78	190,27	219,77	Figura 55
30	70	142,63	157,57	68,4	134,01	202,88	Figura 56
40	60	142,69	154,86	88,09	102,08	190,55	Figura 57
45	55	143,43	156,47	99,55	56,41	157,25	Figura 58
50	50	142,94	155,41	109,8	44,06	174,12	Figura 59
65	35	143,61	151,21	130,53	4,6	134,58	Figura 60
75	25	143,64	143,64	92,7	-	-	Figura 61
80	20	143,36	177,69	87,8	0,73	-	Figura 62
90	10	143,57	197,69	46,05	3,14	-	Figura 63
95	5	142,1	204,9	15,23	45,14	-	Figura 64

Los resultados anteriores demostraron que la composición eutéctica se formó con aproximadamente un 75 % de ciclobenzaprina HCl (API) y un 25 % de manitol. Por debajo del 75% se observaron dos picos de fusión distintos debido a la fusión de la fracción eutéctica y al exceso de los componentes individuales. La Figura 65 muestra un diagrama de fases que representa las temperaturas de inicio de fusión de la fracción eutéctica y los componentes en exceso, representados en función del porcentaje de API. Cinco zonas distintas están presentes en el diagrama:

Zona A: Exceso de Manitol (eutético líquido + manitol sólido)

Zona B: Exceso de Ciclobenzaprina HCl (eutético líquido + Ciclobenzaprina HCl sólido)

Zona C: Eutético sólido con manitol

Zona D: Eutético sólido con Ciclobenzaprina HCl

Zona E: Fase líquida con manitol y Ciclobenzaprina HCl

En la Zona A, cuando el porcentaje de API aumentó, la temperatura de inicio del exceso de manitol disminuyó mientras que la temperatura de la fracción eutéctica se mantuvo constante alrededor de 143 °C. Por encima de la composición eutéctica, el exceso de API provocó un aumento de la temperatura (Zona B). Además, hubo una buena correlación entre las mezclas y la temperatura. Algunas pequeñas desviaciones de la curva de tendencia se debieron a una mezcla de polvo no completamente homogénea.

La Figura 66 muestra la entalpía de fusión eutéctica en función del porcentaje de API. La entalpía de fusión eutéctica aumenta hasta que se alcanza la composición eutéctica. En la composición eutéctica se debería alcanzar el valor máximo, pero debido a la descomposición parcial del producto no fue posible evaluar correctamente el calor de fusión. En cambio, el gráfico muestra el valor teórico obtenido en base a la entalpía de fusión de los compuestos puros. La composición eutéctica corresponde a 75 % API, 25 % Manitol, en peso. La relación teórica entre los pesos moleculares (311,38 mw/182,17 mw) fue 1,71, mientras que la relación del porcentaje en peso $[(0,75/311,38 \text{ mw}) / (0,25/182,17 \text{ mw})]$ da una relación molar para el eutéctico de 1,76 (es decir, 1,76 moles de Ciclobenzaprina HCl por 1 mol de manitol en el eutéctico).

XRPD

Para confirmar que la composición eutéctica era sólo una mezcla física y que no se formaba una nueva entidad o aducto, las mezclas se analizaron mediante difracción de rayos X en polvo, donde no se aplicaron tratamientos térmicos (Ciclobenzaprina HCl puro, Figuras O-P; manitol puro, Figuras Q-R). La figura S representa el apilamiento de manitol puro, API y la mezcla eutéctica al 75 %, que muestra diferentes zonas de difracción donde no se distinguieron picos de los componentes puros ni se detectaron interferencias. La Figura 72 muestra el apilamiento de manitol puro y API y mezclas de los mismos, donde fue posible señalar tres intervalos de difracción distintos: Manitol 14,1-15,0° 2 θ , API 12,5-13,3° 2 θ y 17,5-18,2° 2 θ .

Dentro de estos intervalos se realizó una evaluación por cada mezcla analizada (30, 50, 65, 75 y 90 %). La altura de cada pico se representó en función del % API y se obtuvo el coeficiente de linealidad (Figuras U-V). Se obtuvieron buenas correlaciones entre la concentración y las alturas de los picos. API y manitol, cuando se mezclaron, no produjeron formación de aductos, solo una formación física eutéctica.

En resumen, los datos muestran que el comportamiento térmico de las mezclas presenta dos endotermas, con relación a la eutéctica y con la fusión del exceso del componente principal. Las entidades térmicas registradas para las mezclas

coincidieron con el porcentaje de relación API/Manitol presente en la mezcla eutéctica. En la composición eutéctica sólo fue visible un pico de fusión. La composición eutéctica se alcanzó en aproximadamente un 75 % API y un 25 % de manitol. La composición eutéctica confirmó la estequiometría molar (relación entre los dos componentes: 1,76). La temperatura de fusión del eutéctico fue de aproximadamente 143,6 °C y se registró para todas las mezclas investigadas. Mediante XRPD, no se produjo ninguna interacción de aducto entre API y manitol, solo una formación eutéctica física.

Ejemplo de referencia 4

Se usaron técnicas de análisis térmico para evaluar la compatibilidad del producto medicamento Amitriptilina HCl. La evaluación de compatibilidad se realizó entre el API y los excipientes en una relación de 1:1. A partir de los eventos térmicos registrados para cada componente y para las mezclas, los análisis se realizaron mediante la investigación de los picos registrados por DSC en las mezclas entre API y excipientes. Las diferencias en los perfiles térmicos entre el compuesto único y las mezclas relacionadas se obtuvieron después de moler los productos en un mortero de ágata.

La DSC se realizó sustancialmente como se describió en los Ejemplos 1 y 2. Se usaron los siguientes materiales básicos:

Amitriptilina HCl

Estearil fumarato de sodio

Ácido esteárico

Dibehenato de glicerol

Estearato de magnesio

Pearlitol Flash

Pearlitol 200 SO/Manitol

Unipure DW / almidón de maíz pregelatinizado

Crospovidona - Kollidon CL

Silicio coloidal/Aerosil 200

Fosfato de sodio dibásico

Bicarbonato de sodio

Carbonato de sodio

Fosfato de sodio dodecahidratado

Fosfato de sodio anhidro.

La fusión y descomposición de amitriptilina HCl al 100 % se detectó entre 192 °C y 202 °C (inicio a 195,1 °C, $\Delta H = -93,9$ J/g) (Figura 75).

En una mezcla 1:1 de amitriptilina HCl y estearil fumarato de sodio, las transiciones endotérmicas del estearil fumarato de sodio se registraron en el intervalo de 90 °C a 120 °C (Figura 76). No se detectó ningún pico de transición de API y se observó una interacción física.

Las transiciones endotérmicas del ácido esteárico en una mezcla 1:1 de amitriptilina HCl y ácido esteárico se registraron en el intervalo de 47 °C a 64 °C. El pico de transición API se detectó entre 179 °C y 195 °C (inicio a 181,1 °C, $\Delta H = -5,15$ J/g) (Figura 77). Se observó una pequeña interacción física.

En una mezcla 1:1 de amitriptilina HCl y dibehenato de glicerol (o behenato de glicerol), las transiciones endotérmicas del dibehenato de glicerol se registraron en el intervalo de 63 °C a 74 °C. El pico de transición API se detectó entre 186 °C y 199 °C (inicio a 189,0 °C, $\Delta H = -31,0$ J/g) (Figura 78). Se observó una pequeña interacción física.

En una mezcla 1:1 de amitriptilina HCl y estearato de magnesio, las transiciones endotérmicas del estearato de magnesio se registraron en el intervalo de 100 °C a 120 °C. El pico de transición API se detectó entre 169 °C y 187 °C (inicio a 174,0 °C, $\Delta H = -10,6$ J/g) (Figura 79). Se observó una pequeña interacción física.

En una mezcla 1:1 de Amitriptilina HCl y Pearlitol Flash®, un excipiente que contiene manitol, se observó un pico de interacción física compleja (eutéctica) en el intervalo de 130 °C a 170 °C (Figura 80). No se detectó fusión de transición API, solo una fusión de complejo físico a temperatura más baja. El punto de fusión eutéctico corresponde a 135,1 °C (el valor inicial) (Figura 81).

En una mezcla 1:1 de Amitriptilina HCl y Pearlitol 200 SD/Manitol, se observó un pico de interacción física compleja (eutéctica) en el intervalo de 130 °C a 170 °C (Figura 82). No se detectó fusión de transición API, solo una fusión de complejo físico a temperatura más baja. El punto de fusión eutéctico corresponde a 132,8 °C (el valor inicial) (Figura 83). La diferencia en las temperaturas de fusión de aproximadamente 2 °C, en comparación con la mezcla con sólo Pearlitol Flash, se debe a la presencia de manitol adicional en esta mezcla.

La liberación de agua de imbibición en una mezcla 1:1 de Amitriptilina HCl y Unipure DW/almidón de maíz (parcialmente pregelatinizado) se registró entre 30 °C y 110 °C, seguida de la fusión del API entre 178 °C y 199 °C (inicio a 181,9 °C, $\Delta H = -28,2$ J/g) (Figura 84). No se detectó interacción

En una mezcla 1:1 de Amitriptilina HCl y Crospovidona (Kollidon CL), se registró la liberación de agua de imbibición entre 30 °C y 100 °C, seguida de la fusión/descomposición del API entre 192 °C y 200 °C (inicio a 194,4 °C, $\Delta H = -41,3$ J/g) (Figura 85). No se detectó ninguna interacción.

En una mezcla 1:1 de amitriptilina HCl y silicio (coloidal), el pico de fusión del API se registró entre 188 °C y 200 °C (inicio a 193,7 °C, $\Delta H = -17,2$ J/g) (Figura 86). No se detectó ninguna interacción, sólo una disminución del grado de Amitriptilina HCl cristalino.

Las transiciones endotérmicas del fosfato de sodio dibásico en una mezcla 1:1 de amitriptilina HCl y fosfato de sodio dibásico se registraron en el intervalo de 60 °C y 80 °C. Se detectaron picos de transición API a 180 °C y 193 °C (Figura 87).

En una mezcla 1:1 de Amitriptilina HCl y bicarbonato de sodio, las transiciones endotérmicas del bicarbonato de sodio se registraron en el intervalo de 150 °C a 180 °C (Figura 88). No se detectó ningún pico de transición API. Se observó una interacción física.

En una mezcla 1:1 de amitriptilina HCl y carbonato de sodio, las transiciones endotérmicas del carbonato de sodio se registraron en el intervalo de 70 °C a 90 °C (Figura 89). El pico de transición API se detectó entre 180 °C y 197 °C (inicio a 182,8 °C, $\Delta H = -33,8$ J/g). Se observó una pequeña interacción física.

En una mezcla 1:1 de amitriptilina HCl y fosfato de sodio dodecahidratado, las transiciones endotérmicas se registraron en el intervalo de 40 °C a 112 °C (Figura 90). No se detectó ningún pico de transición API. Se observó una interacción físico/química.

La transición endotérmica del fosfato de sodio en una mezcla 1:1 de amitriptilina HCl y fosfato de sodio anhidro se registró en el intervalo de 40 °C a 90 °C. El pico de transición API se detectó entre 174 °C y 192 °C (inicio a 179,8 °C, $\Delta H = -222,8$ J/g) (Figura 91). No se observó interacción física.

En resumen, se observaron diferentes tipos de interacción entre los excipientes y el API. Se observó una interacción física con estearato de magnesio y fosfato dibásico de sodio, probablemente debido a la solubilización parcial del API. Se observó una interacción eutéctica con Pearlitol Flash y Pearlitol 200 SO/Manitol, debido a la presencia de manitol. La transición térmica del API se modifica completamente mediante la formación del complejo excipiente de un eutéctico. Se observó una interacción física con el estearil fumarato de sodio, probablemente debido a la solubilización parcial del API o reacciones en las superficies de las partículas entre los contraiones HCl y Na. Se observó una interacción física con el fosfato de sodio dodecahidratado, probablemente también debido a la solubilización parcial del API. No se observó interacción con ácido esteárico, dibehenato de glicerol, Unipure DW/almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, silicio (coloidal), crospovidona/Kollidon CL, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o fosfato de sodio anhidro. La Tabla 4 resume los datos observados.

Tabla 4: Interacciones entre API y excipientes

Excipiente	Mezcla en formulación (relación 1:1)
Estearil fumarato de sodio	Interacción física
Ácido esteárico	Sin interacción
Dibehenato de glicerol	Sin interacción
Estearato de magnesio	Interacción física
Pearlitol Flash	Interacción eutéctica

Pearlitol 200 SO/Manitol	Interacción eutéctica
Unipure DW/almidón de maíz	Parcialmente sin interacción
Crospovidona pregelatinizada - Kollidon CL	Sin interacción
Silicio coloidal/Aerosil 200	Sin interacción
Fosfato de sodio dibásico	Interacción física
Bicarbonato de sodio	Sin interacción
Carbonato de sodio	Sin interacción
Fosfato de sodio dodecahidratado	Interacción física
Fosfato de sodio anhidro	Sin interacción

Ejemplo 4

5 Para probar si la mezcla húmeda de ciclobenzaprina y manitol cambia el eutéctico, se colocaron 10 g de la mezcla eutéctica (75 % API y 25 % manitol) en un mortero con 1 ml de agua y se mezclaron hasta alcanzar una consistencia pastosa. Esta pasta se dejó secar a temperatura ambiente mientras se molía en el mortero. El polvo molido se tamizó en un tamiz de 500 μm . La morfología de la muestra se evaluó mediante un instrumento de microscopio electrónico de barrido (SEM) FEI S50 con un haz de electrones acelerado por un tensión de 25 kV, soportado sobre una placa adhesiva de grafito y recubierto con una capa de oro. El Área Superficial Específica (SSA) y la Porosidad del Polvo se evaluaron mediante el método BET (nitrógeno), al desgasificar las muestras a 40 °C bajo nitrógeno durante 2 horas en un instrumento Micromeritics Tristar II 3020. Las curvas de calentamiento DSC se obtuvieron mediante el instrumento TA 821 DSC Mettler en las siguientes condiciones:

Velocidad de calentamiento: 10 °C/minuto
 Ambiente: Nitrógeno 30 ml/min
 Muestra anterior: sartén de aluminio abierto normal
 Intervalo de temperatura: de 25 a 250 °C
 Calibración del instrumento: Pureza de la muestra de indio 99,999 %

15 Las pruebas de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se realizaron con un instrumento ULTIMA IV (Rigaku), al colocar la muestra en un soporte de muestra estático. La rendija de enfoque de rayos X tenía un ancho variable, entrelazado con el valor θ . El tubo de rayos X tenía un blanco de Cobre, con una intensidad de corriente de 40 mA y una tensión de 50 kV, y la radiación generada por el método Cockcroft-Walton está constituida por $K_{\alpha 1}$ (1,540562 Å) y $K_{\alpha 2}$ (1,544398 Å). Las condiciones analíticas fueron las siguientes: Tiempo Fijo

20 Ancho de muestreo: 0,02 grados
 Velocidad de escaneo: 1,0/etapa

Intervalo 2 θ : 3+50 grados.

Portamuestras: vidrio amorfo - equiangular 9200/2G, 0,2 mm de profundidad. La muestra fue prensada con una placa de vidrio.

25 SEM muestra que el eutéctico formado por granulación húmeda tiene partículas con superficies duras como se ve en la Figura 92. Estas partículas se pueden comparar con las partículas observadas por SEM de ciclobenzaprina HCl puro (Figura 93) y manitol puro (Figura 94). Las características físicas se midieron y se resumen en la Tabla 5 (SSA: área superficial específica; D10: el 10 % de las partículas son más pequeñas que esta medición; D50: el 50 % de las partículas son más pequeñas que esta medición; D90: el 90 % de las partículas son más pequeñas que esta medida). La Figura 95 representa la distribución del tamaño de partículas eutécticas granuladas húmedas y la Figura 96 representa el volumen de poros eutécticos granulados húmedos respecto al diámetro. Además, tanto la DSC como la difracción de rayos X en polvo muestran una incorporación completa de manitol en la composición eutéctica (Figura 97 y Figura 98, respectivamente).

35

Tabla 5: Características físicas del eutéctico formado por granulación húmeda

SSA (m ² /g)	0,9148
Volumen de poro (cm ³ /gramo)	0,001599
Tamaño de los poros (Å)	69,91
D10 (um)	4,629
D50 (um)	22,046
D90 (um)	82,096

Ejemplo 5

Además de la mezcla húmeda, el secado por aspersión también puede usarse para mezclar ingredientes para fabricar composiciones farmacéuticas. Se disolvieron cinco mezclas (10 g) de manitol y ciclobenzaprina HCl, en diferentes relaciones, en 500 ml de agua para secado por aspersión. La concentración de sólidos total fue del 2 % p/v, aunque el 15 % p/v también funcionó en pruebas anteriores (datos no mostrados). Las soluciones se secaron por aspersión mediante el uso de un secador de aspersión Büchi B-290 (Büchi Labortechnik, Flawil, Suiza) en las condiciones indicadas en la Tabla 6. Se obtuvieron micropartículas blandas en el caso de los dos primeros lotes creados, mientras que los otros lotes tenían escamas y cristales ligeramente amarillos. El rendimiento obtenido disminuyó con el aumento del porcentaje de ciclobenzaprina HCl en la solución a secar por aspersión.

Tabla 6: Parámetros del proceso de secado por aspersión

Lote	T Entrada (°C)	T Salida (°C)	Velocidad de alimentación (ml/min)	Régimen de flujo (l/h)	Aspiración (100 %)	presión delta [mbar]
1) 100 % Manitol, 0 % API	120	74	4	600	100	10
2) 75 % manitol, 25 % API	120	74	4	600	100	5
3) 50 % manitol, 50 % API	120	76	4	600	100	5
4) 25 % manitol, 75 % API	120	73	4	600	100	5
5) 10 % manitol, 90 % API	120	74	4	600	100	2

La DSC muestra que el secado por aspersión de la mezcla de ciclobenzaprina HCl-manitol convierte inesperadamente el manitol en el eutéctico de su forma β a su forma δ . El manitol es capaz de cristalizar en tres estados polimórficos: α , β y δ . Estas tres formas se pueden distinguir mediante difracción de rayos X en polvo y en función de diferentes puntos de fusión para cada polimorfo. Ver, por ejemplo, Sharma y Kalonia, AAPS PharmaSciTech 5(1):E10 (2004). En los ejemplos anteriores, el manitol usado fue manitol polimórfico β . Para probar si el proceso de secado por aspersión en sí fue suficiente para convertir el manitol de β manitol a δ manitol, se realizaron SEM y DSC en β manitol secado por aspersión. La Figura 99 y la Figura 100 muestran que el manitol secado por aspersión parece diferente al manitol puro, pero la DSC reveló que el secado por aspersión por sí solo no fue capaz de convertir el β manitol en δ manitol (Figura 101). Esto es consistente con estudios anteriores sobre manitol secado por aspersión. Ver, por ejemplo, Hulse y otros, Drug Development and Industrial Pharmacy 35(6):712-718 (2009). Sin querer limitarse a ninguna teoría, el cambio en el estado polimórfico del manitol parece deberse a la combinación del secado por aspersión y la adición de ciclobenzaprina. Esto puede deberse a que el secado por aspersión, a diferencia de la mezcla húmeda o seca, implica disolver los componentes y luego permitir que cocrystalicen juntos. Las mezclas probadas por DSC fueron 25 % de ciclobenzaprina: 75 % de manitol (en peso) (Figura 102), 50 % de ciclobenzaprina: 50 % de manitol (en peso) (Figura 103), 75 % de ciclobenzaprina: 25 % de manitol (en peso) (Figura 104), y ciclobenzaprina al 90 %: 10 % de manitol (en peso) (Figura 105). Estas mediciones se usaron para calcular un punto de fusión de 134 °C y generar un diagrama de fases para la composición eutéctica (Figura 106). Cuando se compara el diagrama de fases obtenido después del secado por aspersión (polimorfo δ) con el diagrama de fases después de la mezcla (polimorfo β , Figura 65), se pueden observar claramente las diferencias entre los puntos de fusión. El punto de fusión del polimorfo β es 143 °C, mientras que el punto de fusión del polimorfo δ es 134 °C. Este punto de fusión más bajo es beneficioso porque ayuda a la disolución, como se describió a continuación. El XRPD del manitol puro y ciclobenzaprina HCl (Figura 107) en comparación con XRPD de los eutécticos formados por secado por aspersión (Figura 108) también confirman que el secado por aspersión da como resultado la formación de δ manitol. De hecho, el patrón XRPD muestra que incluso con un 10 % de manitol, todo el manitol está presente en el polimorfo δ .

También se midieron las propiedades físicas del δ manitol eutéctico, y se describen en la Tabla 7 (SSA: área superficial específica; D10: el 10 % de las partículas son más pequeñas que esta medida; D50: el 50 % de las partículas son más pequeñas que esta medida; D90: el 90 % de las partículas son más pequeñas que esta medida). SEM revela que las

partículas formadas por secado por aspersión son mucho más porosas que las formadas por granulación húmeda (Figura 109 y Figura 110). La Figura 111 representa la distribución del tamaño de partículas eutécticas secadas por aspersión y la Figura 112 representa el volumen de poros eutécticos secados por aspersión sobre el diámetro. Las Figuras 113-116 representan los datos de difracción de rayos X en polvo. En particular, la Figura 113 representa la difracción de rayos X en polvo (20 de 8-18 grados) en un 25 %: Solución de manitol al 75 %: Ciclobenzaprina HCl (en peso) del experimento de secado por aspersión y de ciclobenzaprina HCl. Se marcan las ubicaciones de los picos esperados del polimorfo β de manitol ("forma beta") y del polimorfo δ ("forma delta"). La Figura 114 representa la difracción de rayos X en polvo (20 de 22 a 30 grados) en una solución de manitol al 25 %:75 %: Ciclobenzaprina HCl (en peso) del experimento de secado por aspersión y de ciclobenzaprina HCl. Se marcan las ubicaciones de los picos esperados del polimorfo β de manitol ("forma beta") y del polimorfo δ ("forma delta"). La Figura 115 representa la difracción de rayos X en polvo (20 de 8 a 19 grados) en una solución de manitol al 25 %:75 %: Ciclobenzaprina HCl (en peso) del experimento de secado por aspersión, ciclobenzaprina HCl y el polimorfo β de manitol ("forma beta"). La Figura 116 representa la difracción de rayos X en polvo (20 de 22 - 30 grados) en la solución al 25 %:75 % de manitol-ciclobenzaprina HCl (en peso) del experimento de secado por aspersión, ciclobenzaprina HCl y el polimorfo β de manitol ("forma beta").

Tabla 7: Propiedades físicas del δ manitol eutéctico

SSA (m ² /g)	0,5398
Volumen de poro (cm ³ /gramo)	0,000654
Tamaño de los poros (Å)	48,46
D10 (um)	6,653
D50 (um)	28,834
D90 (um)	143,74

Para probar las propiedades de disolución del eutéctico δ manitol, se llevaron a cabo pruebas de disolución con un instrumento Copley DIS 6000 en las siguientes condiciones:

Aparato: Paleta USP

RPM: 50

Medio: Tampón pirofosfato 0,5 % pH = 4,5 \pm 0,05

Aditivo: Metocel 0,3 %

Volumen del recipiente: 300 ml

Temperatura: 37 \pm 0,5°C

Tiempo de muestreo: 1, 2, 5, 10, 20, 30 y 60 min, luego cada hora hasta las 6 horas.

Las soluciones de muestreo se diluyeron de 1 a 50 ml y luego de 1 a 50 ml con medio y se sometieron a análisis UV con UV (GBC Cintral 10e) en las siguientes condiciones:

λ máx: 224 nm

Cubeta: Cuarzo 1 cm

Blanco: medio

La Figura 117 muestra la ionización de ciclobenzaprina a diferentes pH. En particular, a pH 4,5, todavía hay base libre presente. La base libre no se vuelve una solución, por lo que la disolución de Ciclobenzaprina no llega al 100 %. Se realizaron pruebas de disolución en la mezcla granulada húmeda (Figura 118) y la mezcla secada por aspersión (Figuras 119 y 120) para probar si el eutéctico δ manitol tenía diferentes propiedades de disolución que el producto de disolución β manitol. La Figura 119 representa comparaciones entre las mezclas granuladas en húmedo (WG), mezcladas en seco (MIX) y secadas por aspersión (SD), así como también ciclobenzaprina HCl sola (API), durante 6 horas. Estos experimentos muestran que, especialmente durante la primera hora (Figura 120), la composición secada por aspersión se disuelve más rápido que las composiciones granuladas en húmedo y mixtas en seco, lo que demuestra los beneficios del eutéctico δ manitol. Esta disolución mejorada es beneficiosa porque aumentará la velocidad de absorción de ciclobenzaprina tanto en formulaciones orales como sublinguales. El eutéctico δ manitol también es estable incluso después de tres semanas de pruebas de estabilidad acelerada cuando se almacena a 50

°C en un horno. En estas pruebas, la forma δ permaneció sin cambios y no se observó ninguna transformación a la forma β (datos no mostrados).

5 Según la sorprendente observación de δ manitol en el eutéctico ciclobenzaprina, el secado por aspersion también puede usarse para crear un δ eutéctico de manitol con amitriptilina.

REIVINDICACIONES

1. Un eutéctico de manitol y ciclobenzaprina HCl.
- 5 2. El eutéctico de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 75 %±2 % de ciclobenzaprina HCl y 25 %±2 % de manitol en peso.
3. El eutéctico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la relación molar de ciclobenzaprina HCl:manitol es 1,76±0,1.
- 10 4. El eutéctico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el manitol es β-manitol.
5. El eutéctico de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el eutéctico se funde a 143,6±3 °C.
- 15 6. El eutéctico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la ciclobenzaprina HCl es ciclobenzaprina HCl micronizada.
7. Un método para fabricar el eutéctico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende mezclar ciclobenzaprina HCl y manitol o moler ciclobenzaprina HCl y manitol.
- 20 8. El método de la reivindicación 7, que comprende moler ciclobenzaprina HCl y manitol.
9. El método de la reivindicación 8, en donde la ciclobenzaprina HCl y el manitol se muelen en un granulador de alto cizallamiento.
- 25 10. El método de la reivindicación 7, que comprende mezclar ciclobenzaprina HCl y manitol.
11. El método de la reivindicación 10, en donde la ciclobenzaprina HCl y el manitol se mezclan mediante compresión.
- 30 12. El método de la reivindicación 11, en donde la ciclobenzaprina HCl y el manitol se comprimen mediante compactación con rodillo.
- 35 13. Un método para fabricar el eutéctico de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende secar por aspersion ciclobenzaprina HCl y manitol.
14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7-13, en donde la ciclobenzaprina HCl es ciclobenzaprina HCl micronizada.

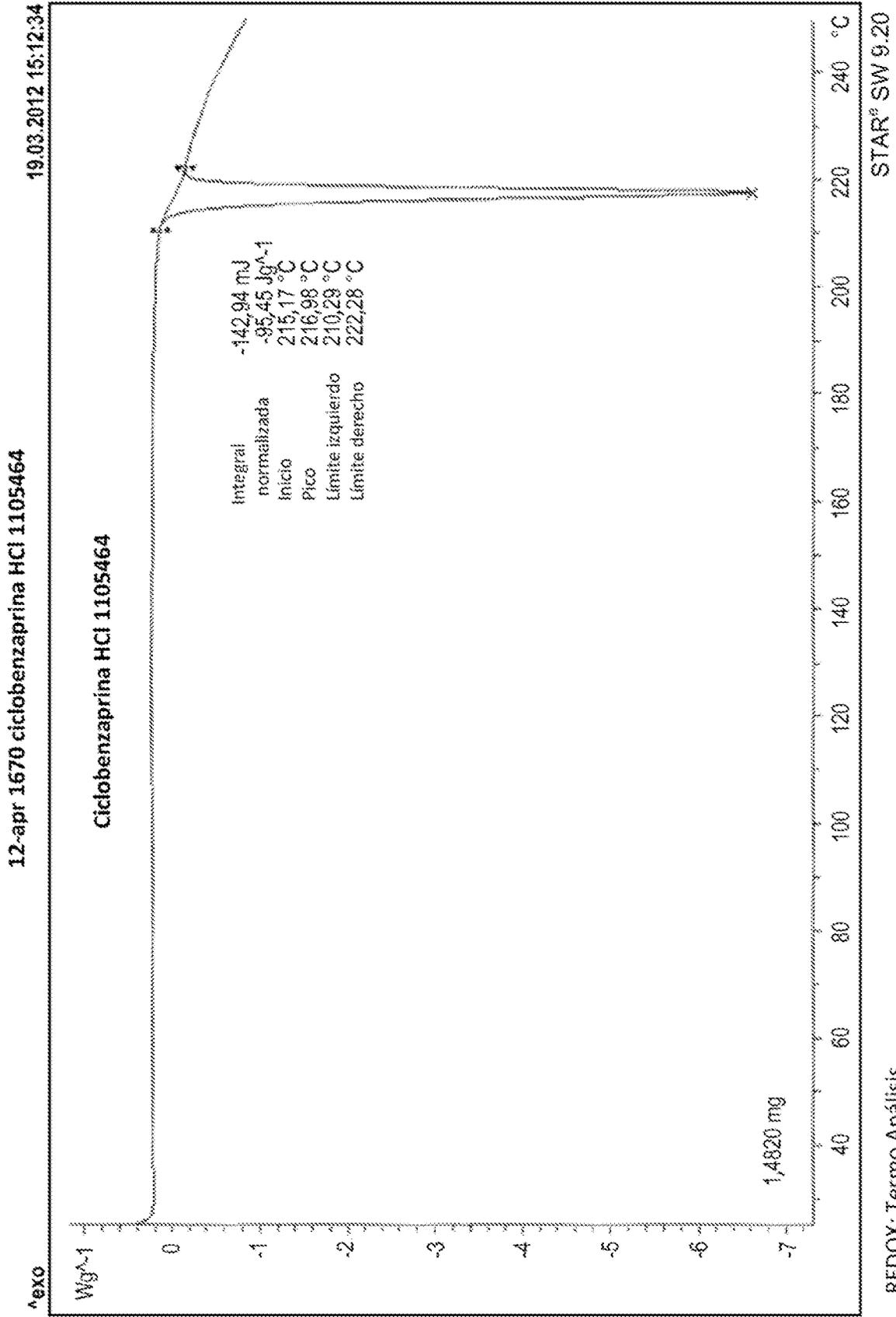


FIGURA 1

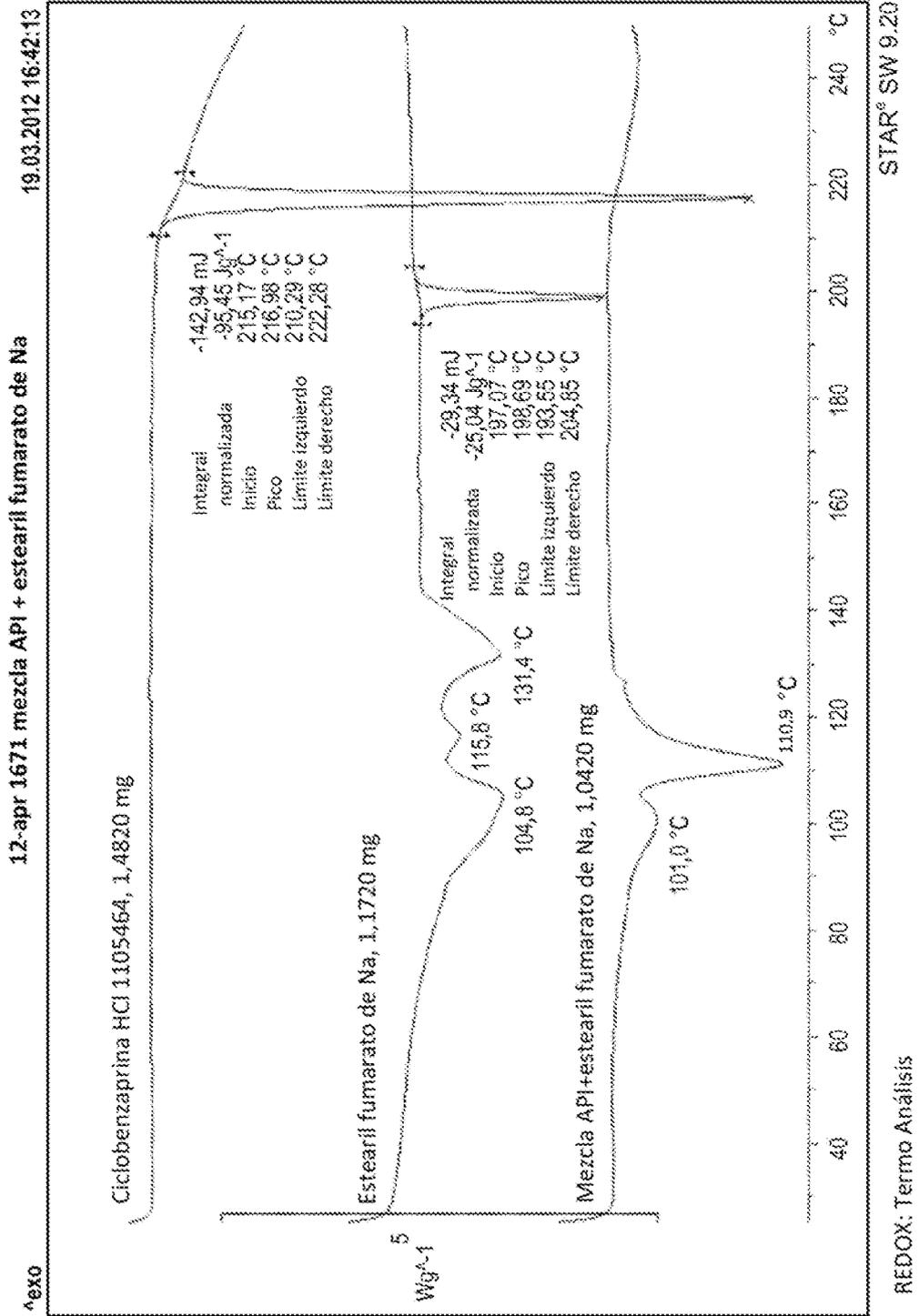


FIGURA 2

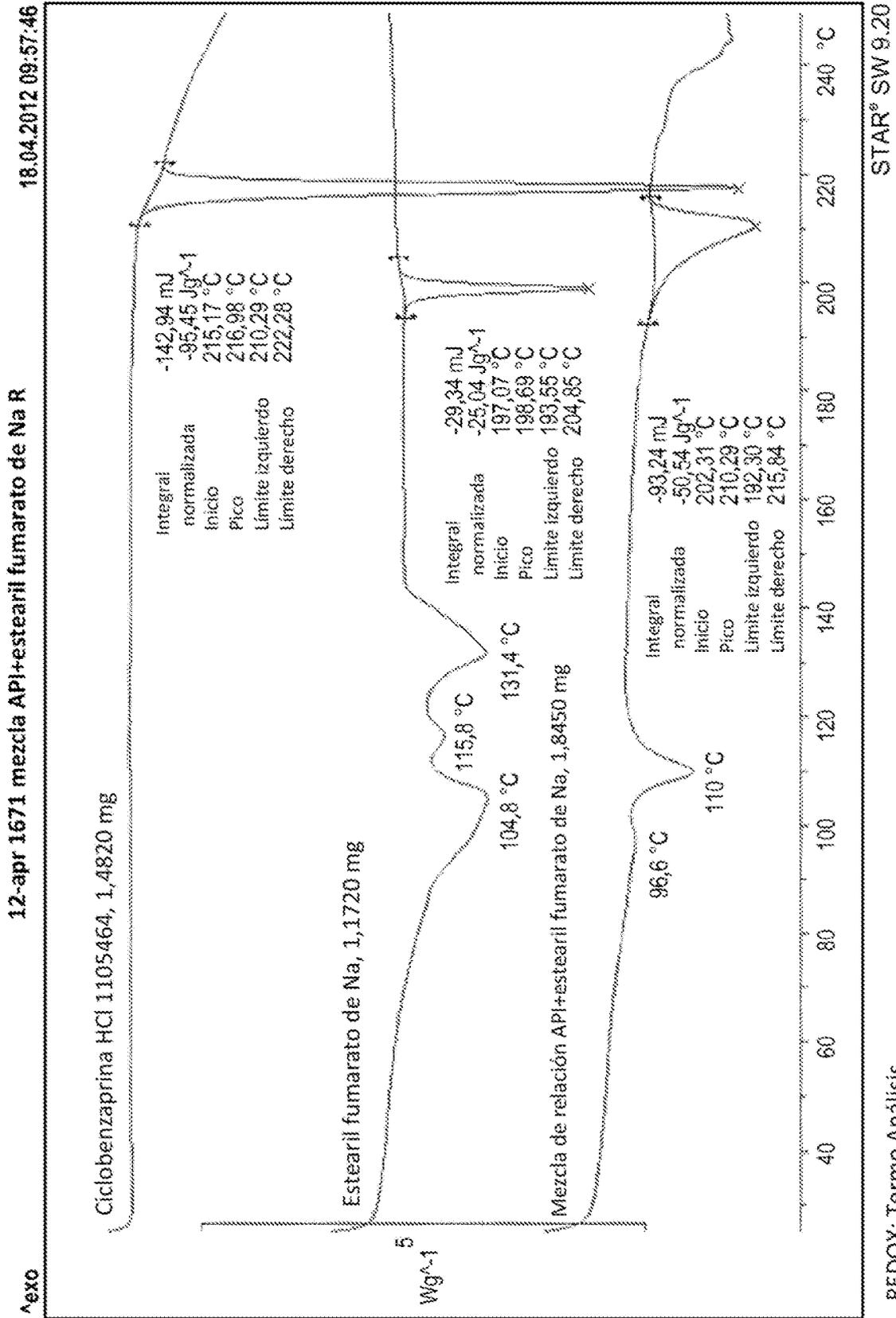


FIGURA 3

REDOX: Termo Analisis

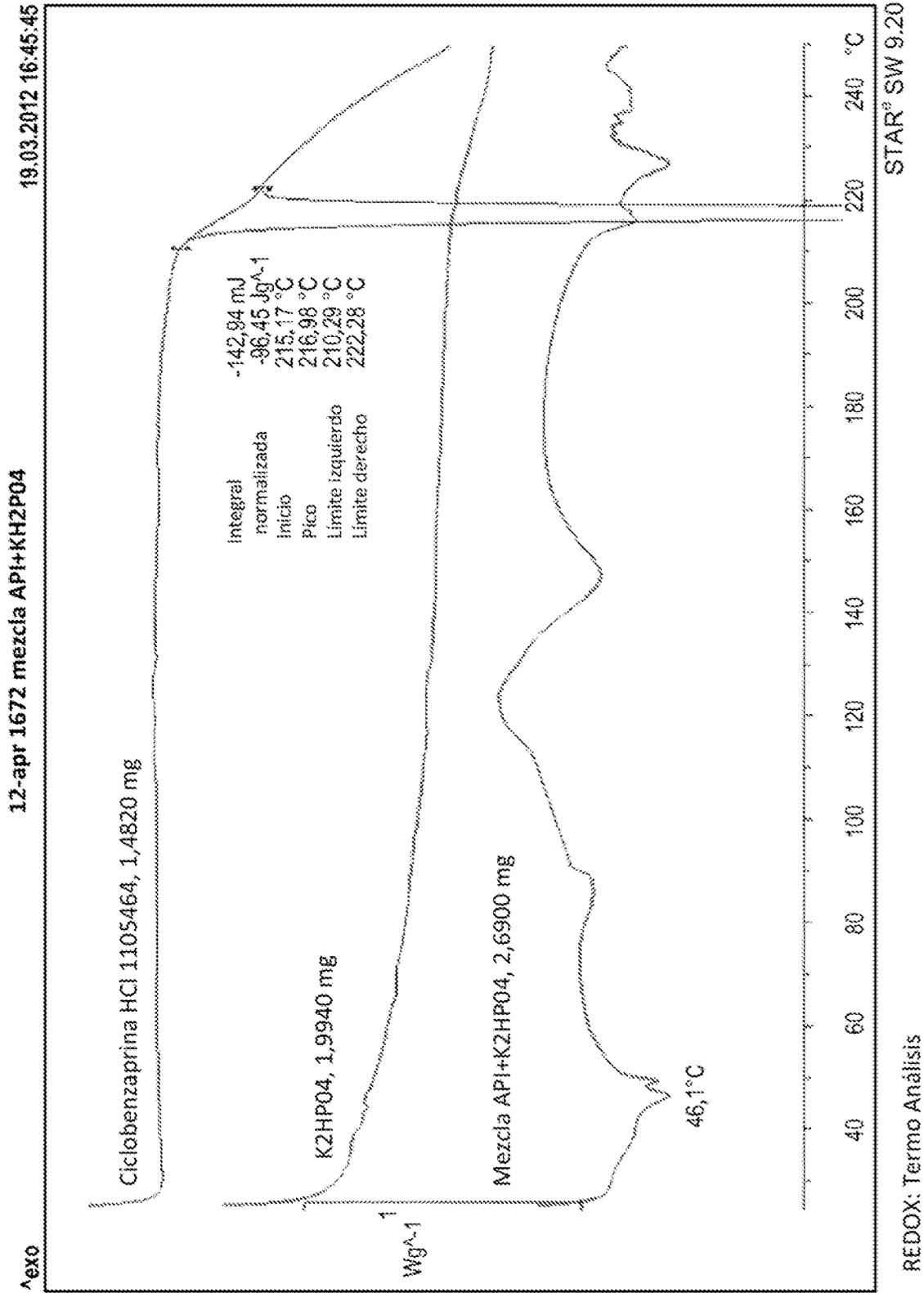


FIGURA 4

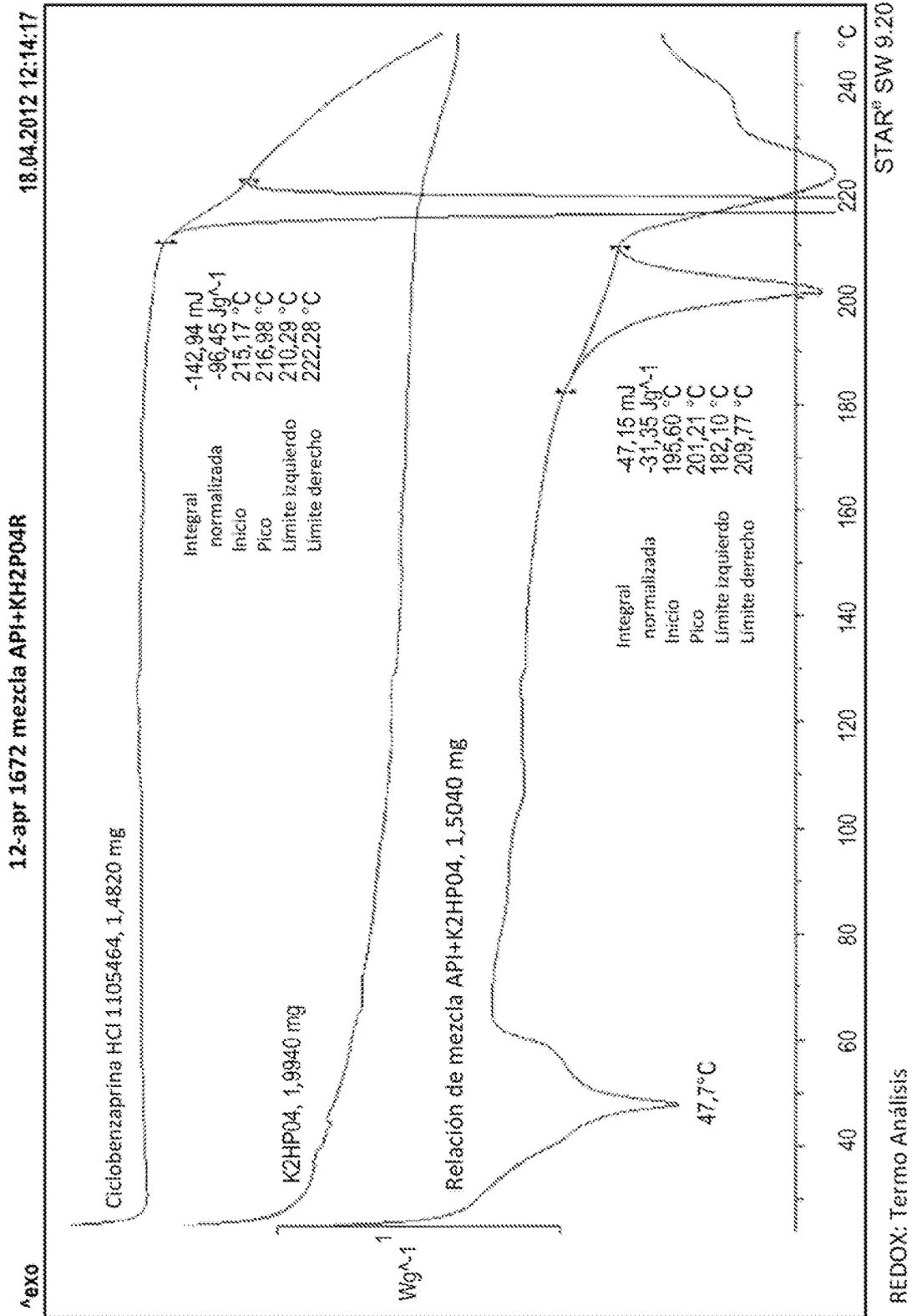


FIGURA 5

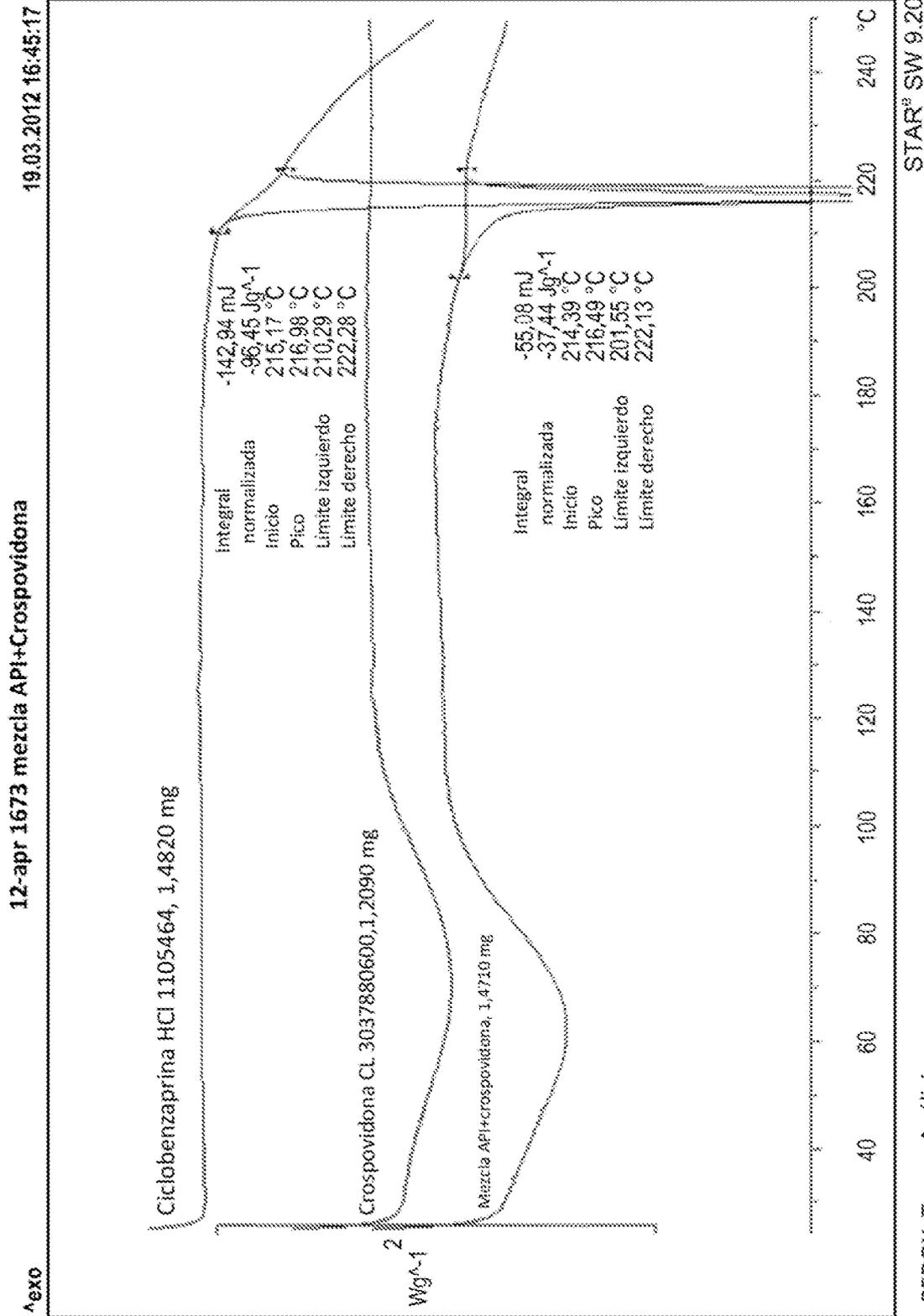
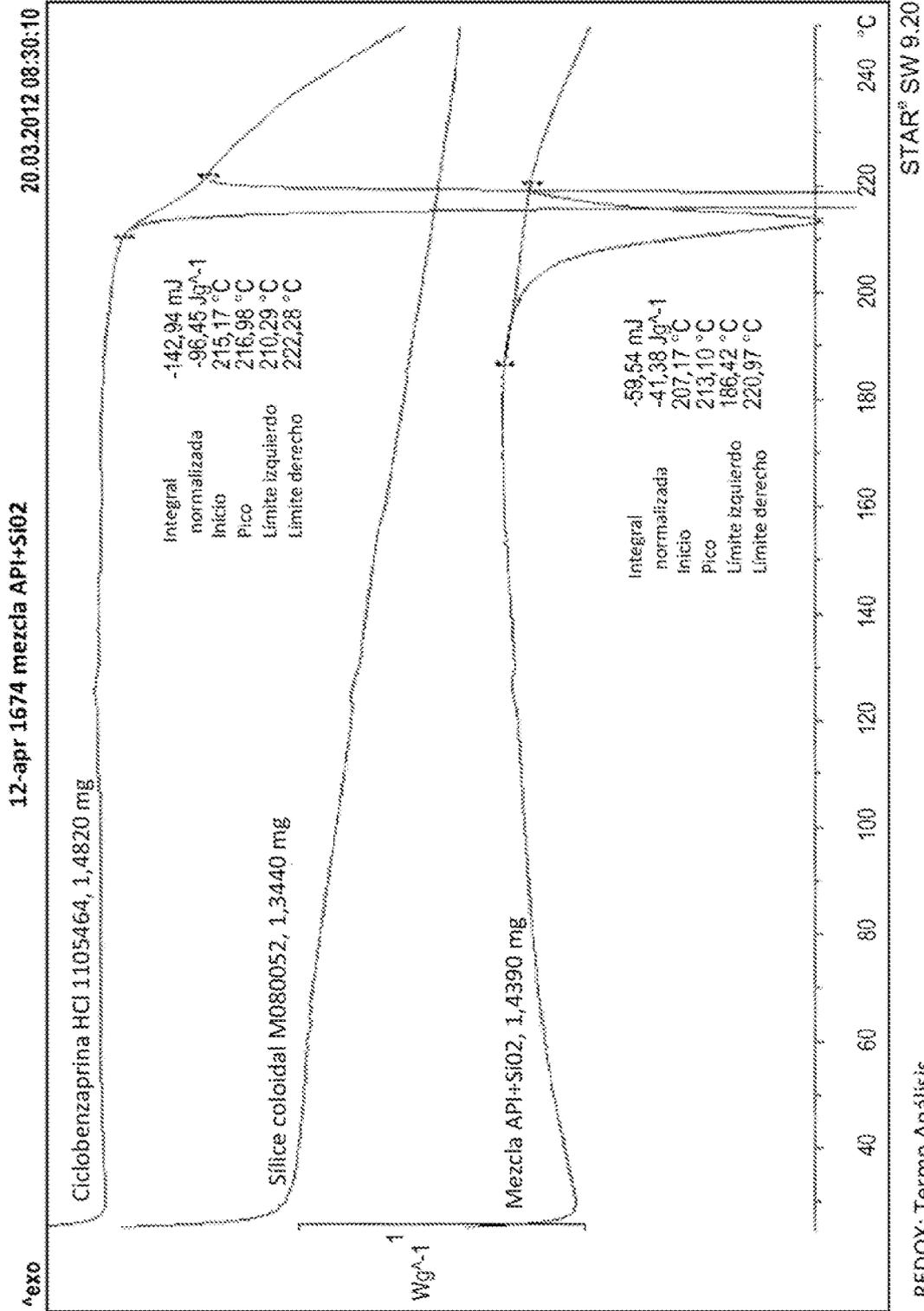


FIGURA 6



REDOX: Termo Analisis

FIGURA 7

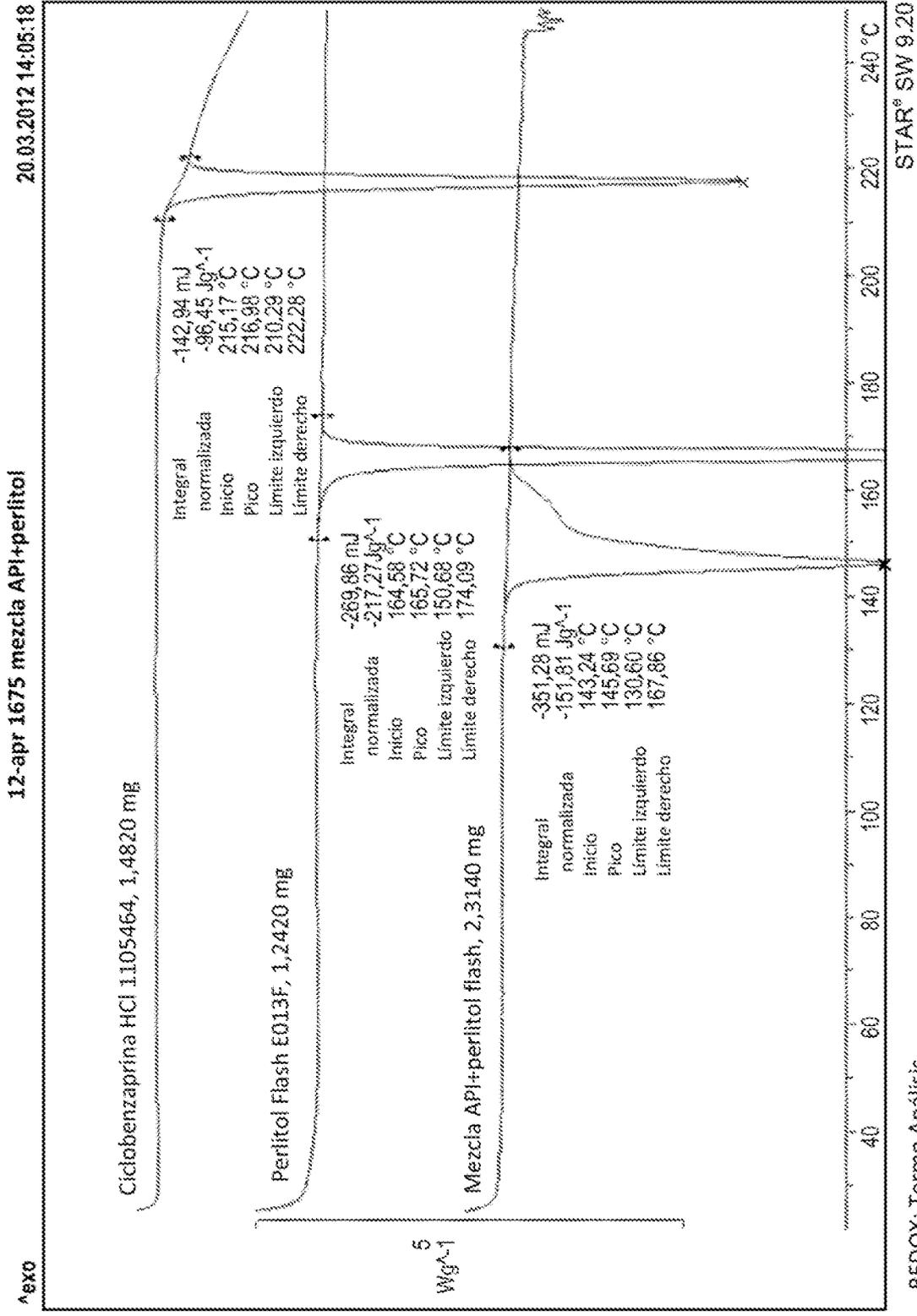


FIGURA 8

REDOX: Termo Analysis

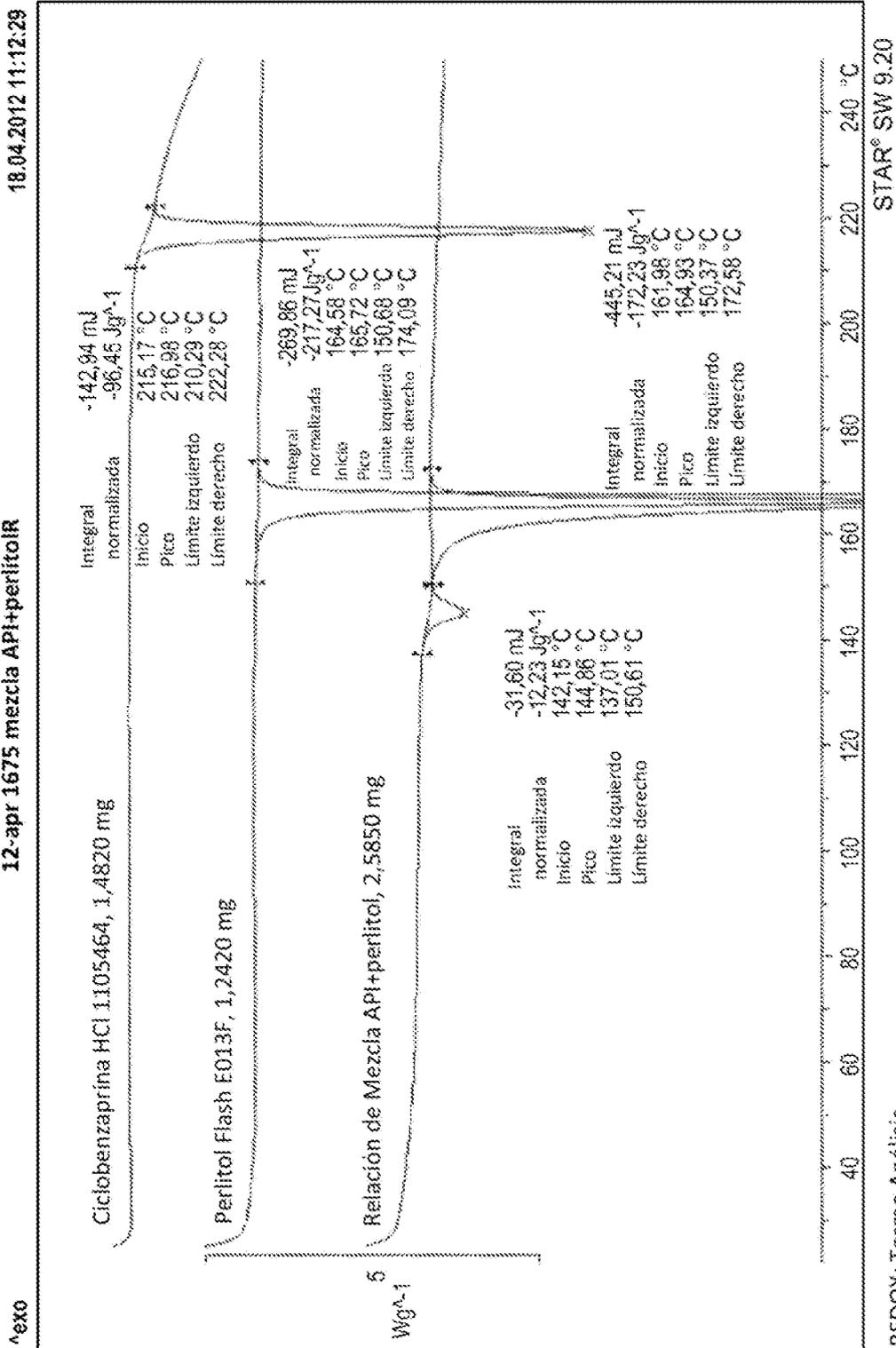


FIGURA 9

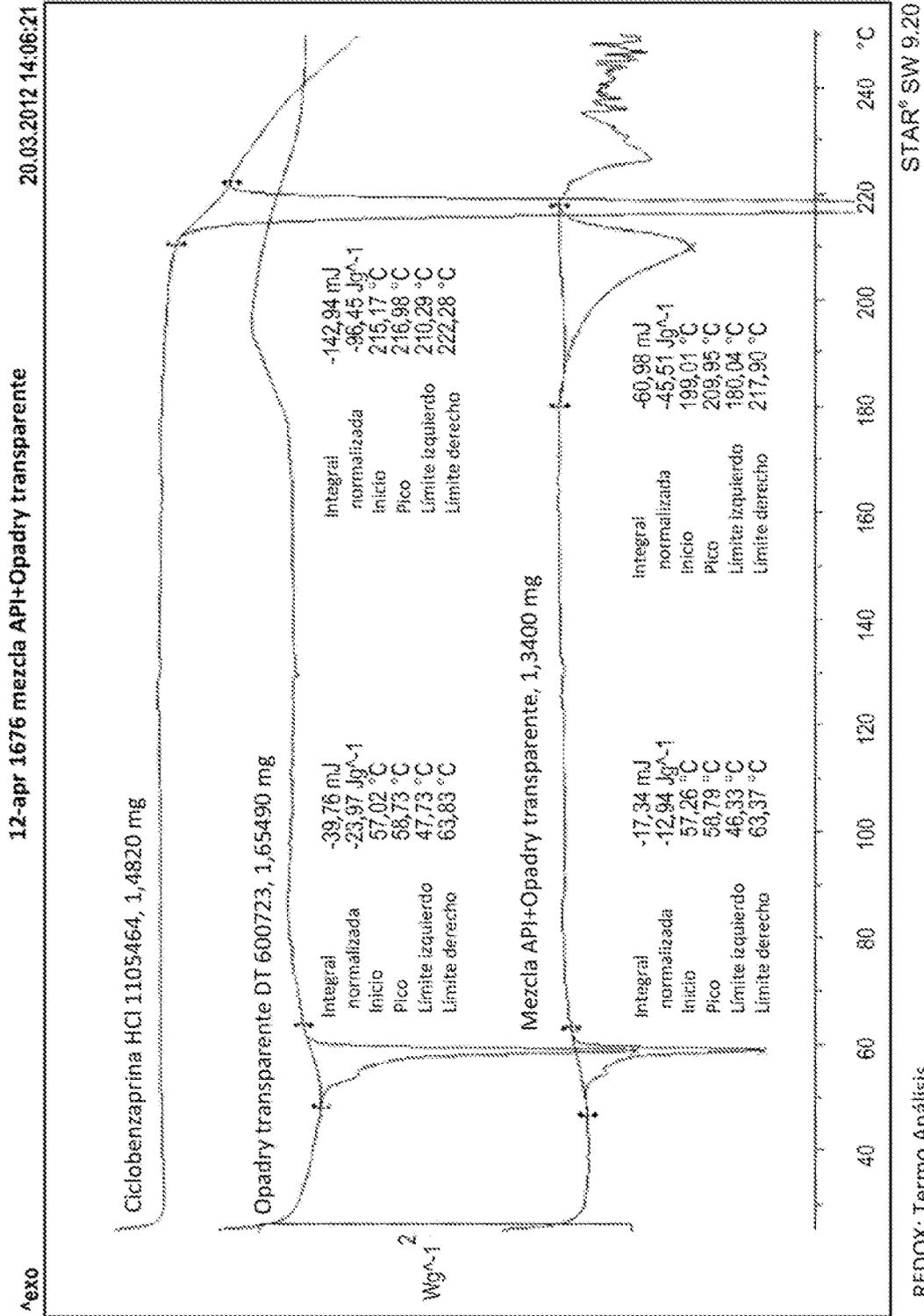


FIGURA 10

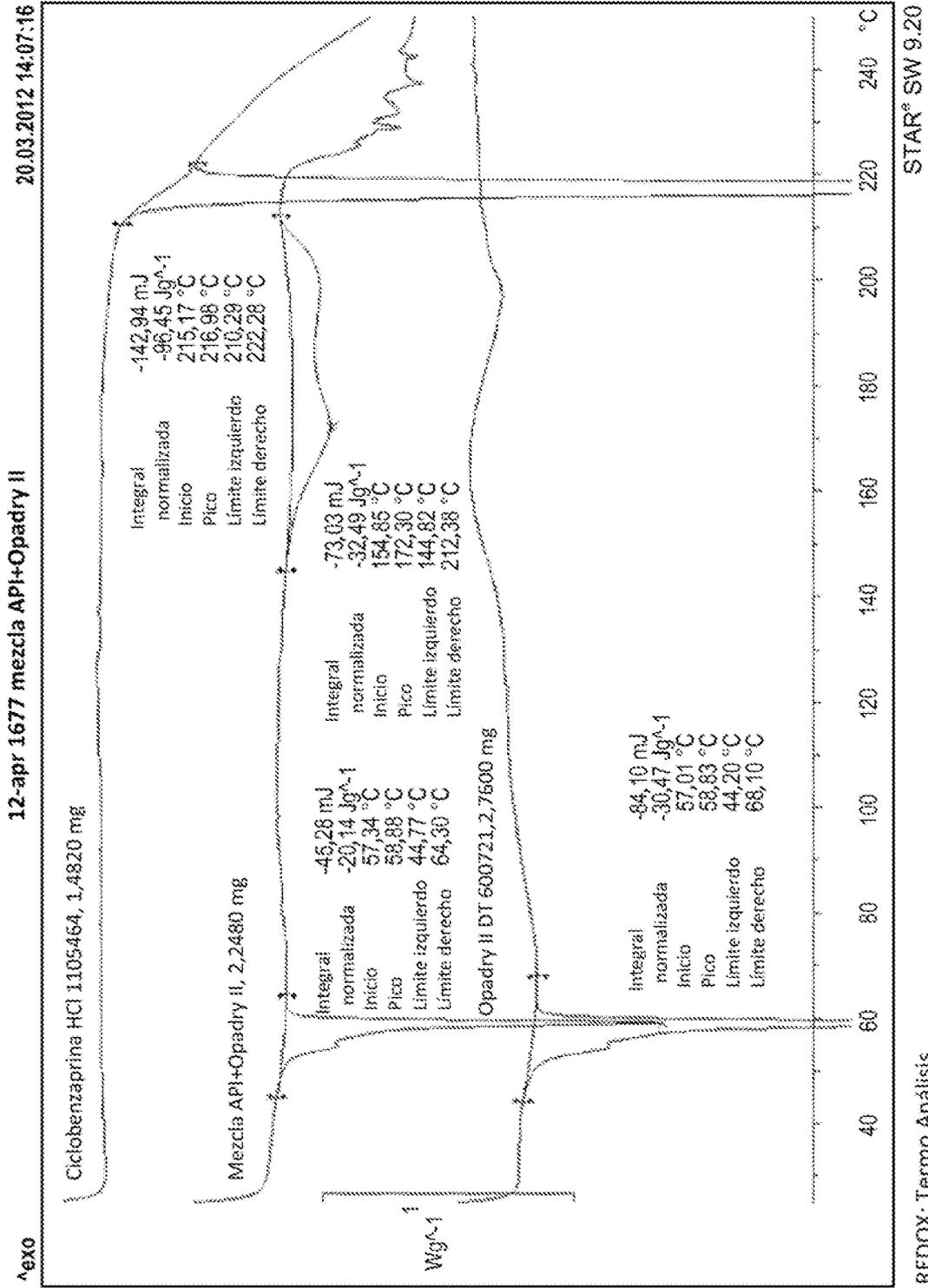


FIGURA 11

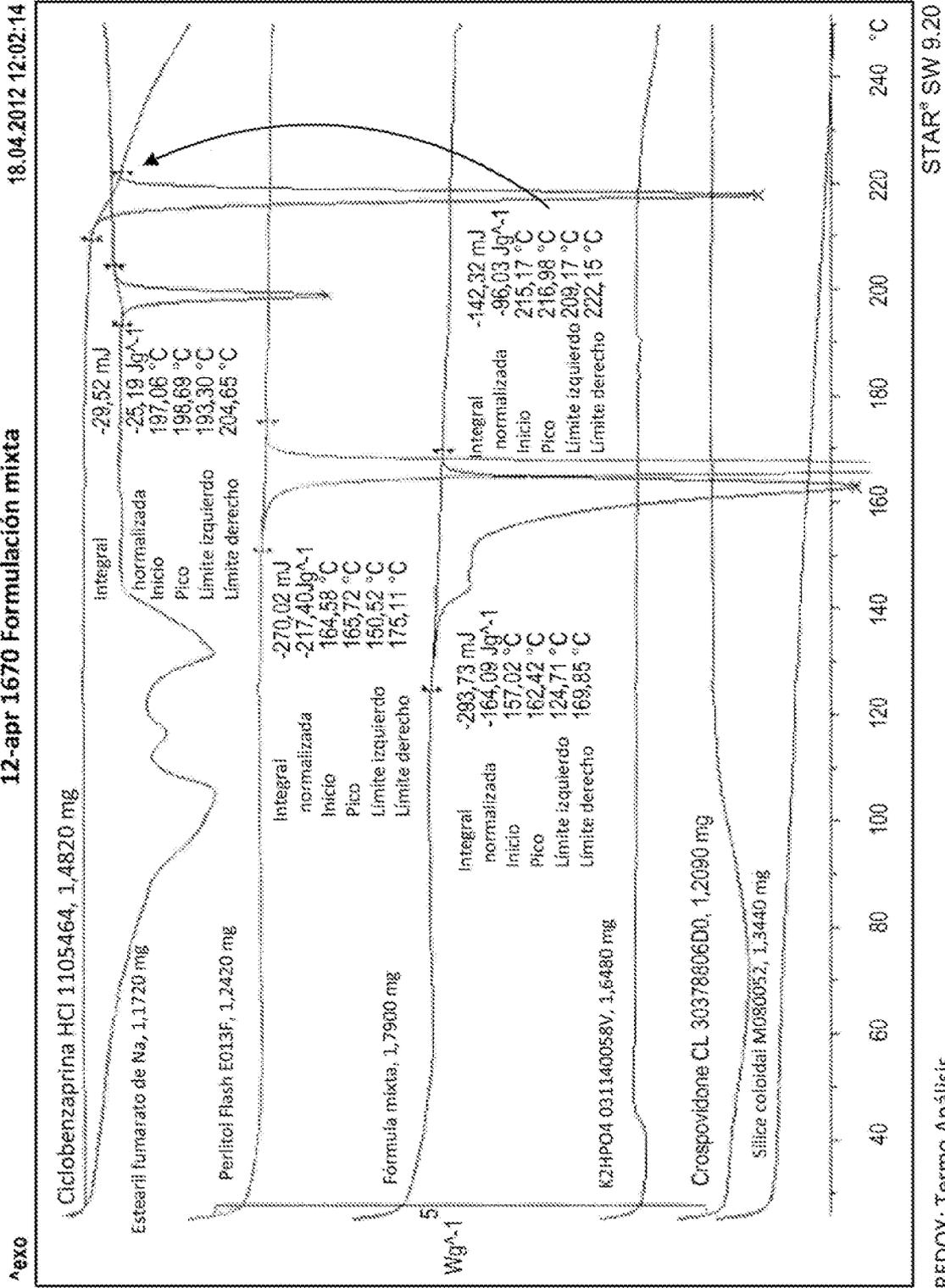


FIGURA 12

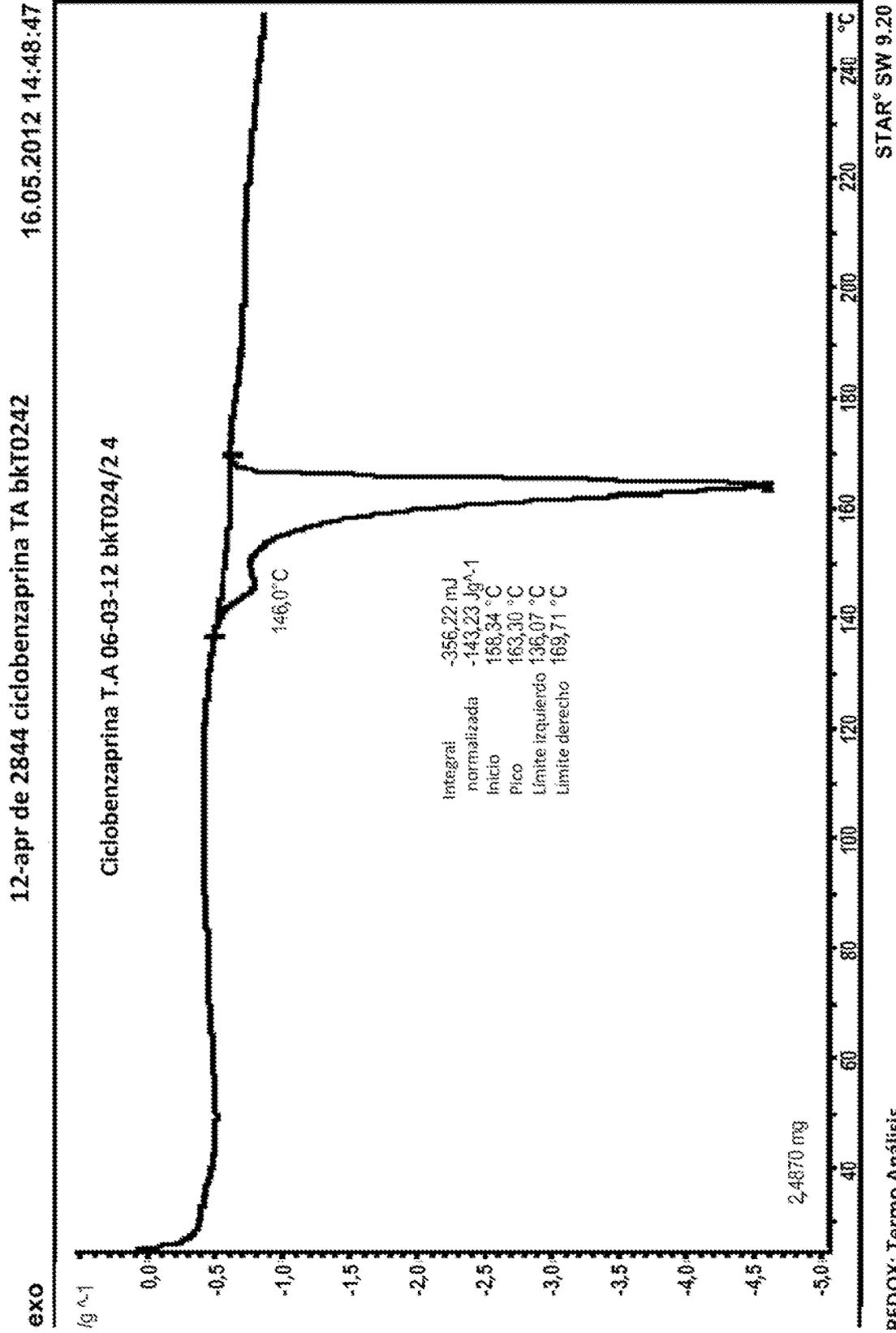
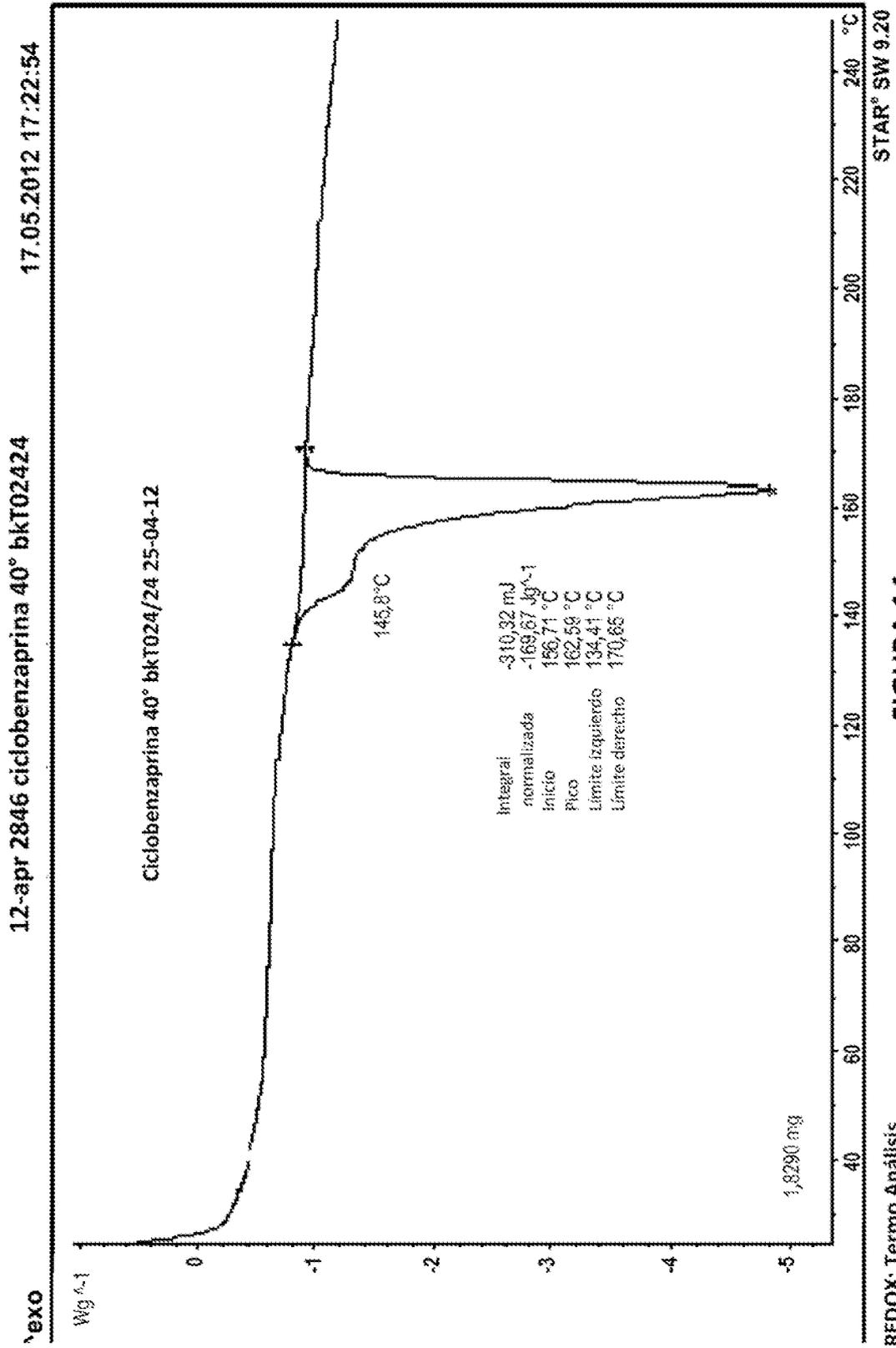


FIGURA 13



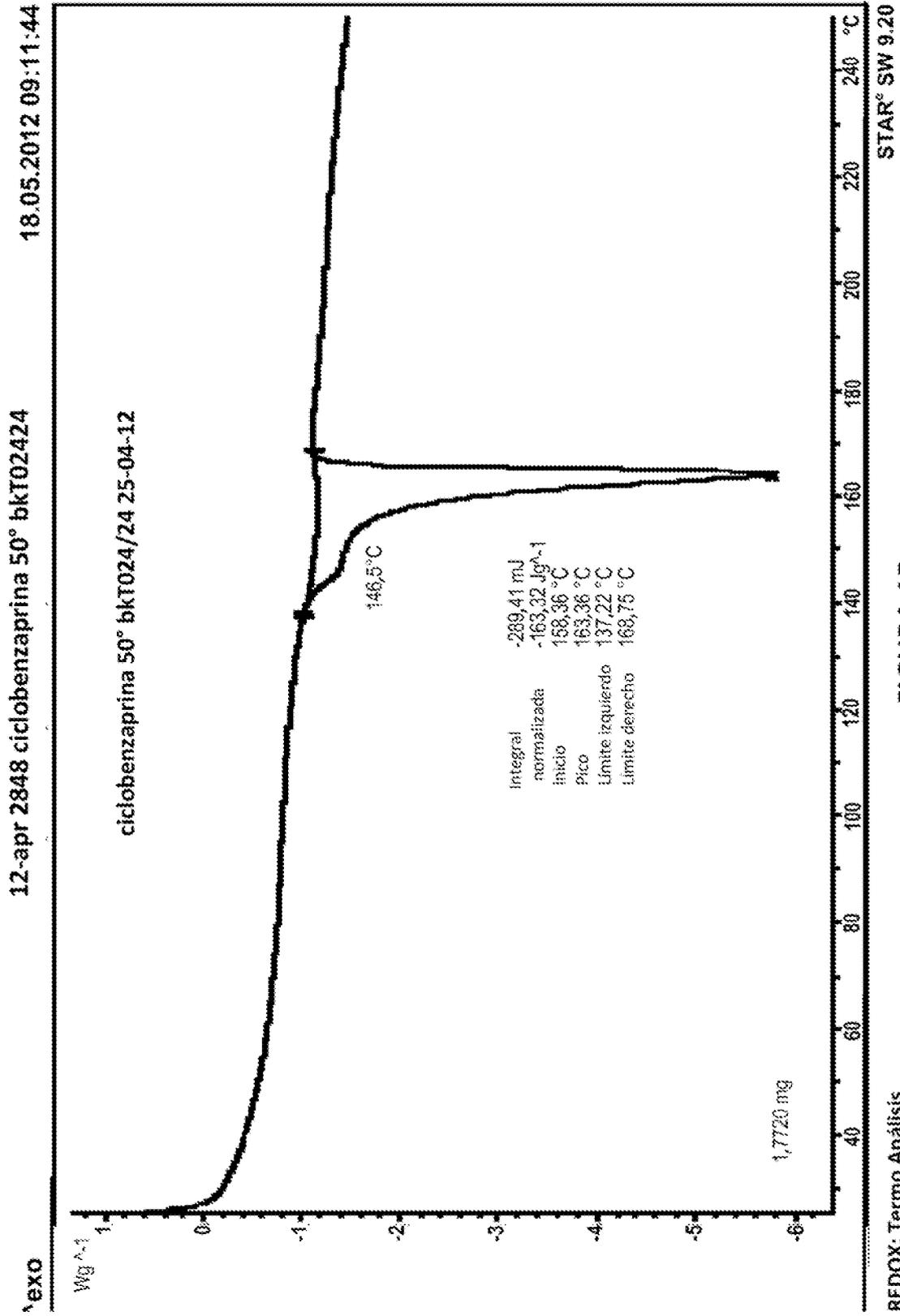
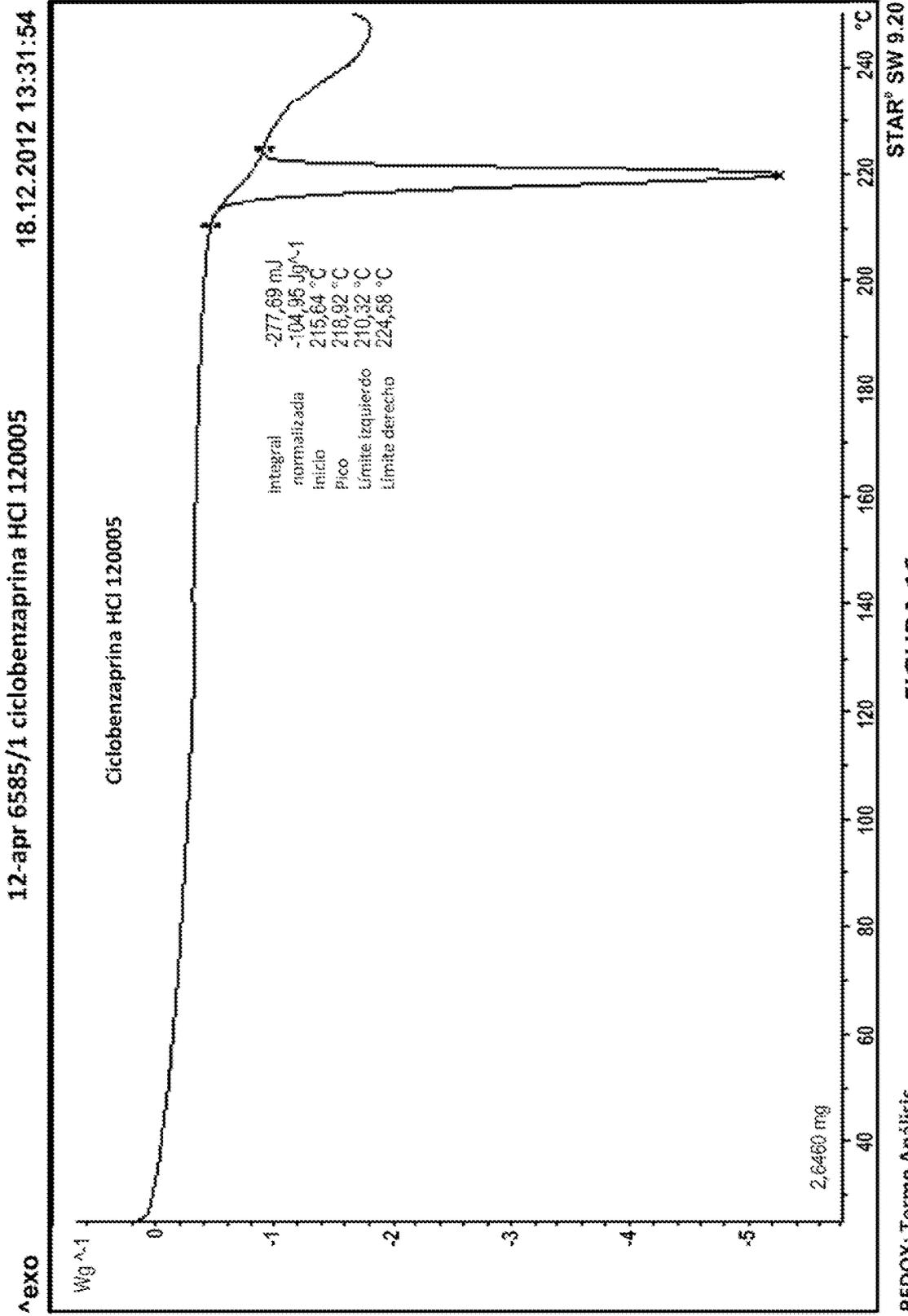


FIGURA 15

REDOX: Termo Análisis



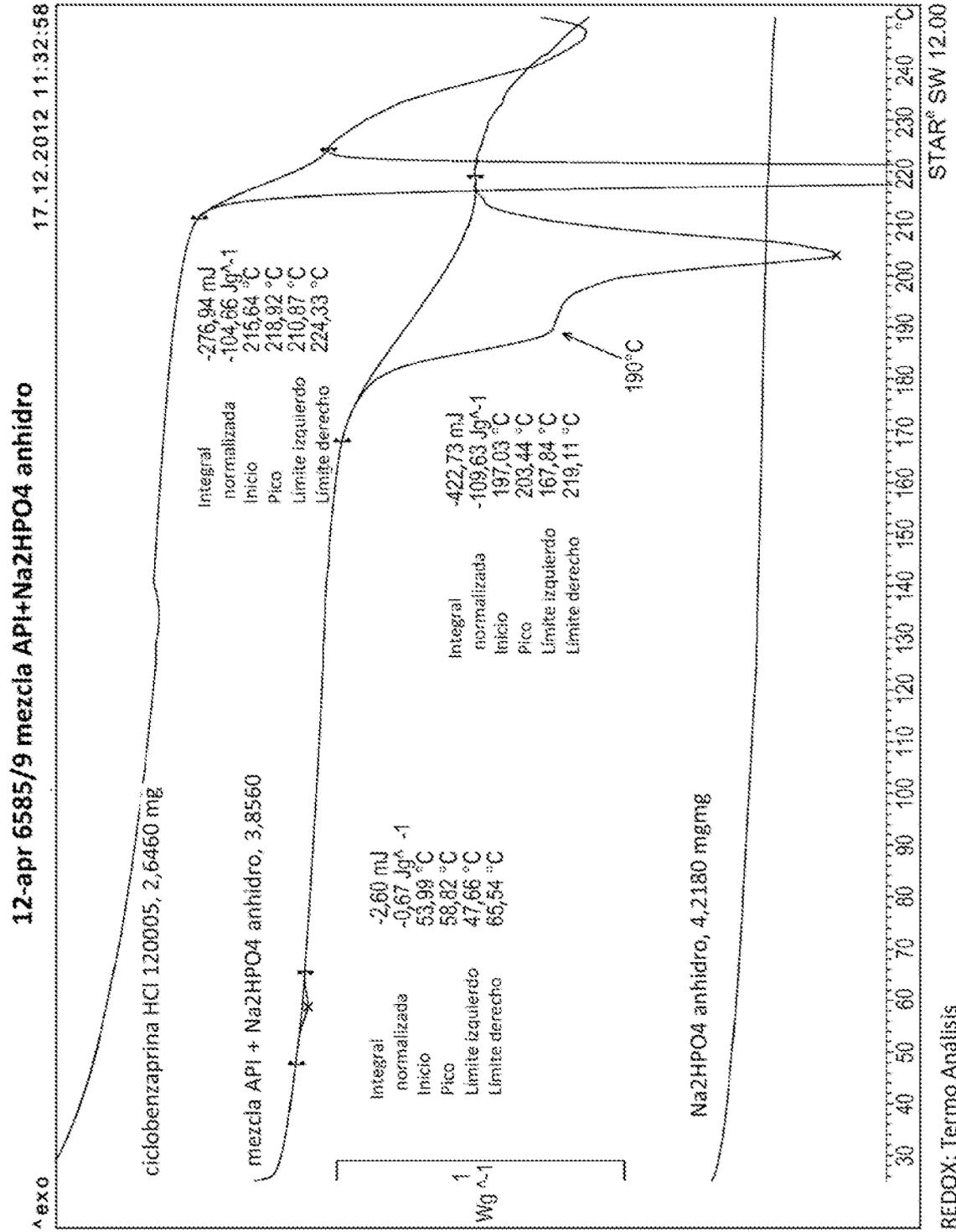


FIGURA 17

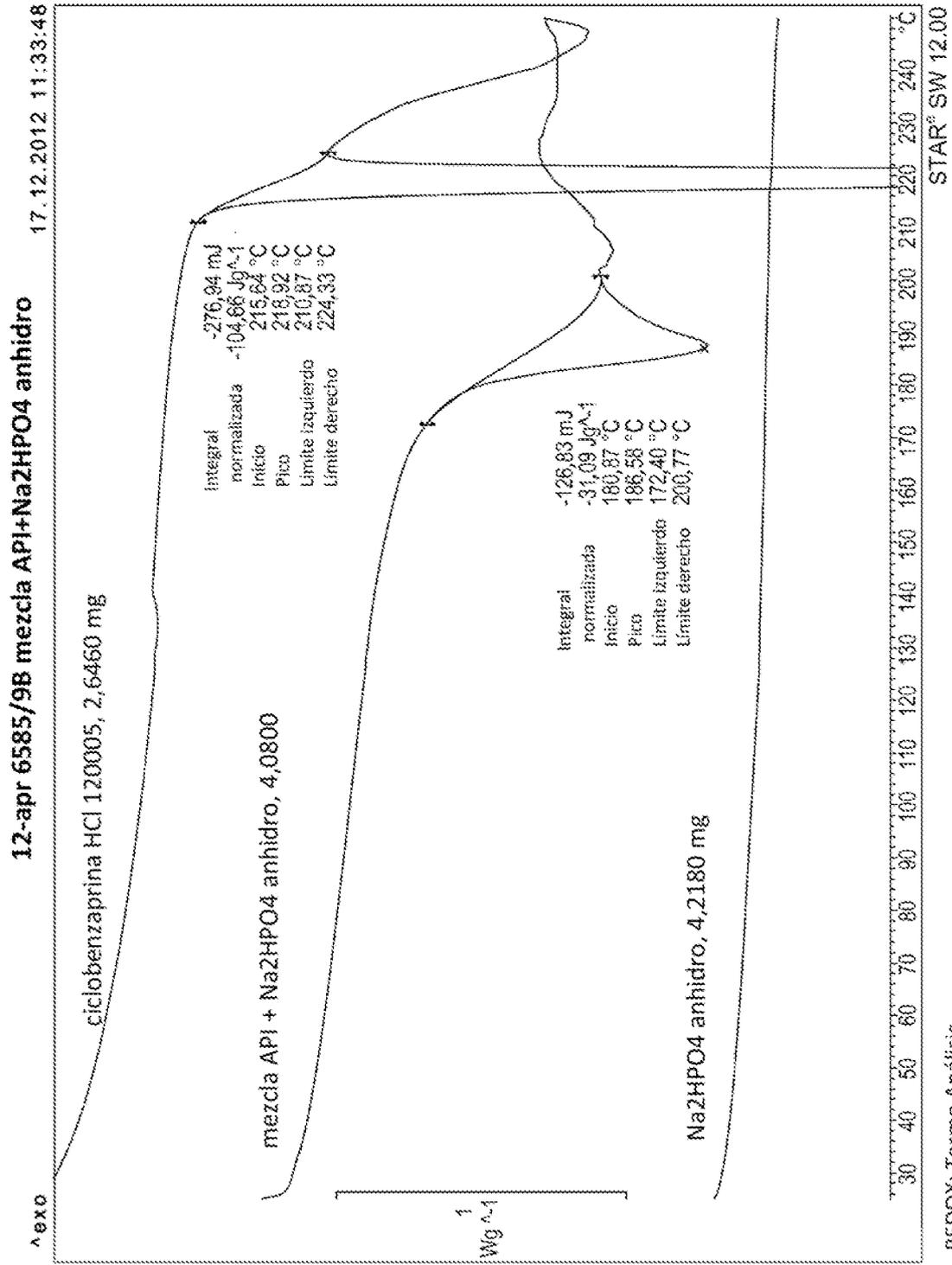


FIGURA 18

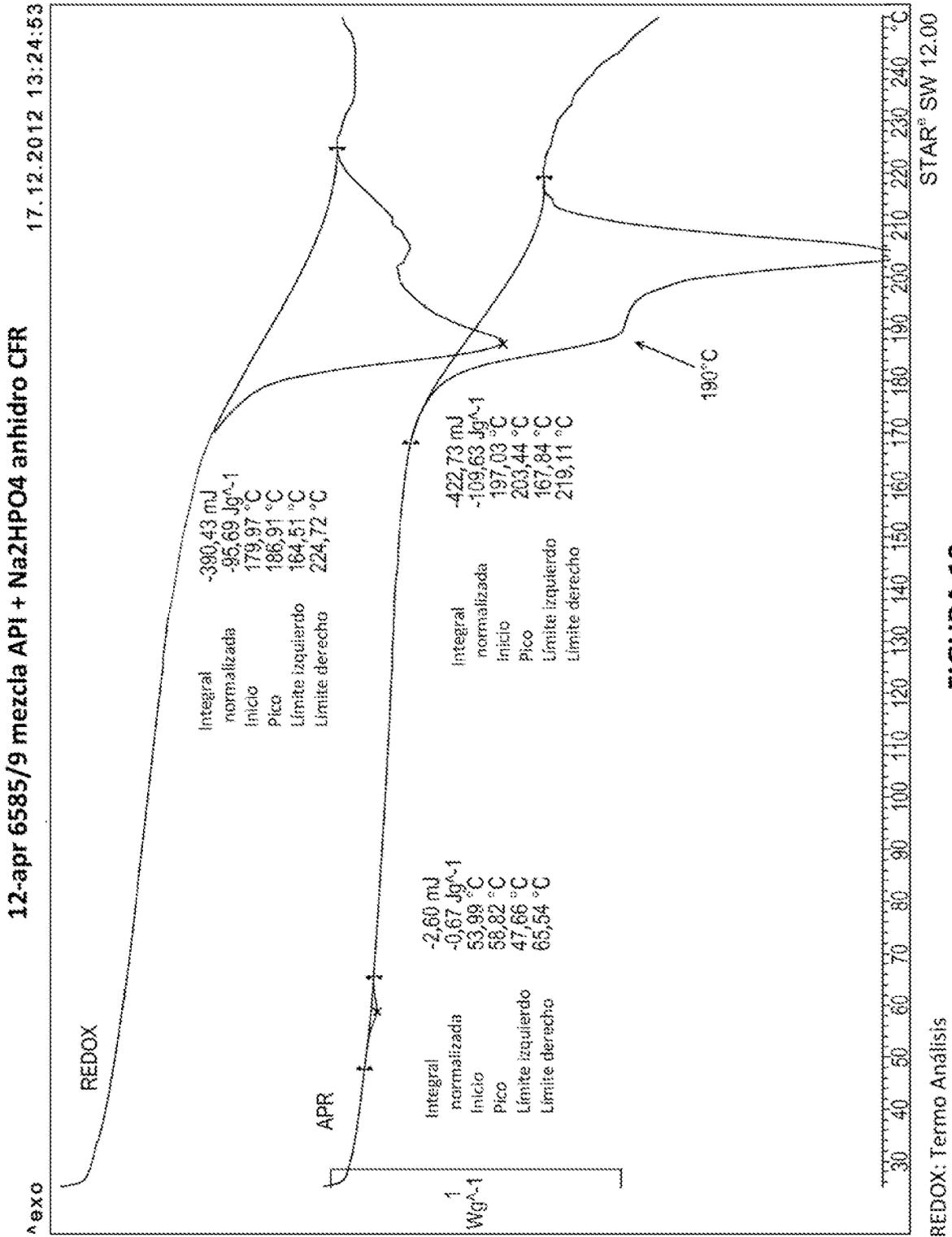


FIGURA 19

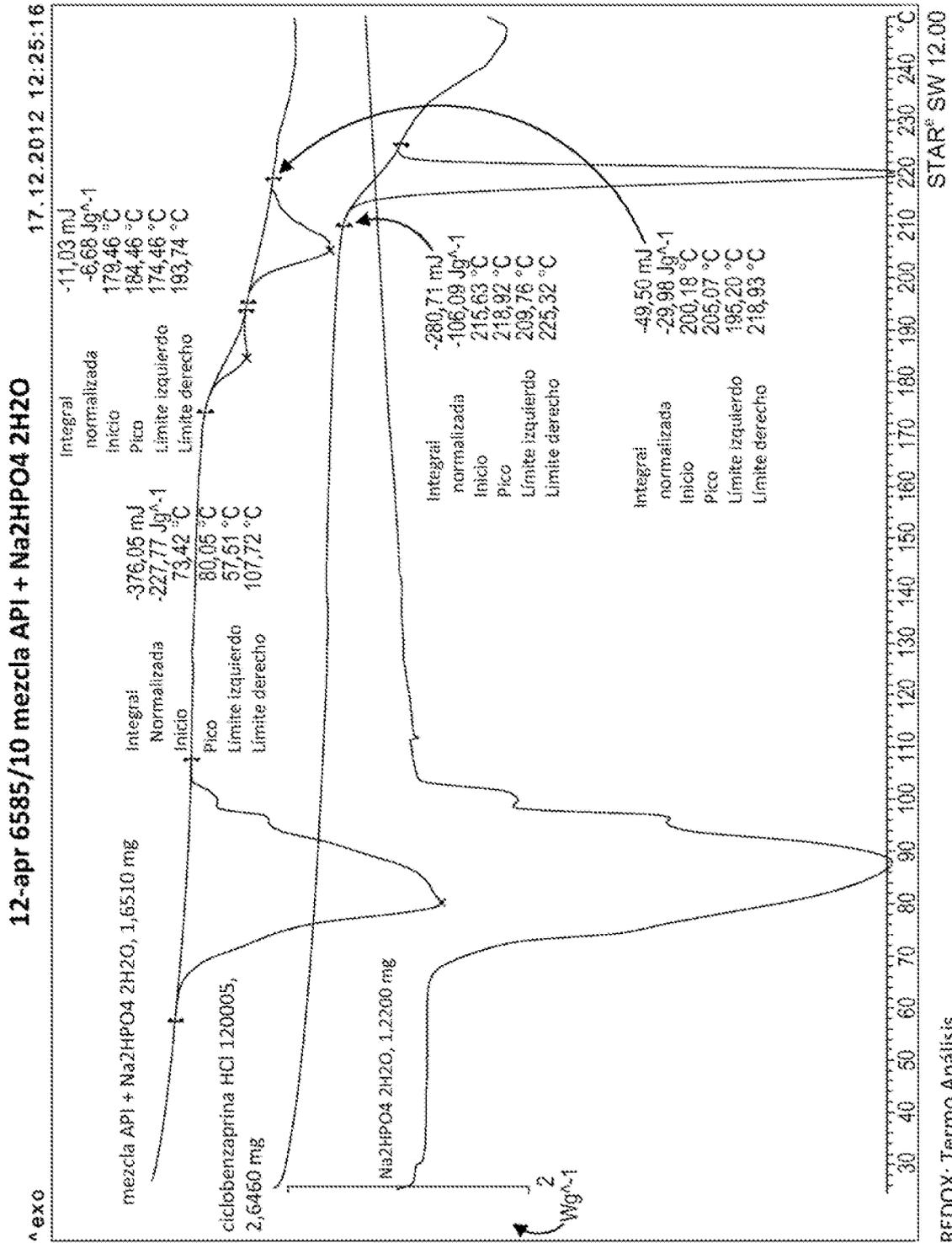


FIGURA 20

REDOX: Termo Analisis

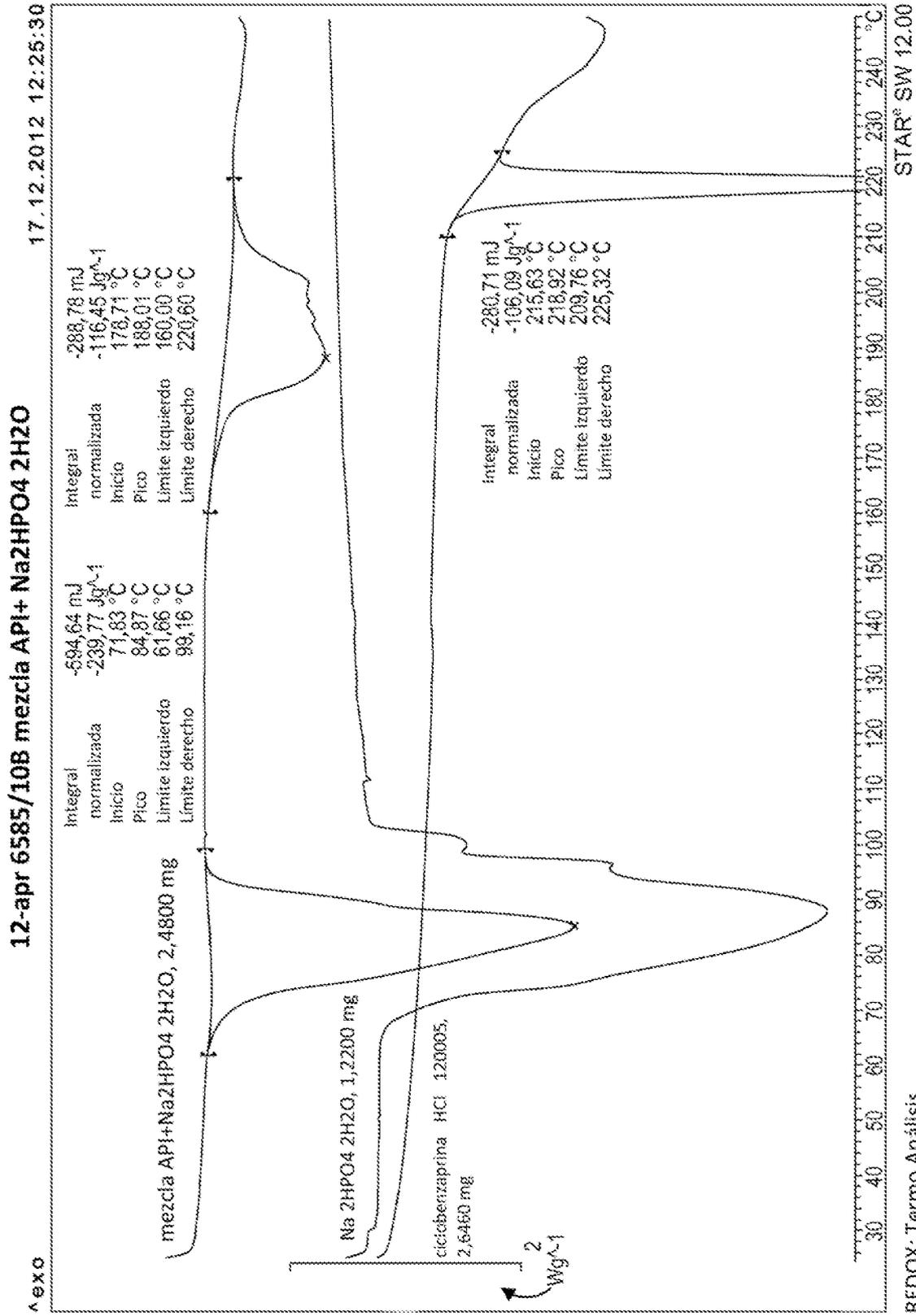


FIGURA 21

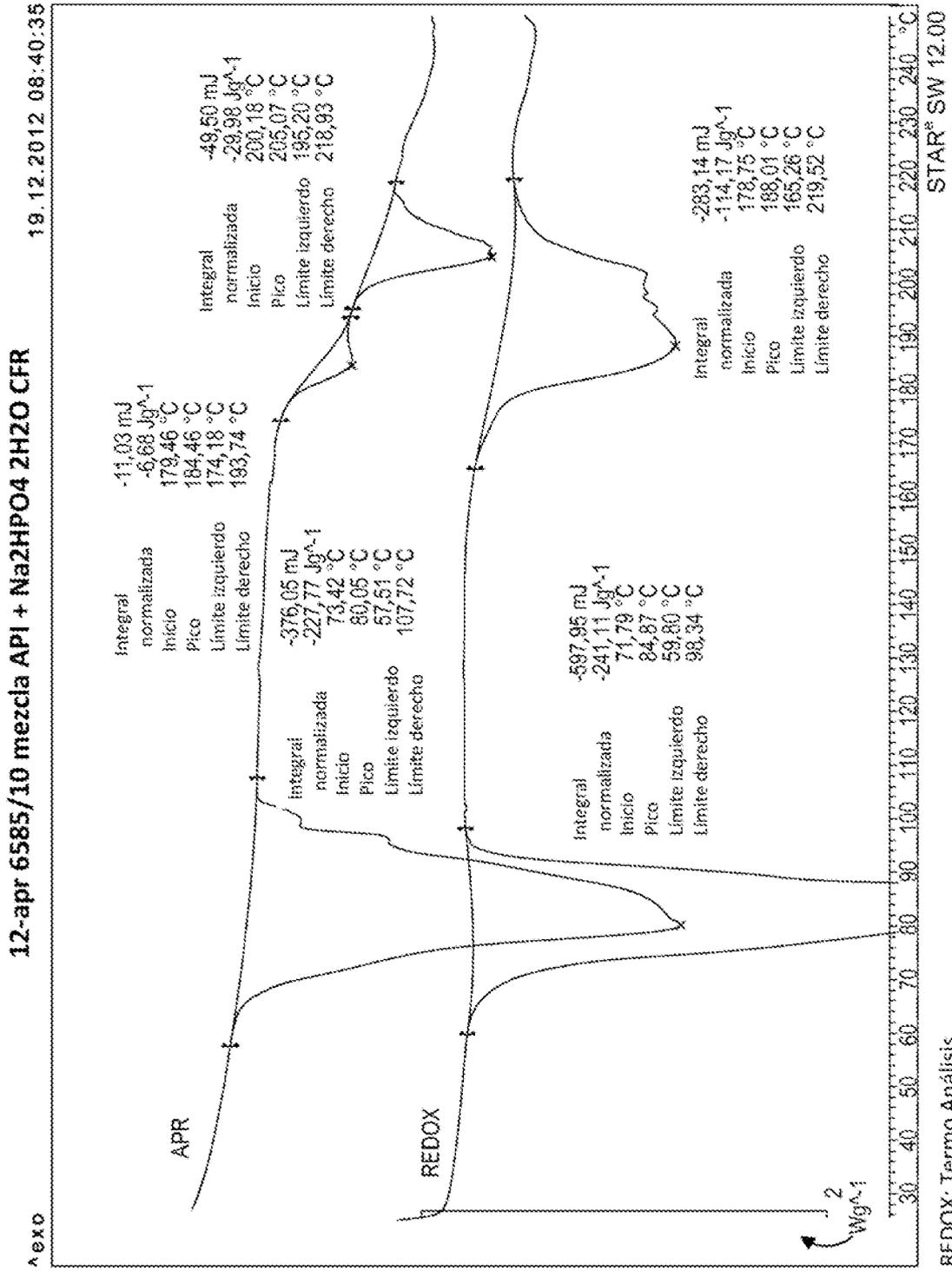


FIGURA 22

REDOX: Termo Analisis

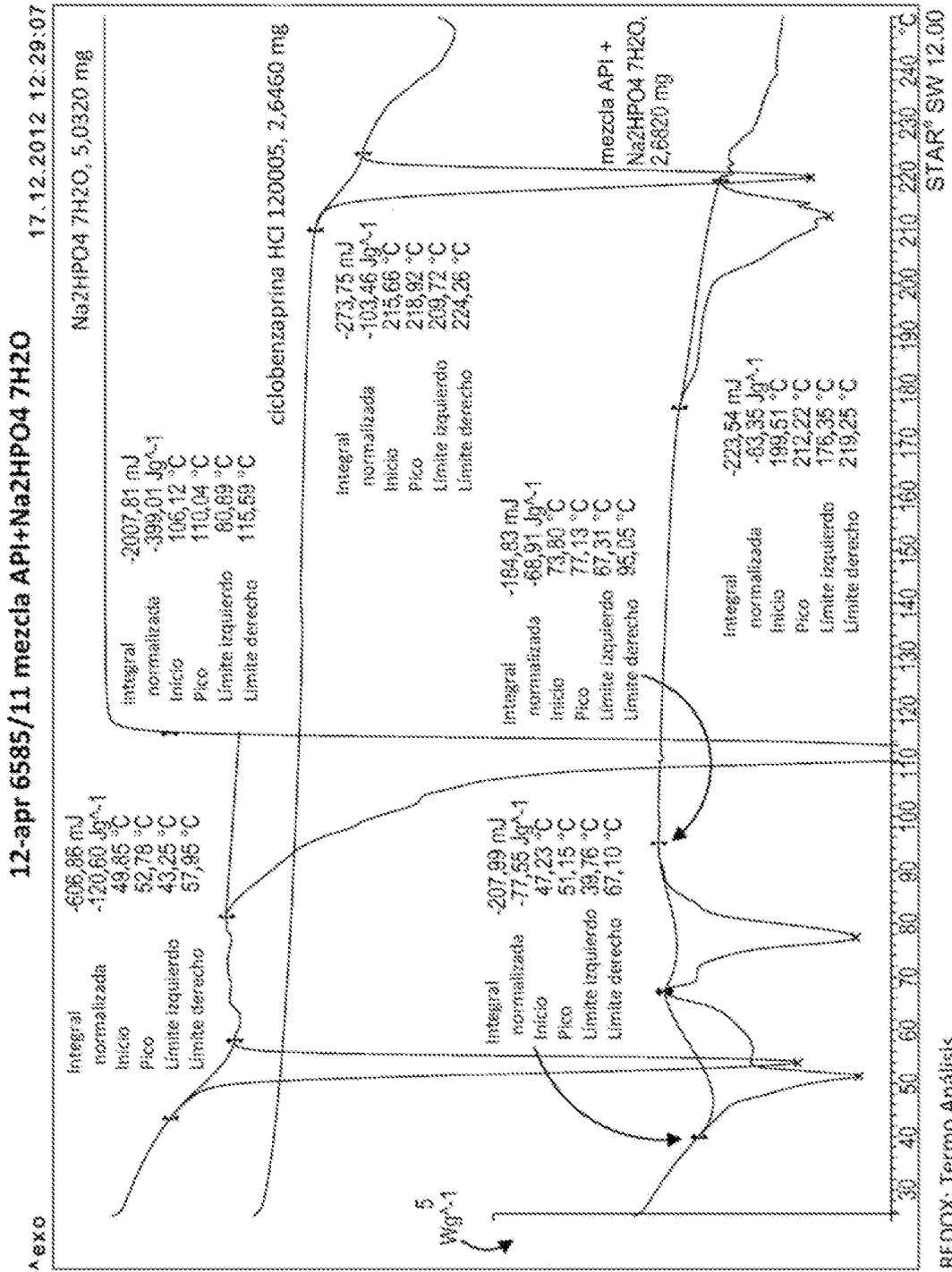


FIGURA 23

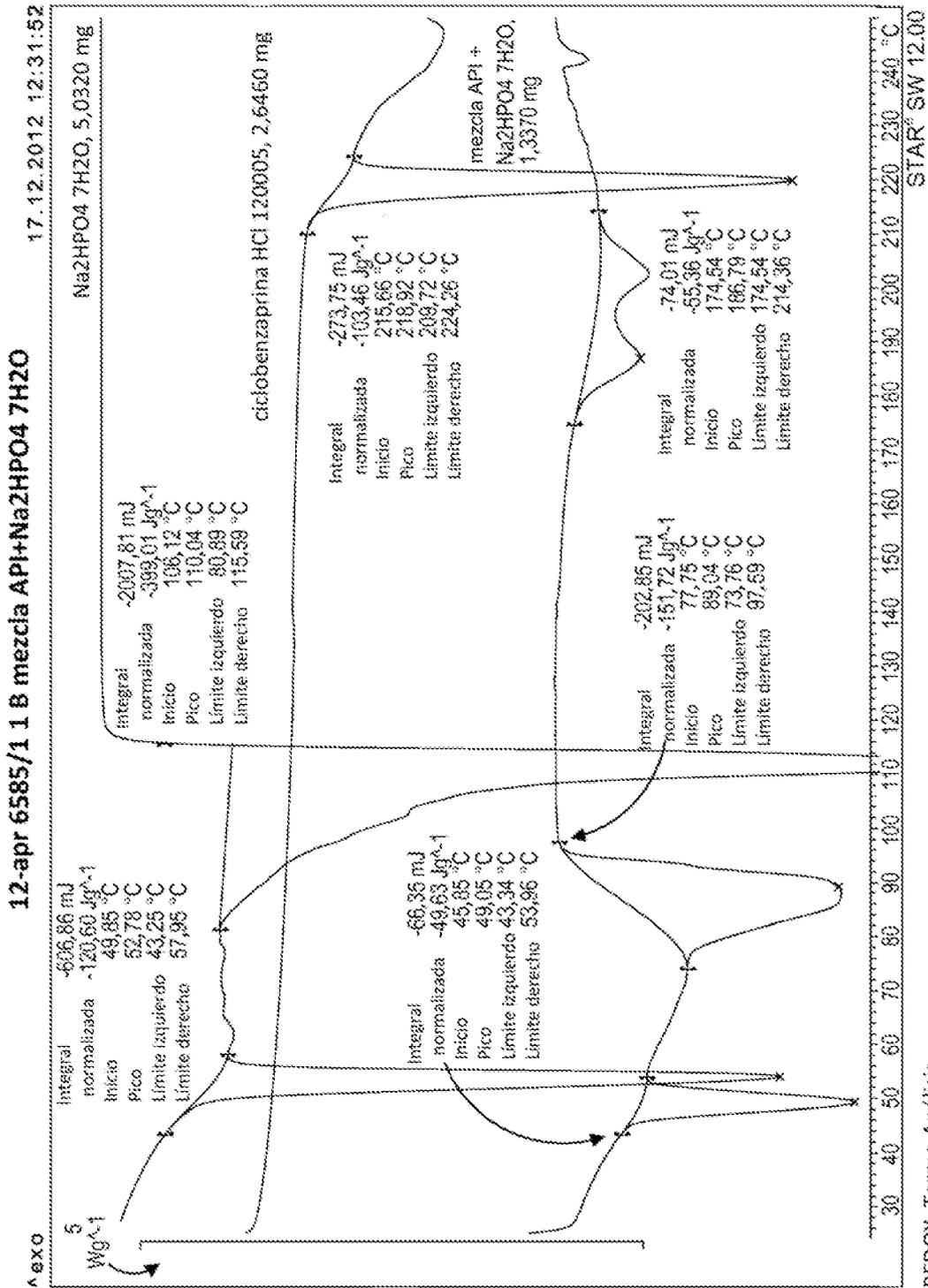


FIGURA 24

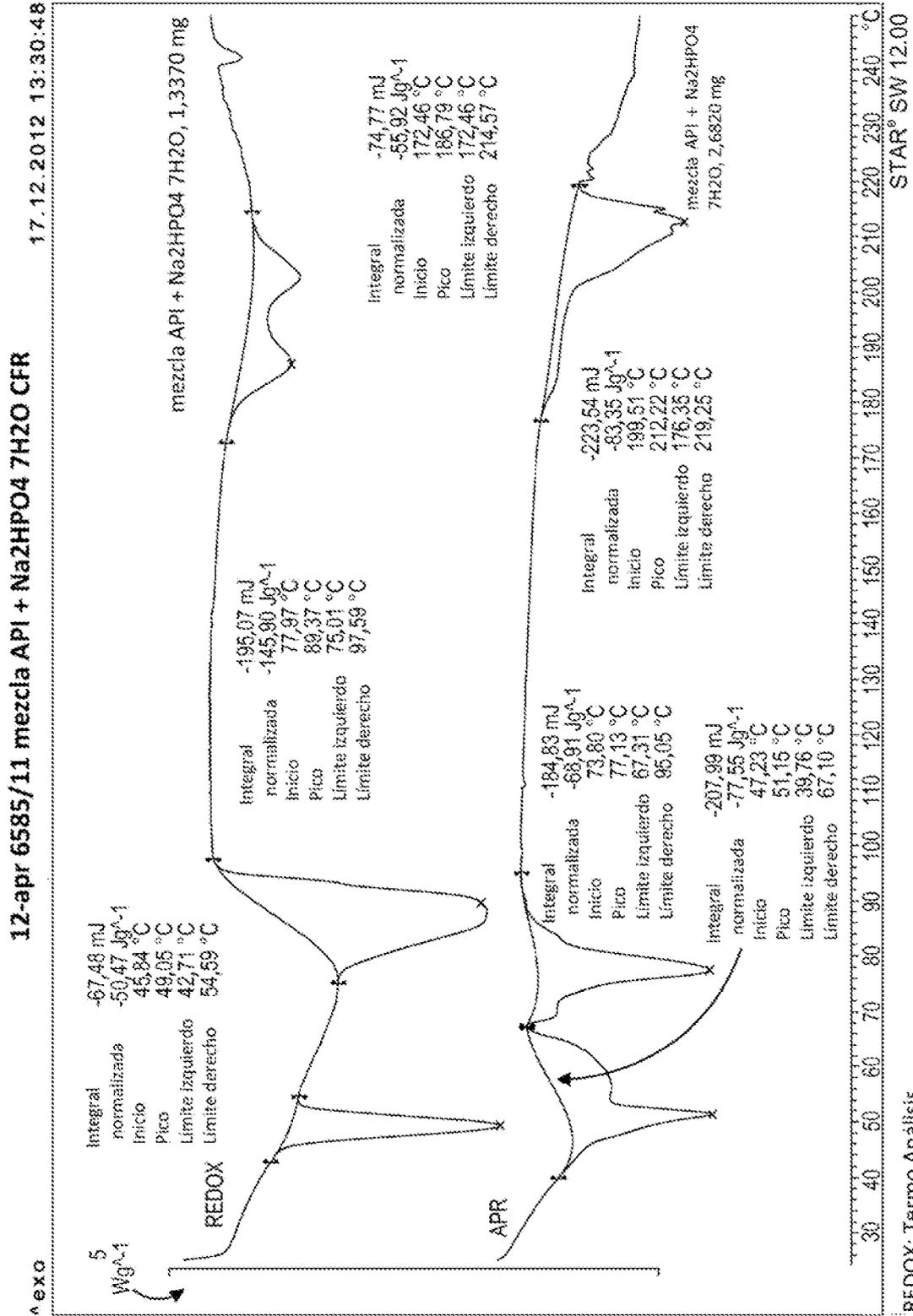


FIGURA 25

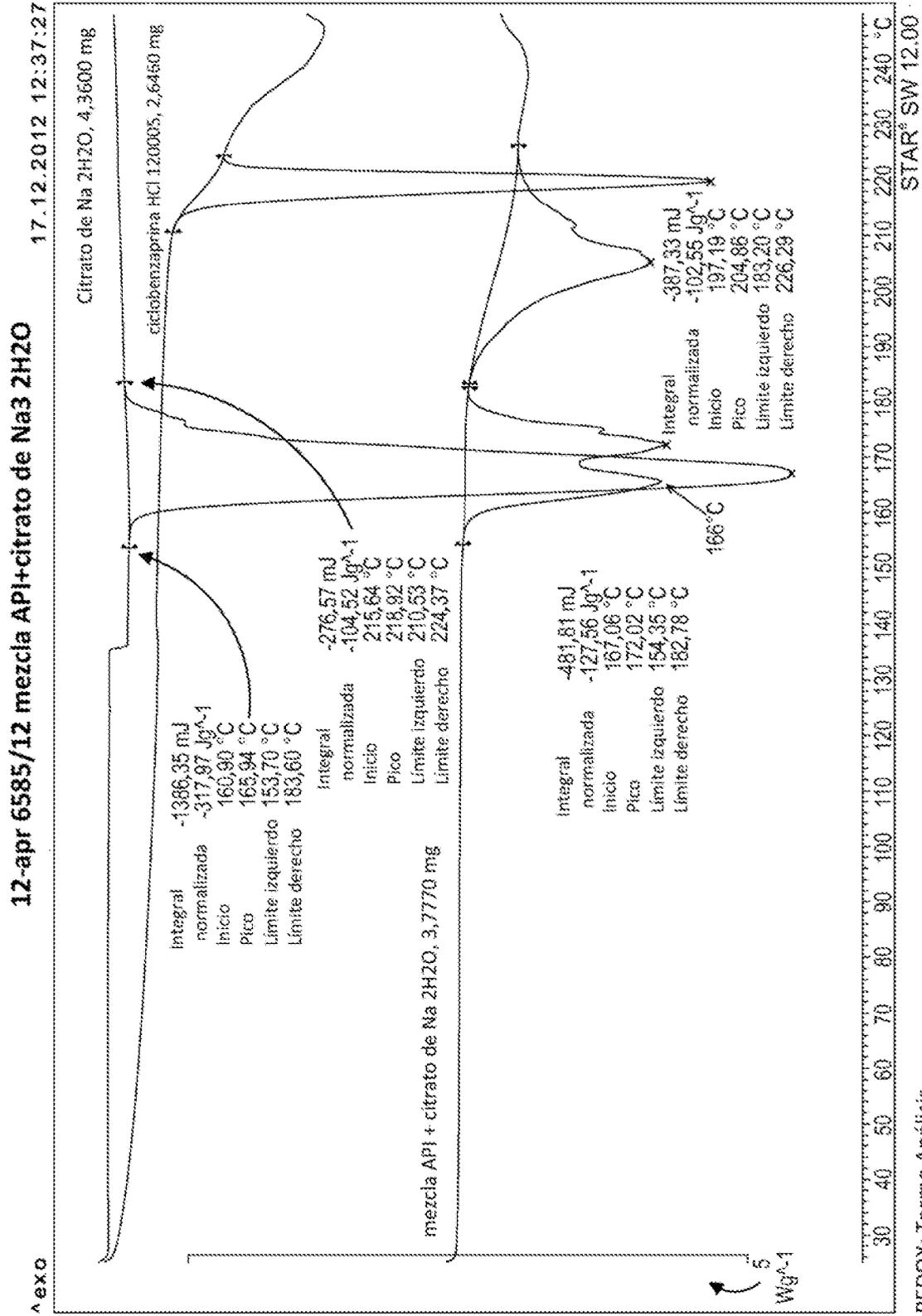


FIGURA 26

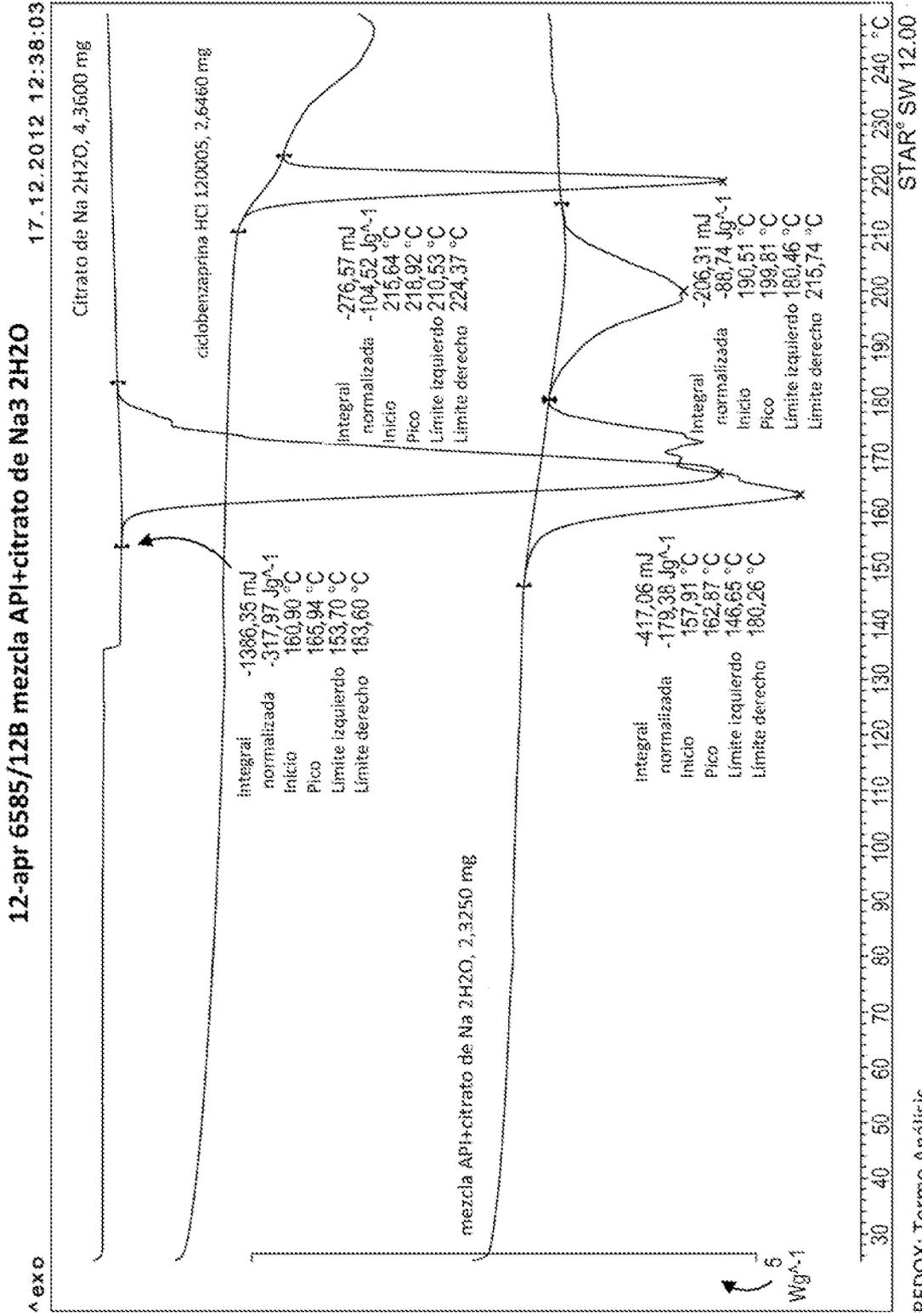


FIGURA 27

REDOX: Termo Análisis

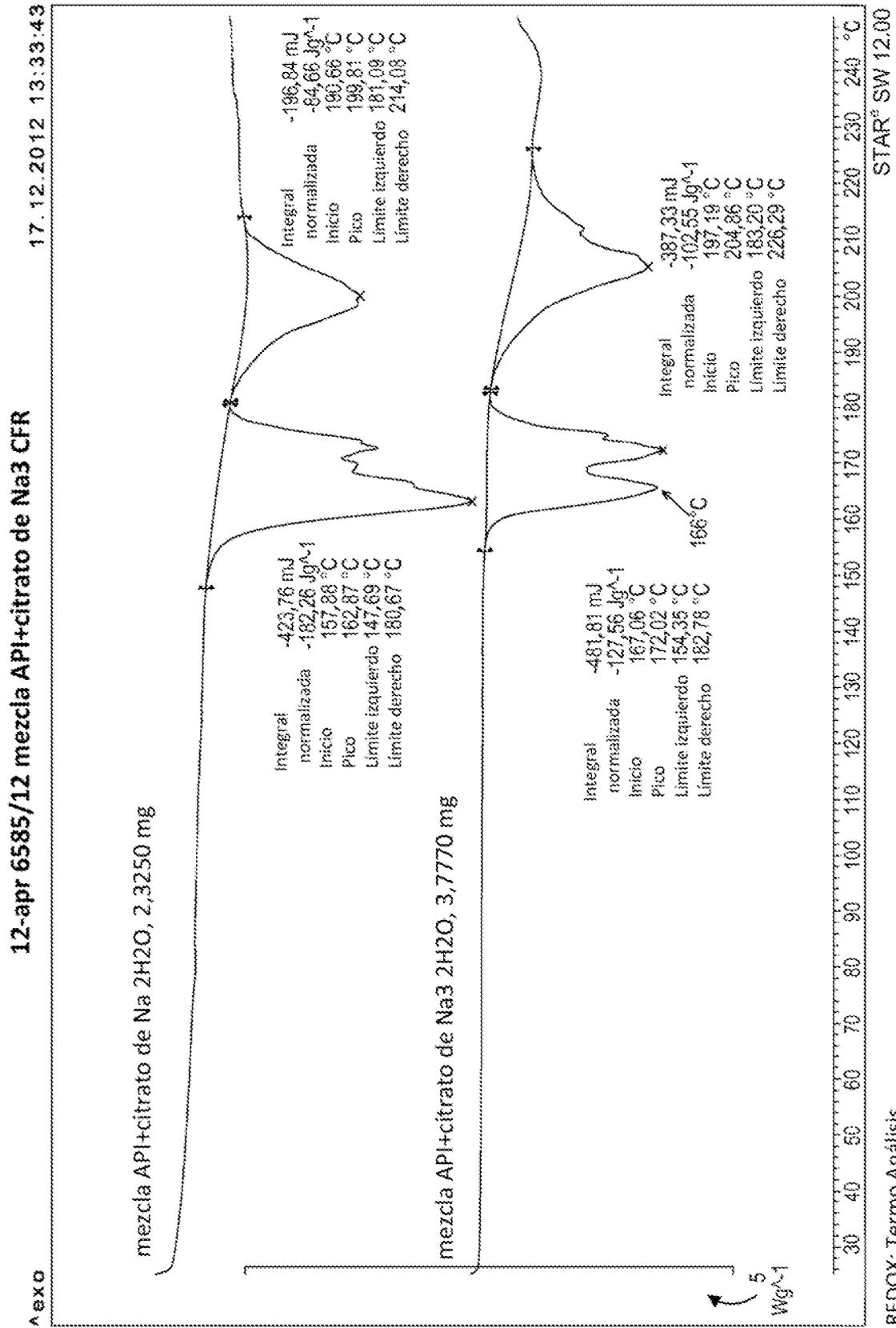


FIGURA 28

REDOX: Termo Analisis

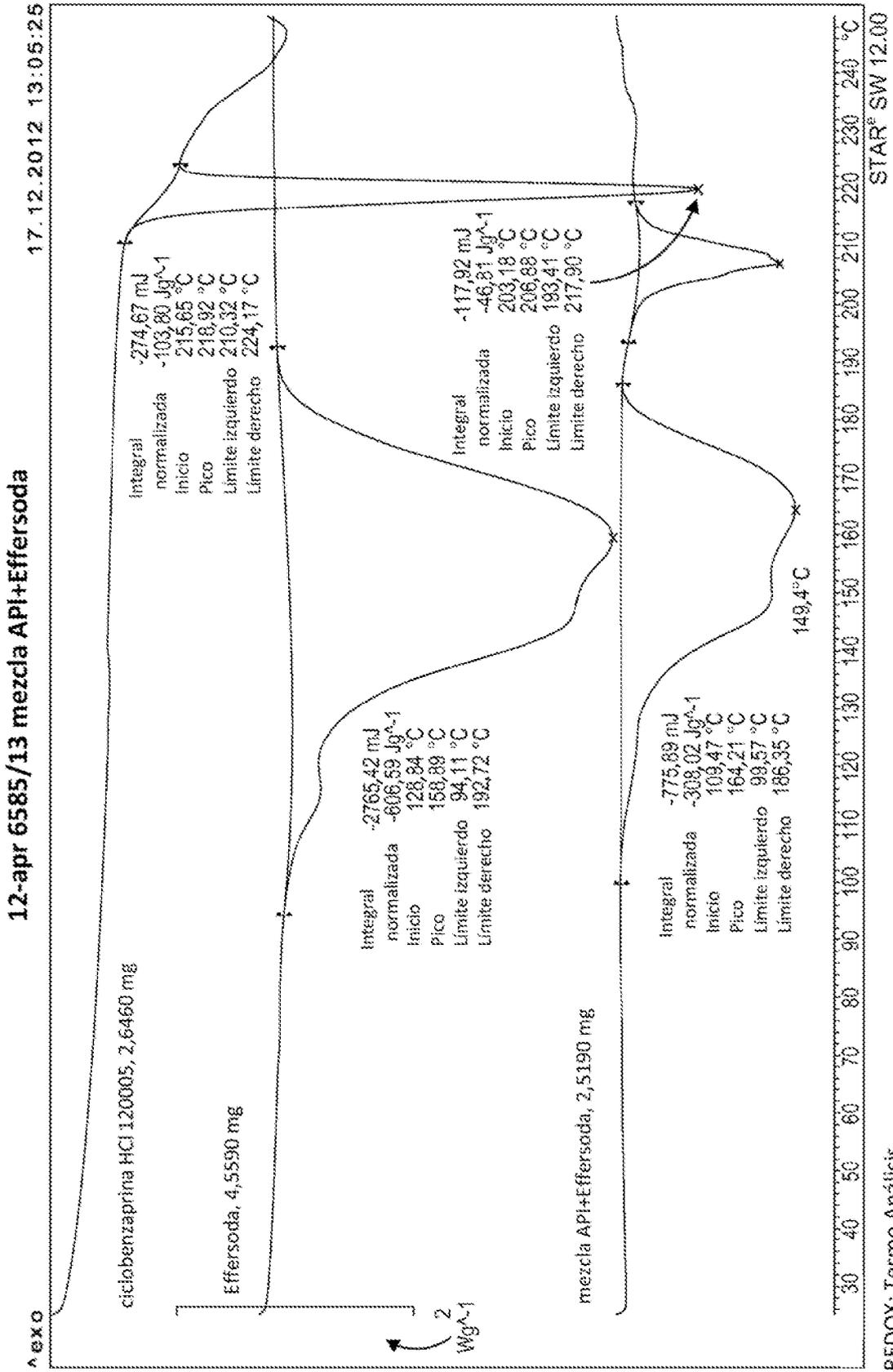


FIGURA 29

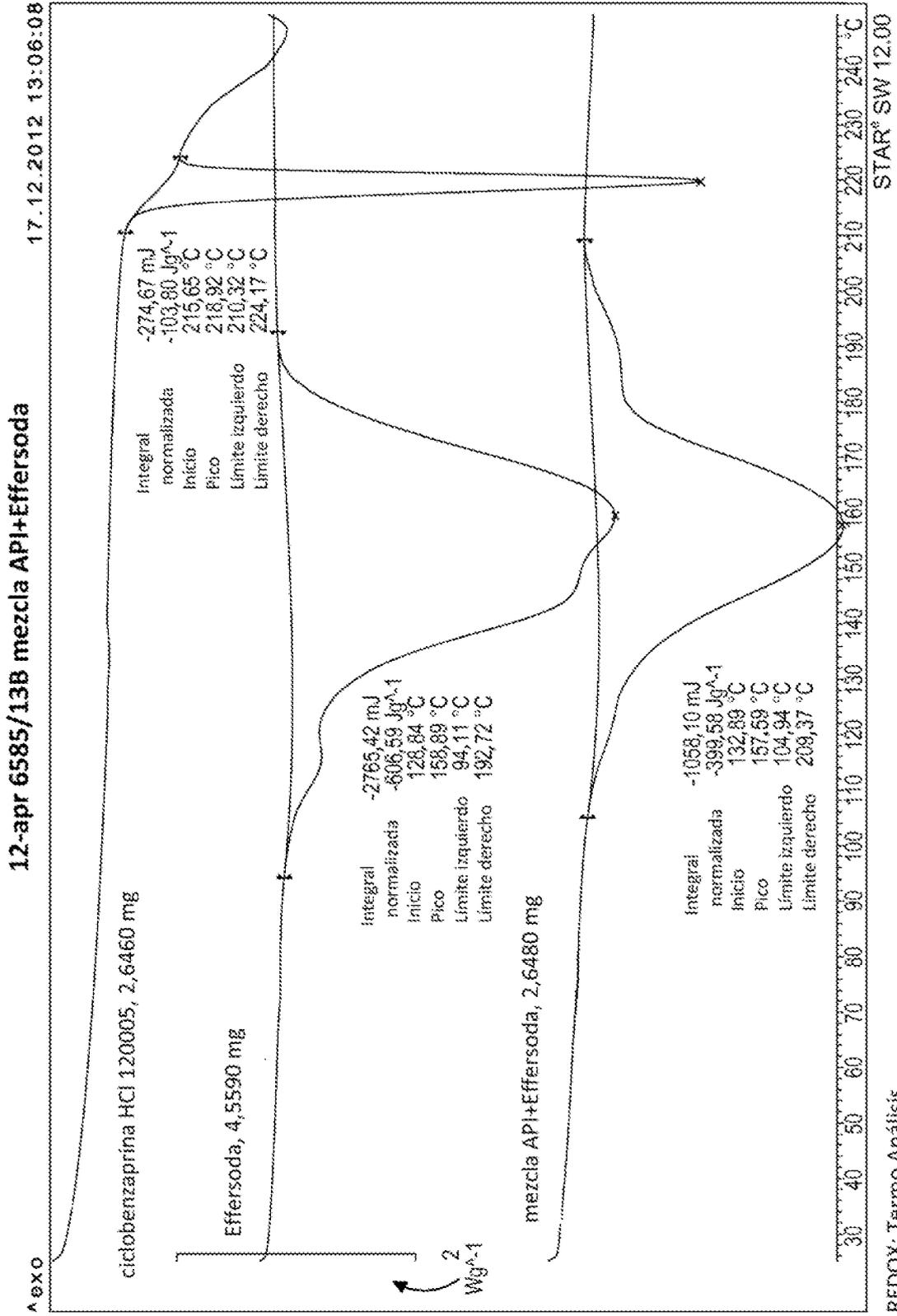


FIGURA 30

REDOX: Termo Análisis

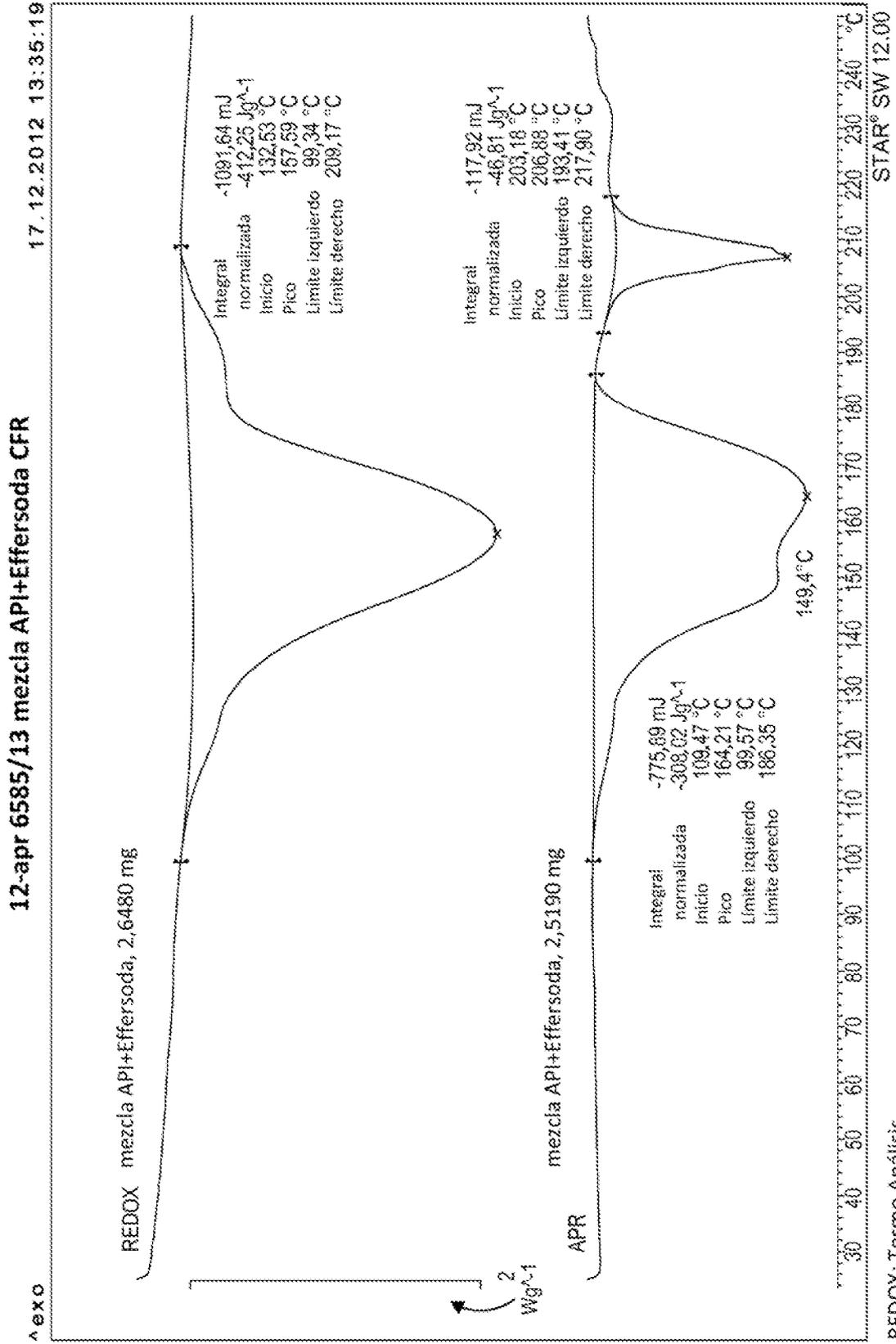


FIGURA 31

REDOX: Termo Analisis

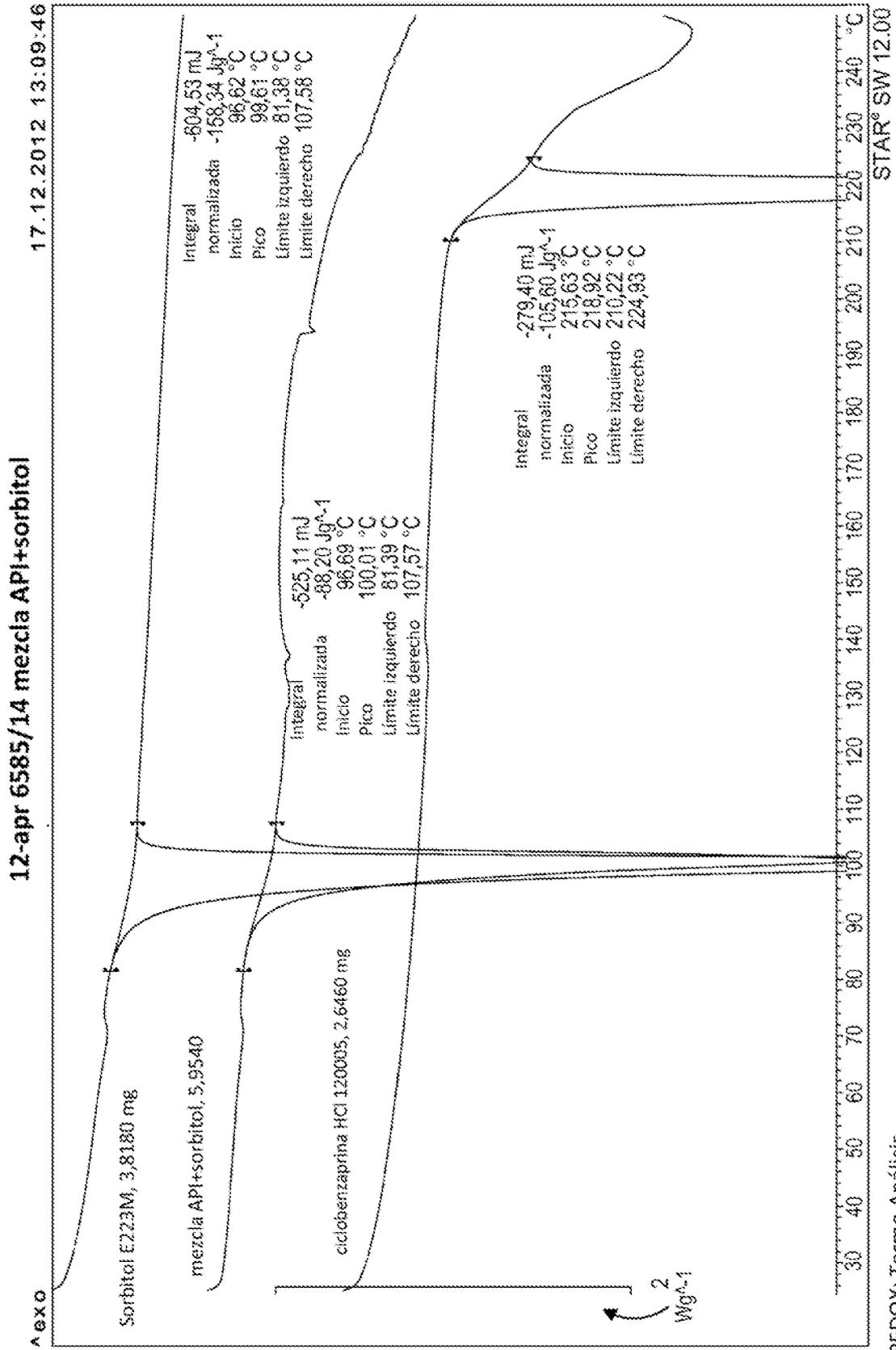


FIGURA 32

REDOX: Termo Analisis

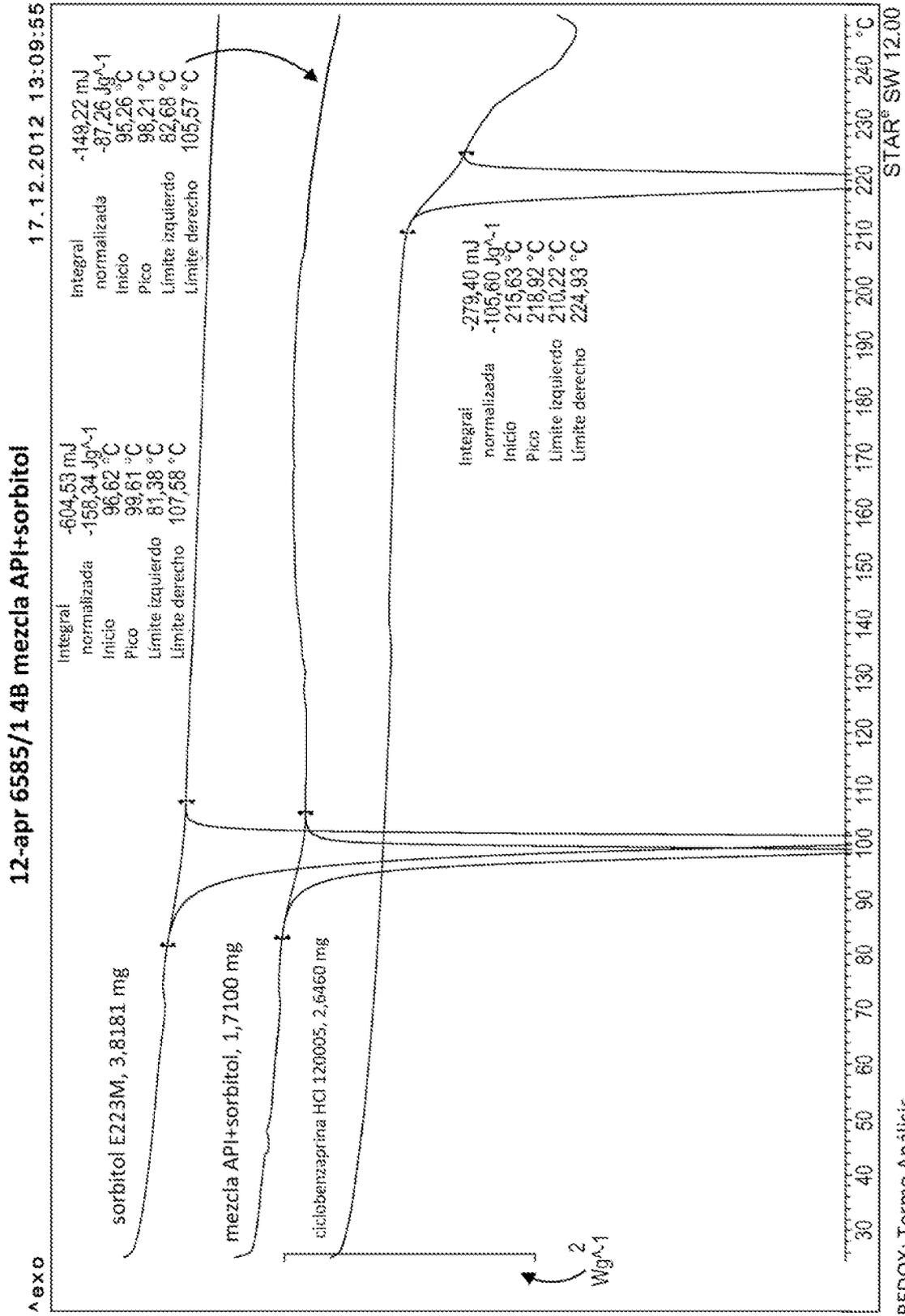
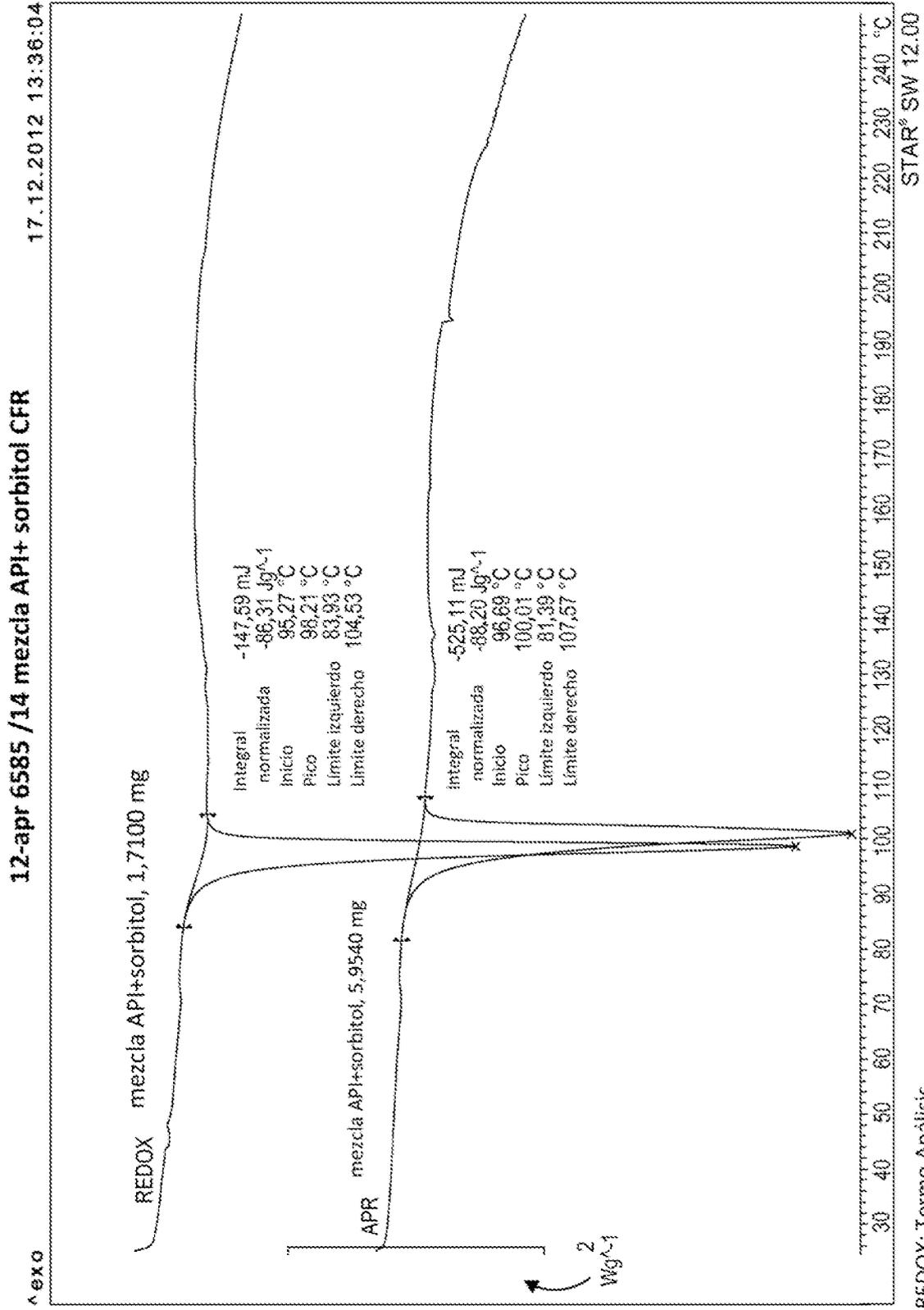


FIGURA 33

REDOX: Termo Analysis



REDOX: Termo Análisis

FIGURA 34

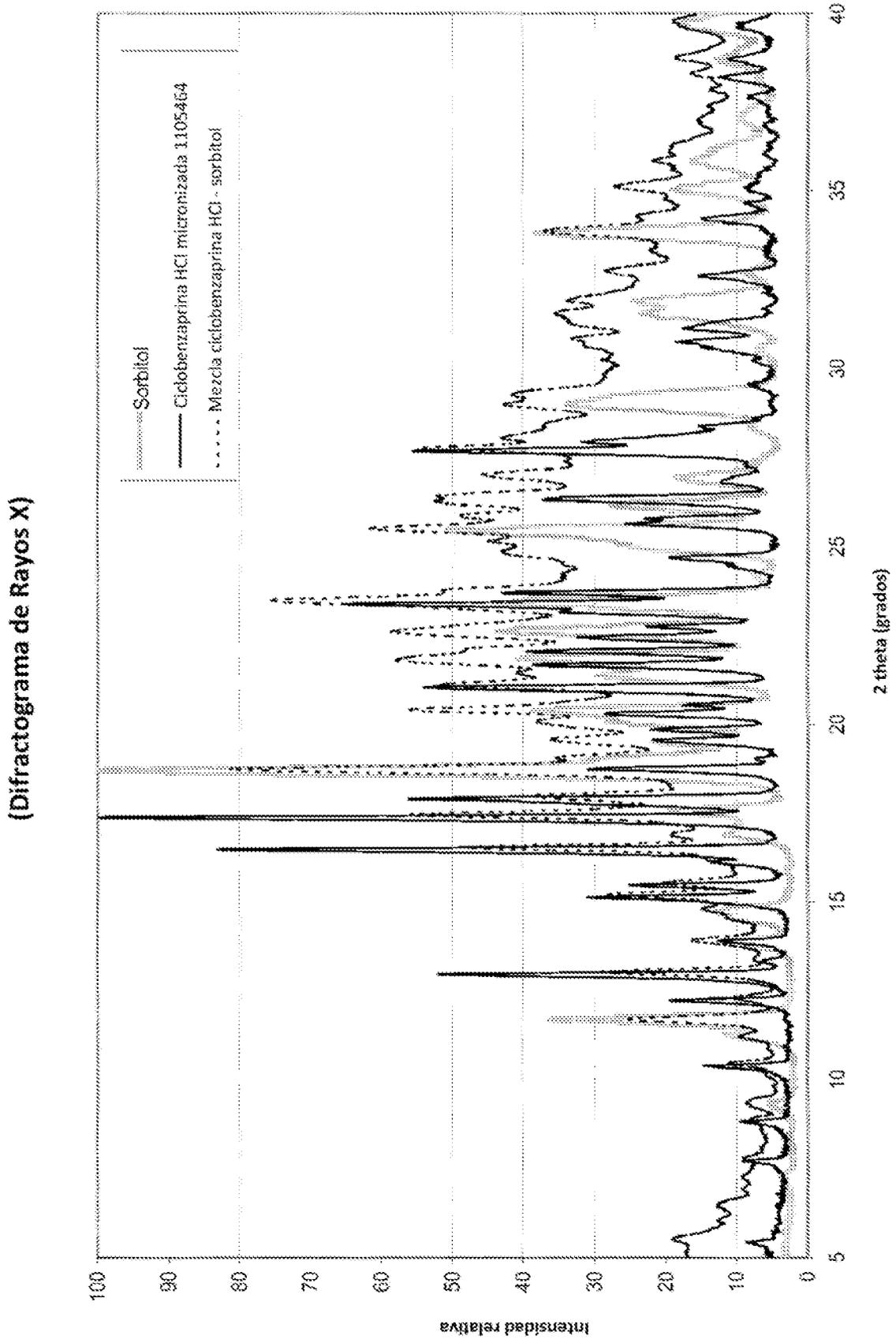


FIGURA 35

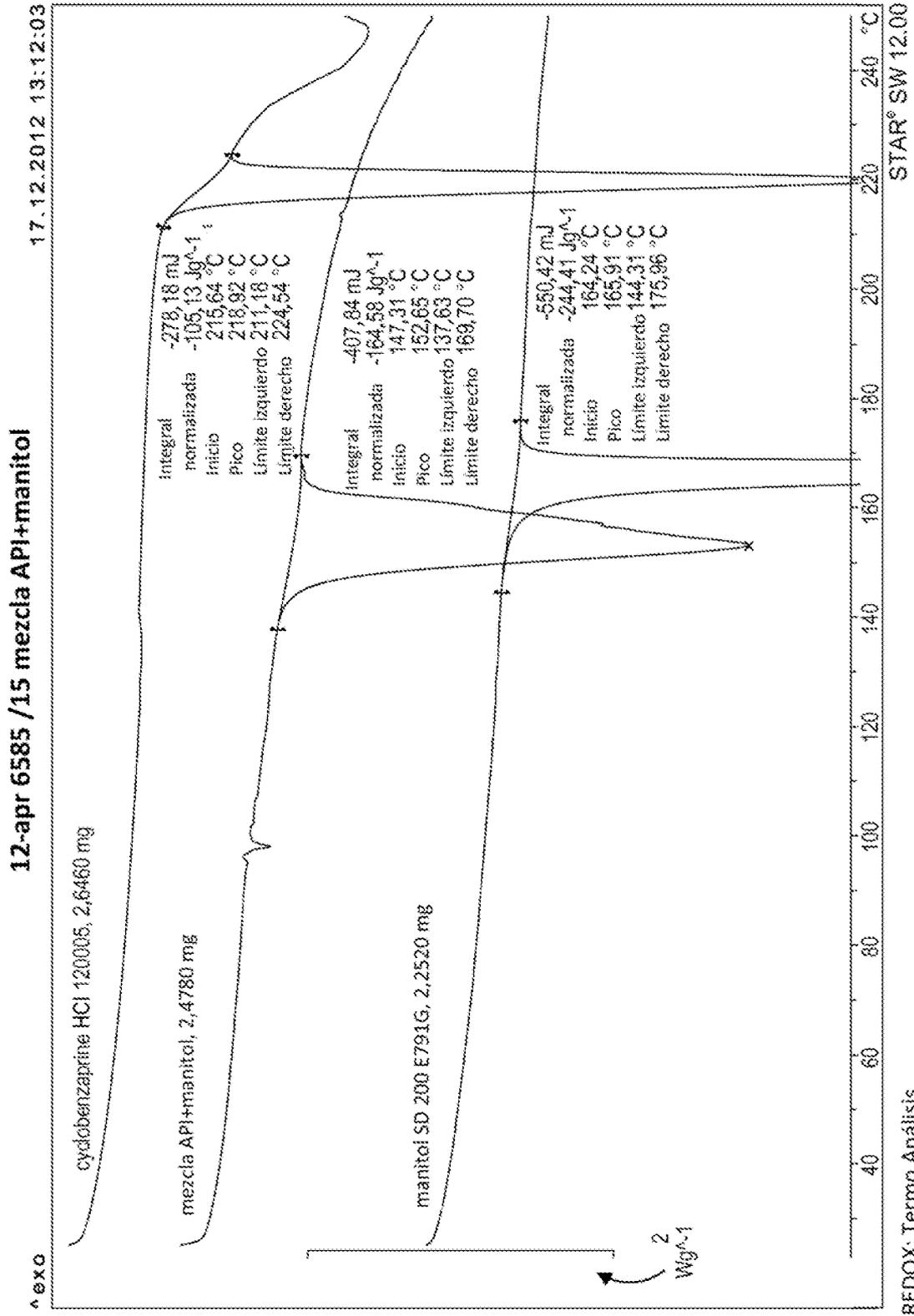


FIGURA 36

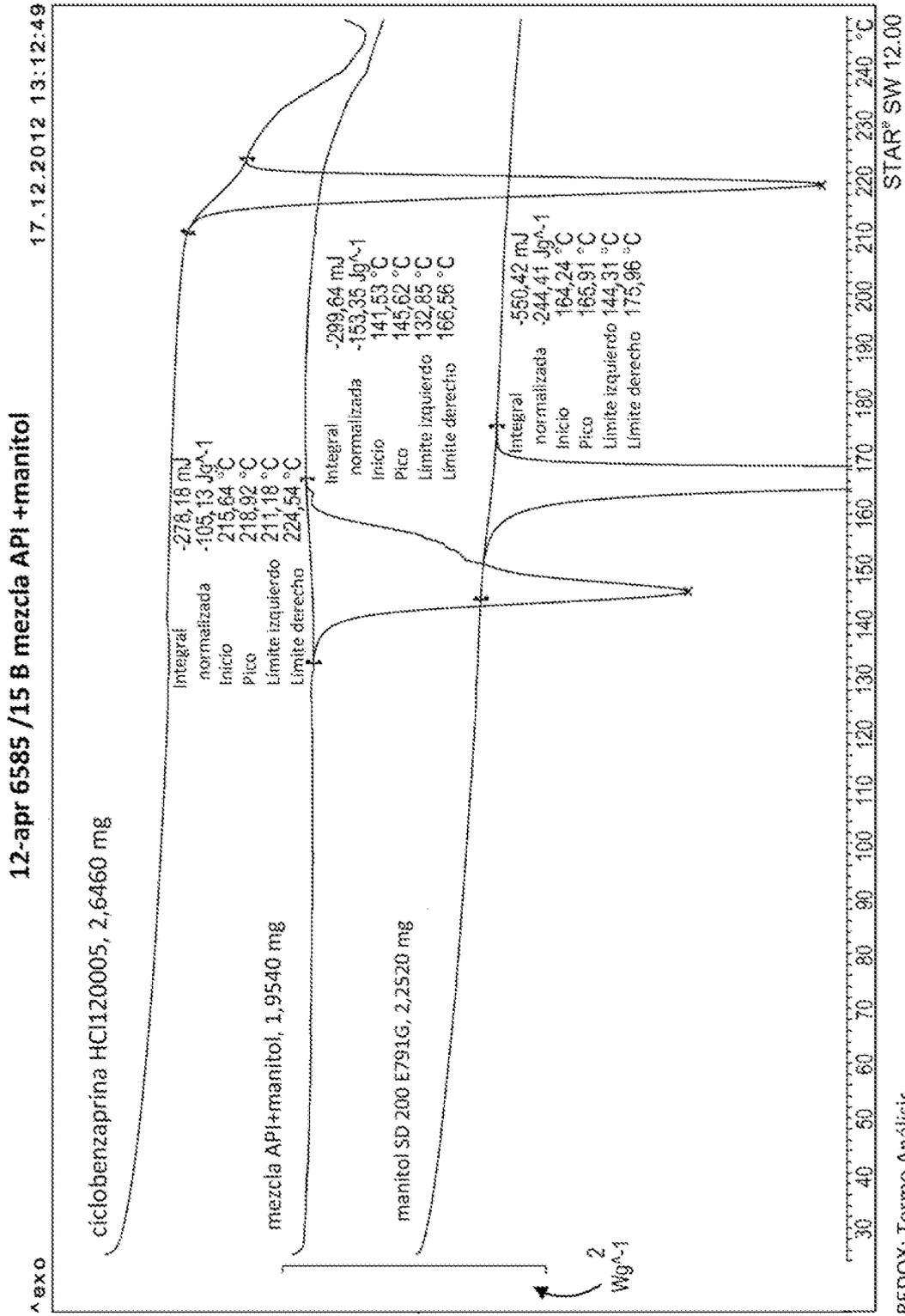


FIGURA 37

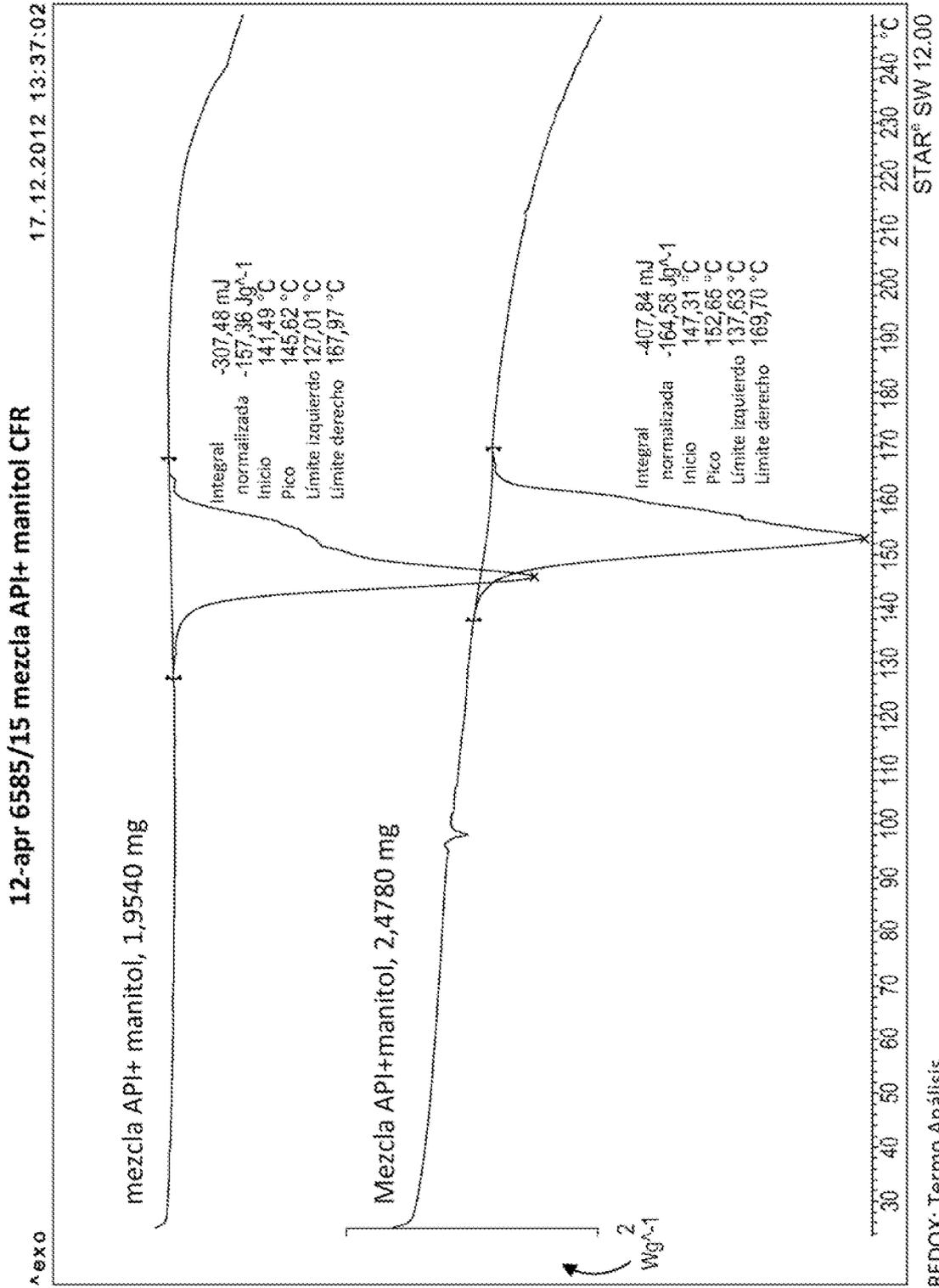


FIGURA 38

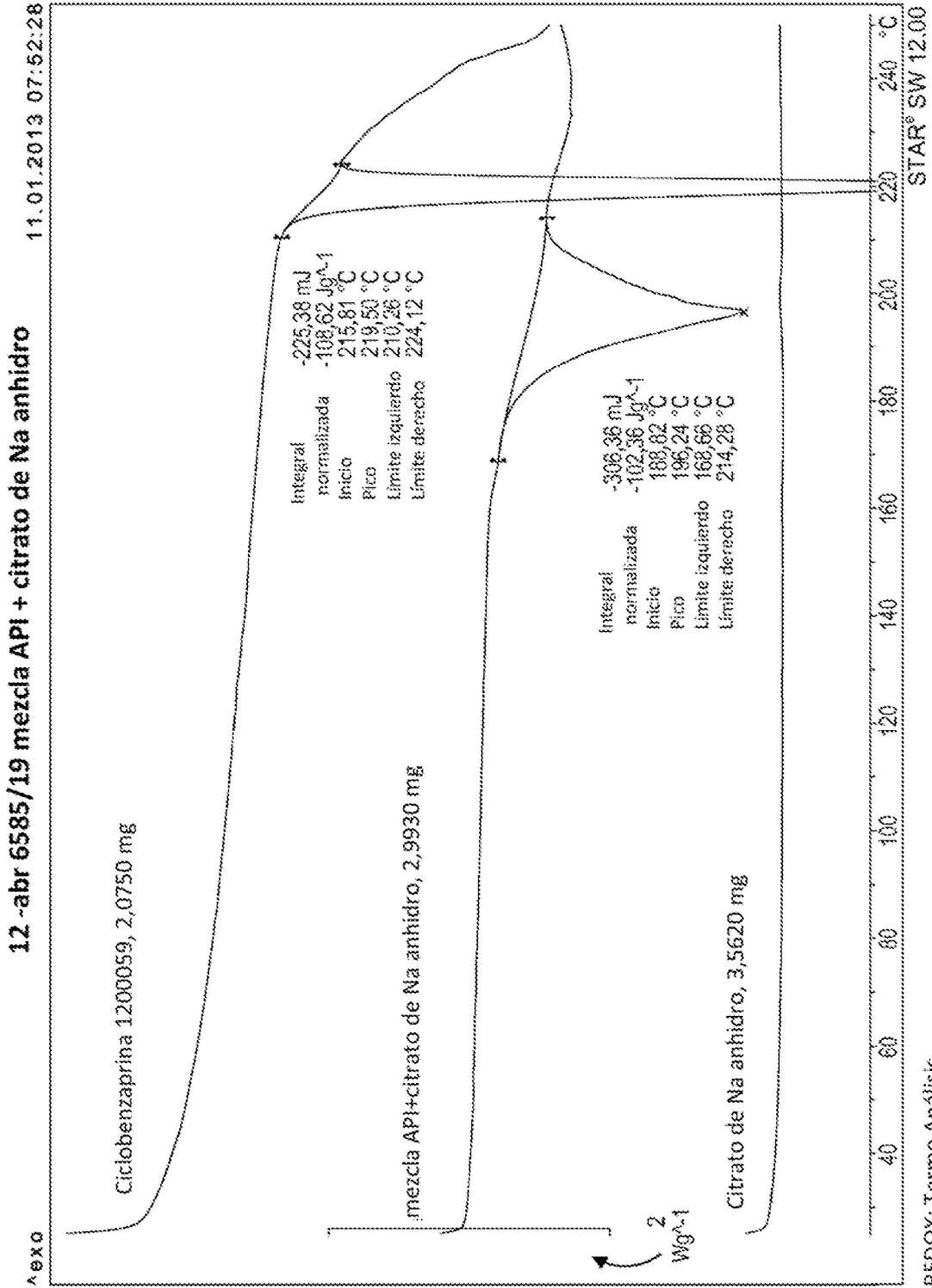


FIGURA 39

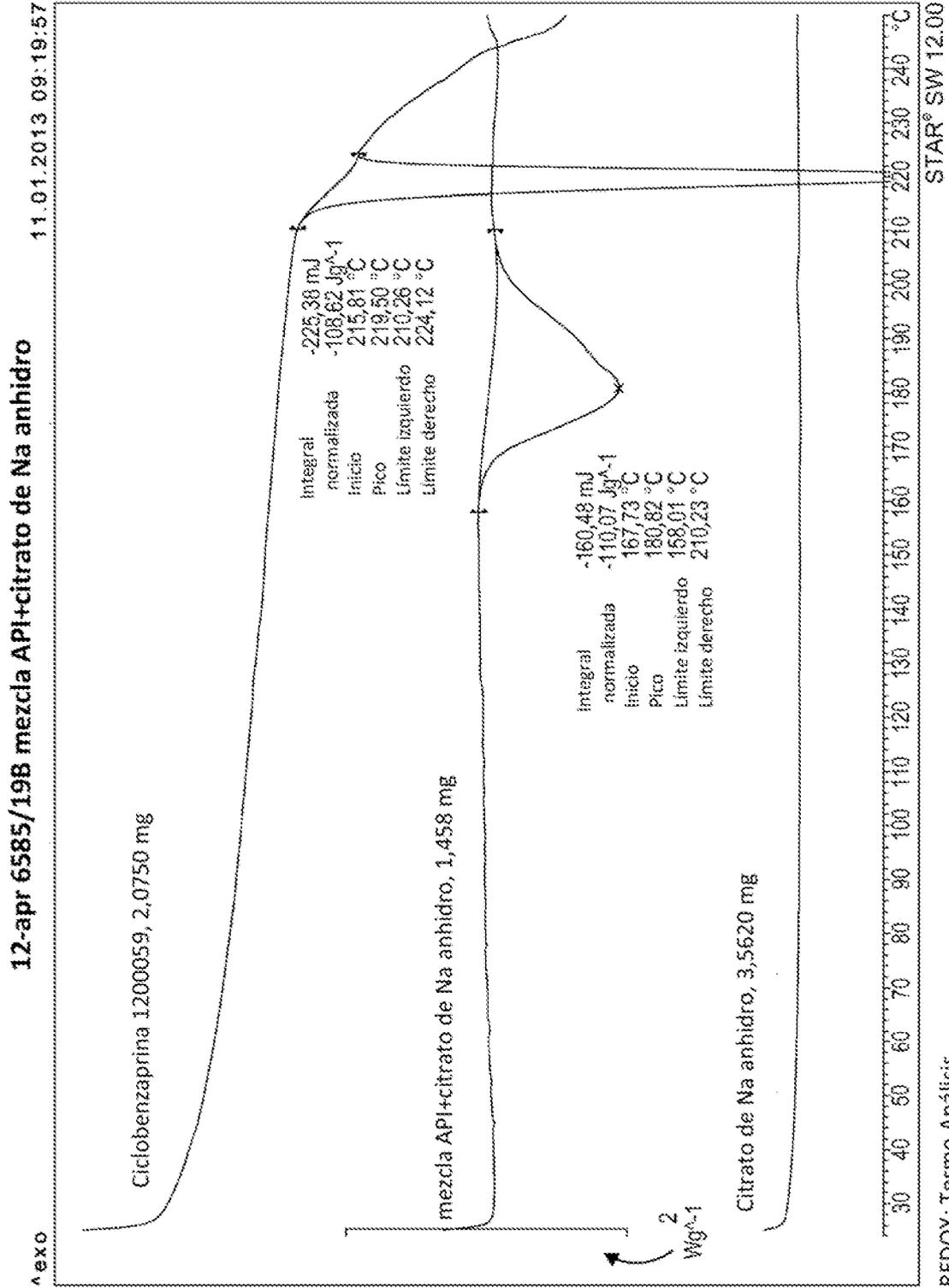


FIGURA 40

REDOX: Termo Análisis

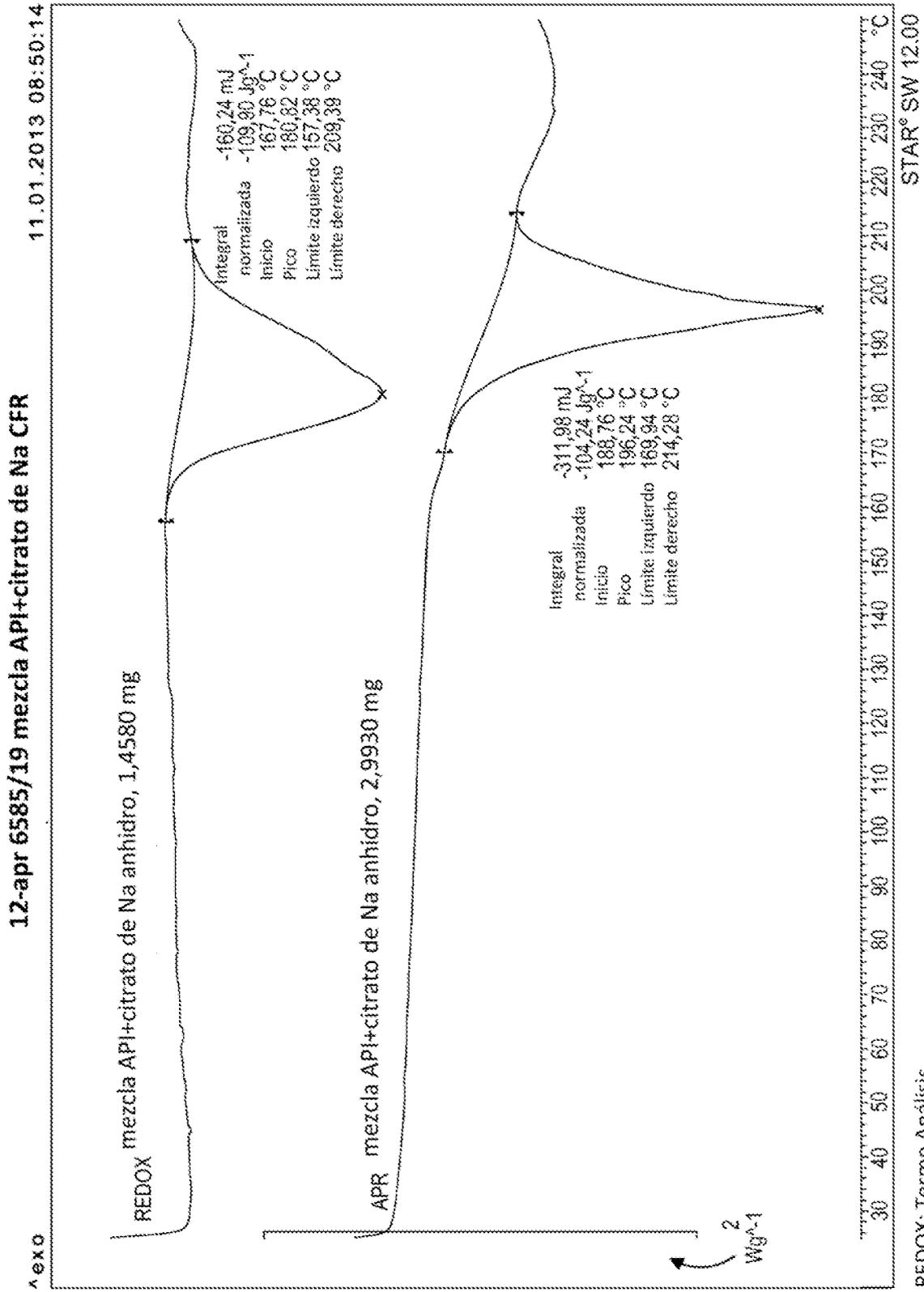


FIGURA 41

REDOX: Termo Análisis

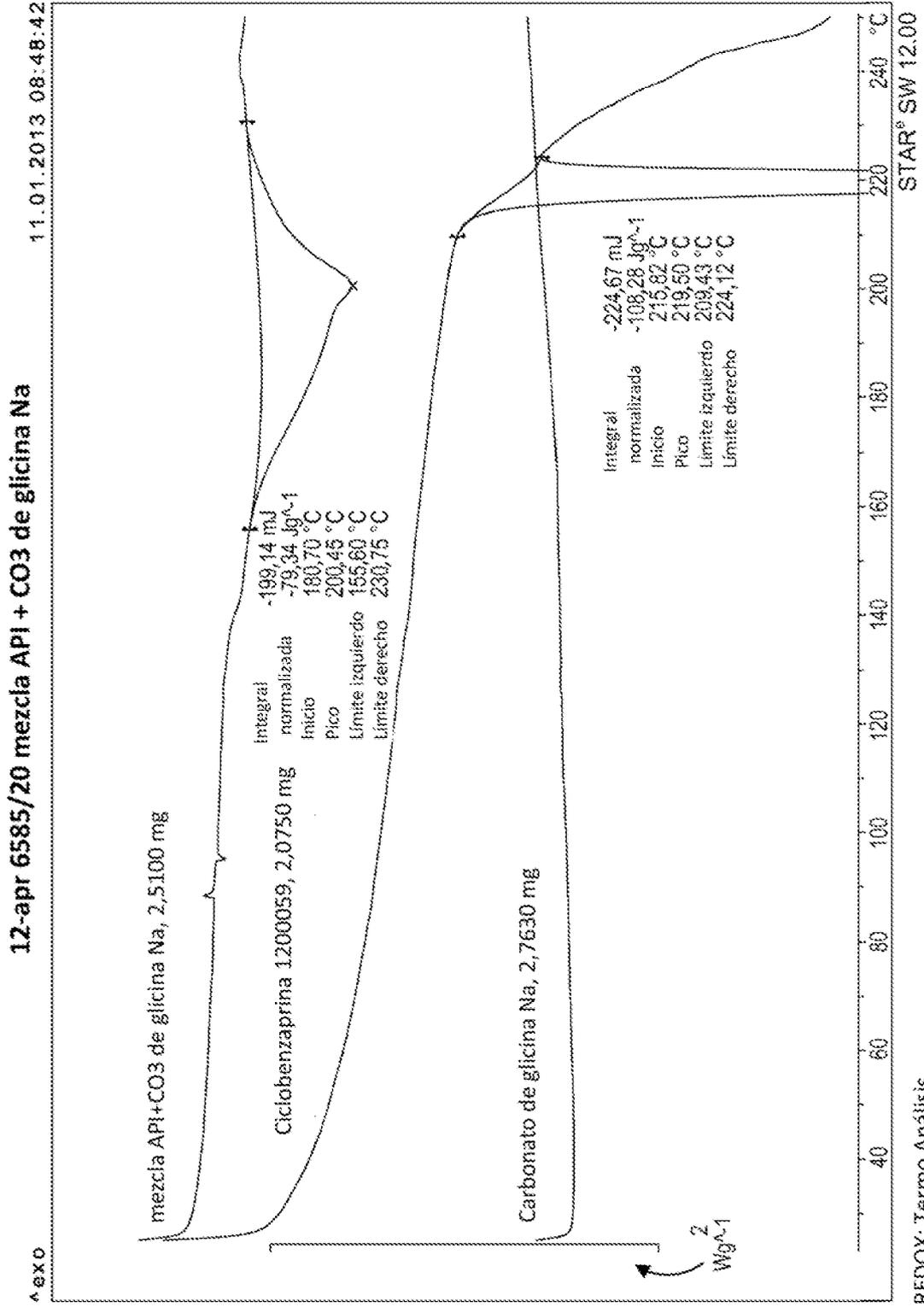


FIGURA 42

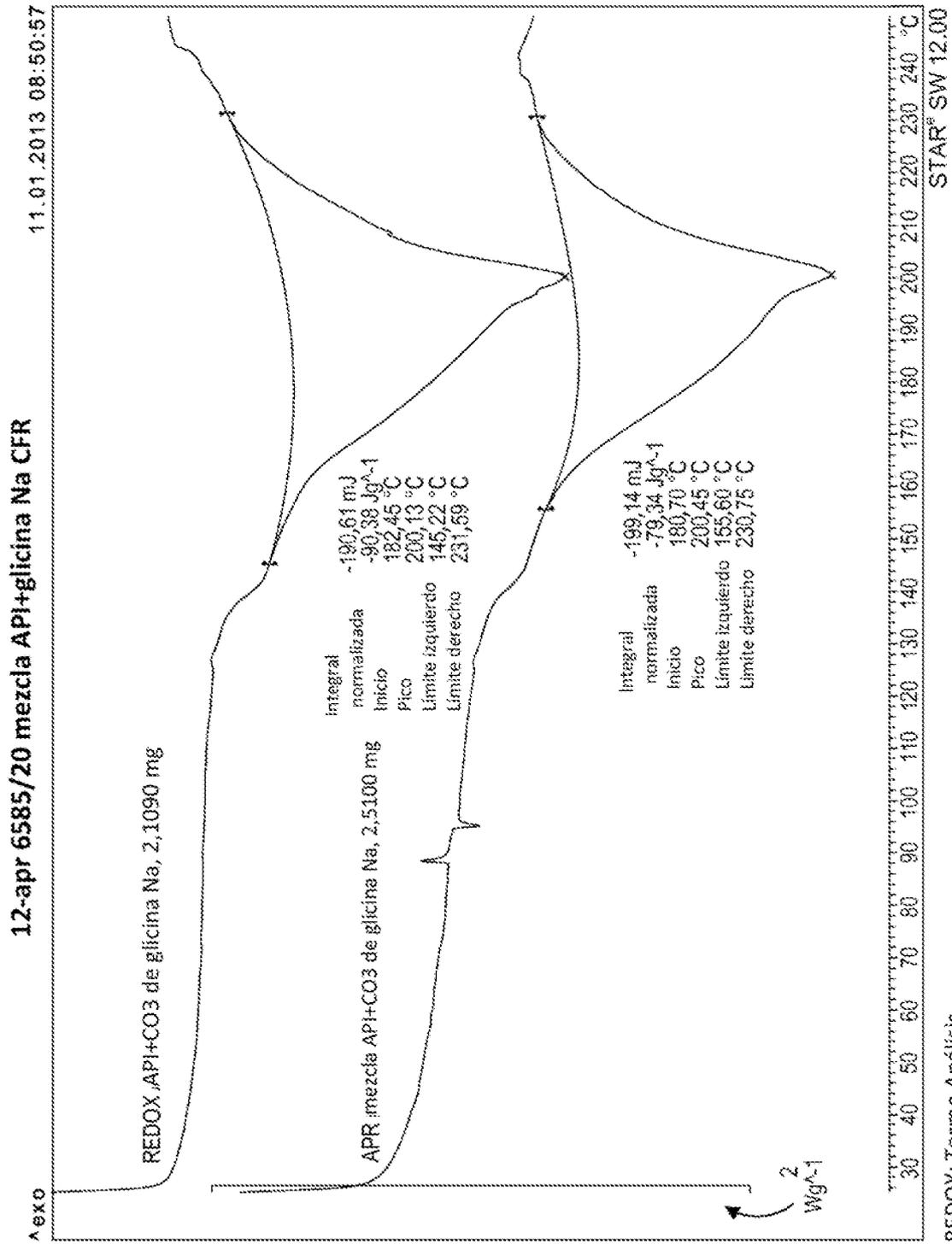


FIGURA 44

REDOX: Termo Análisis

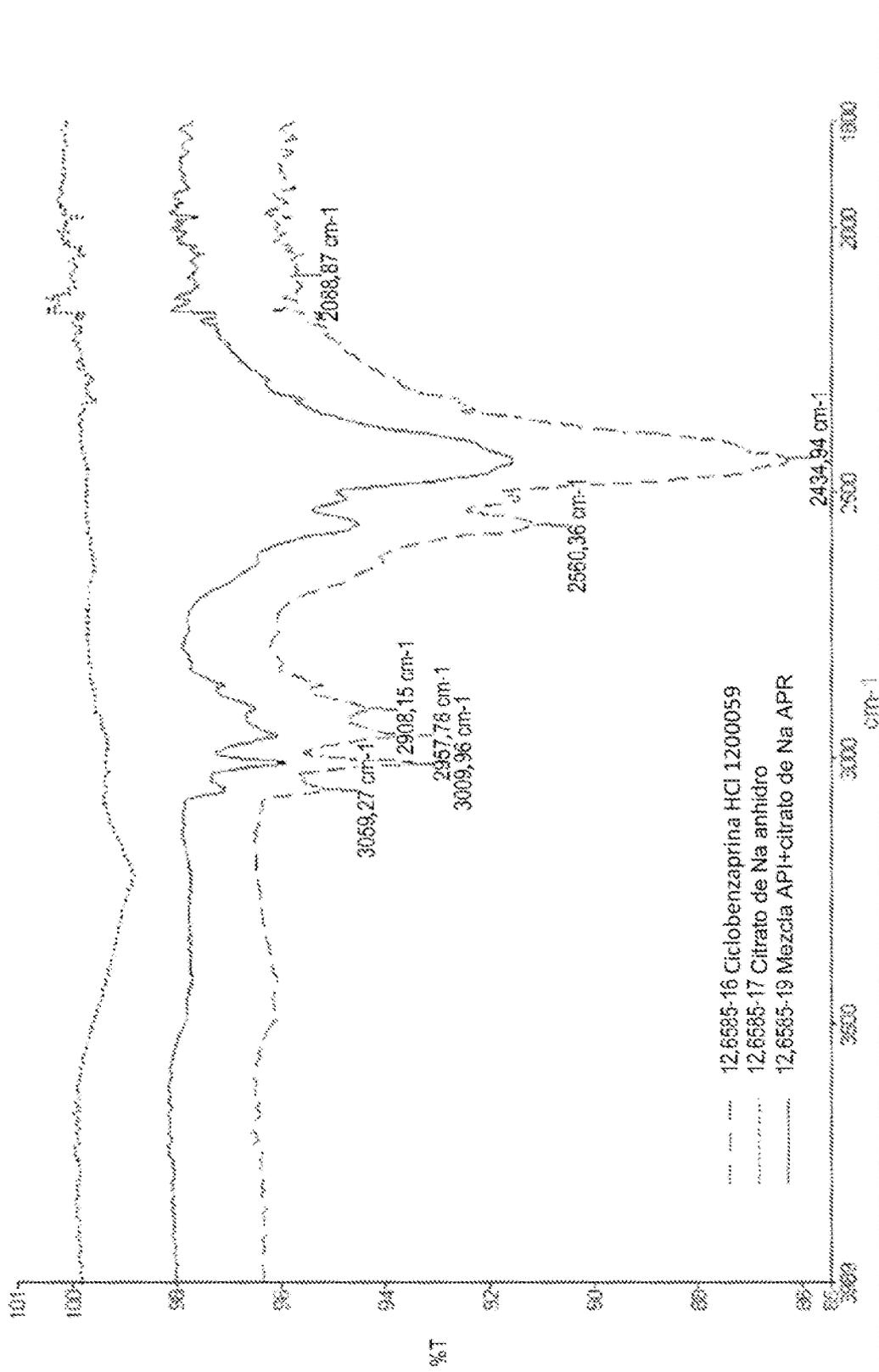


FIGURA 45

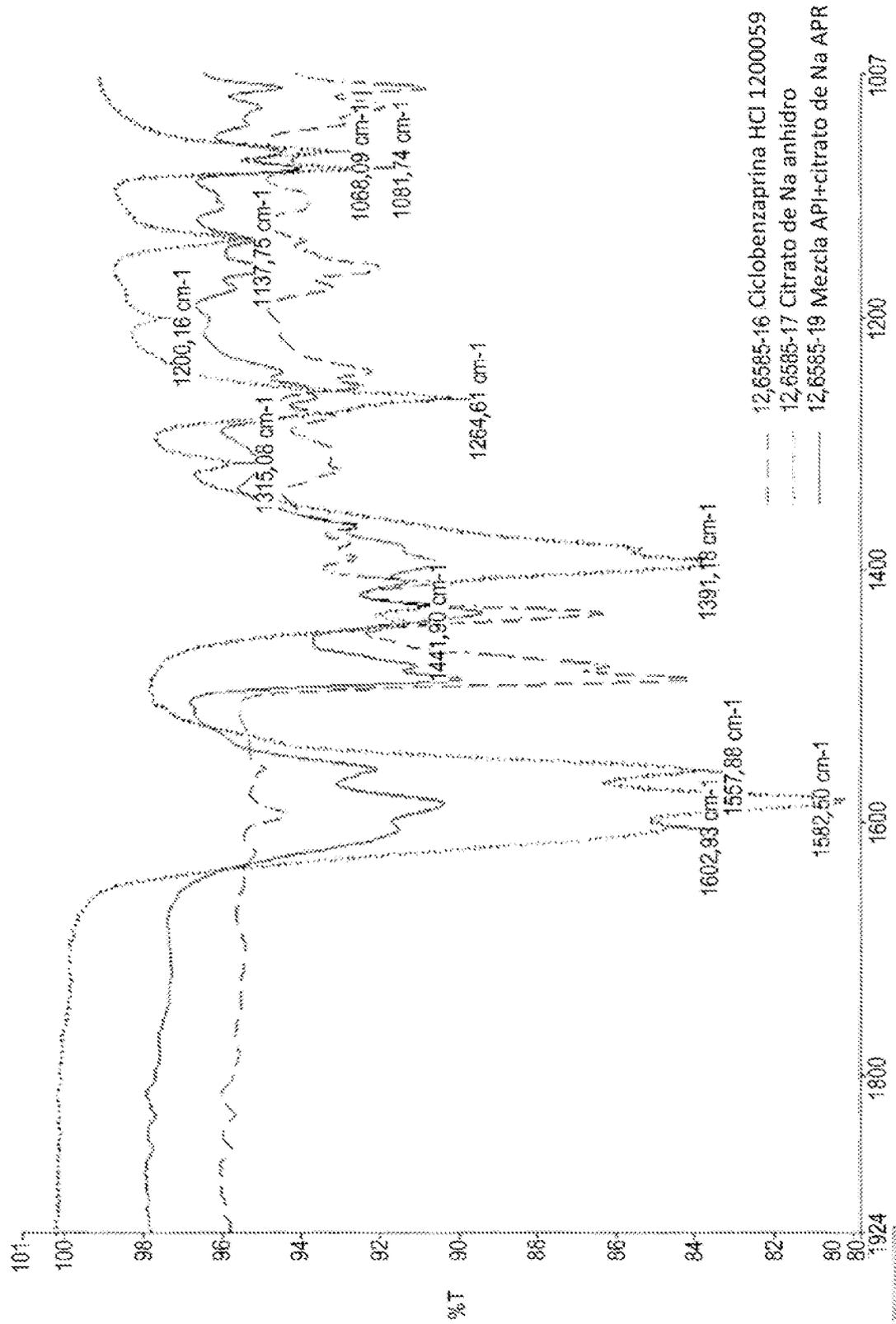


FIGURA 46

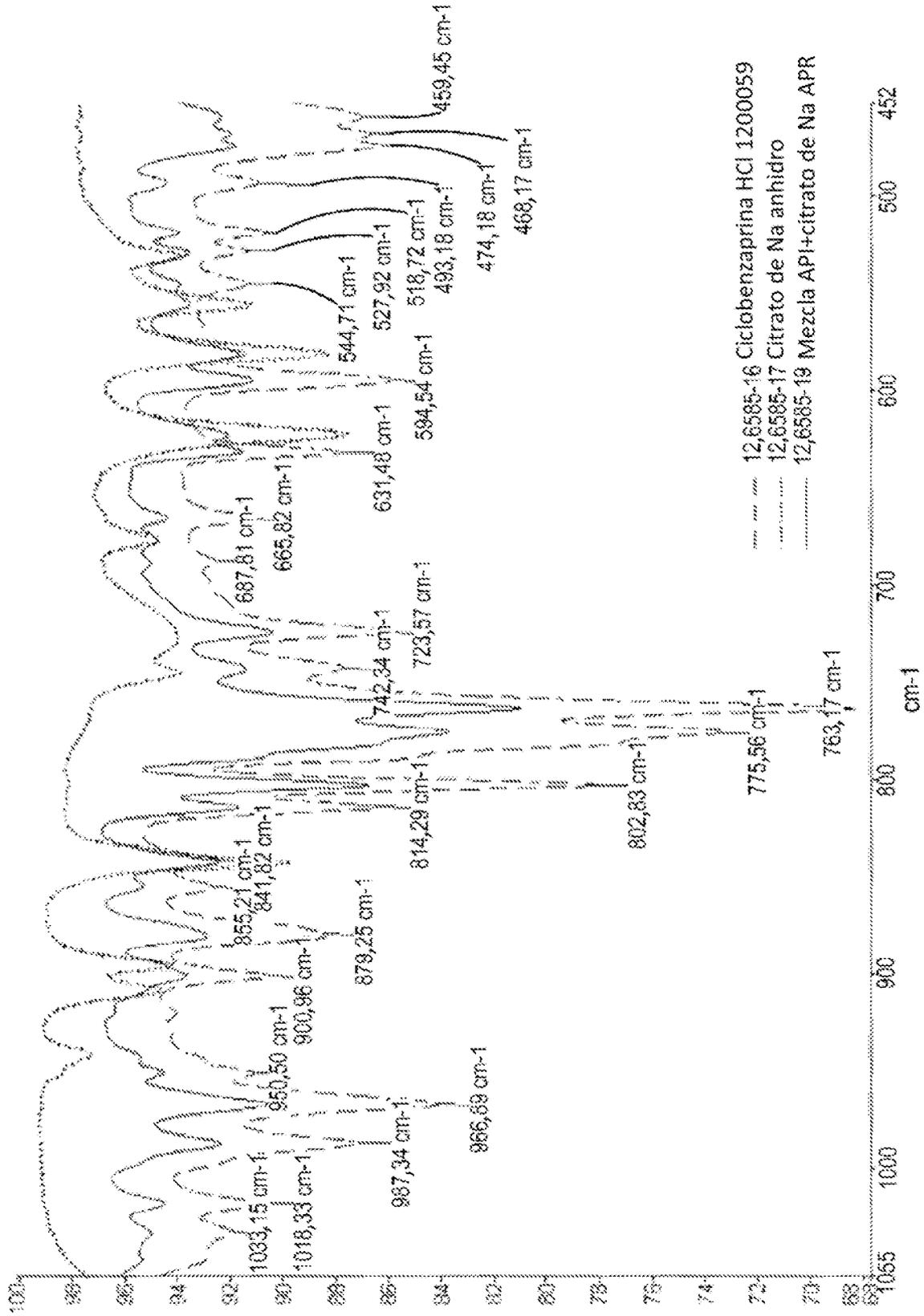


FIGURA 47

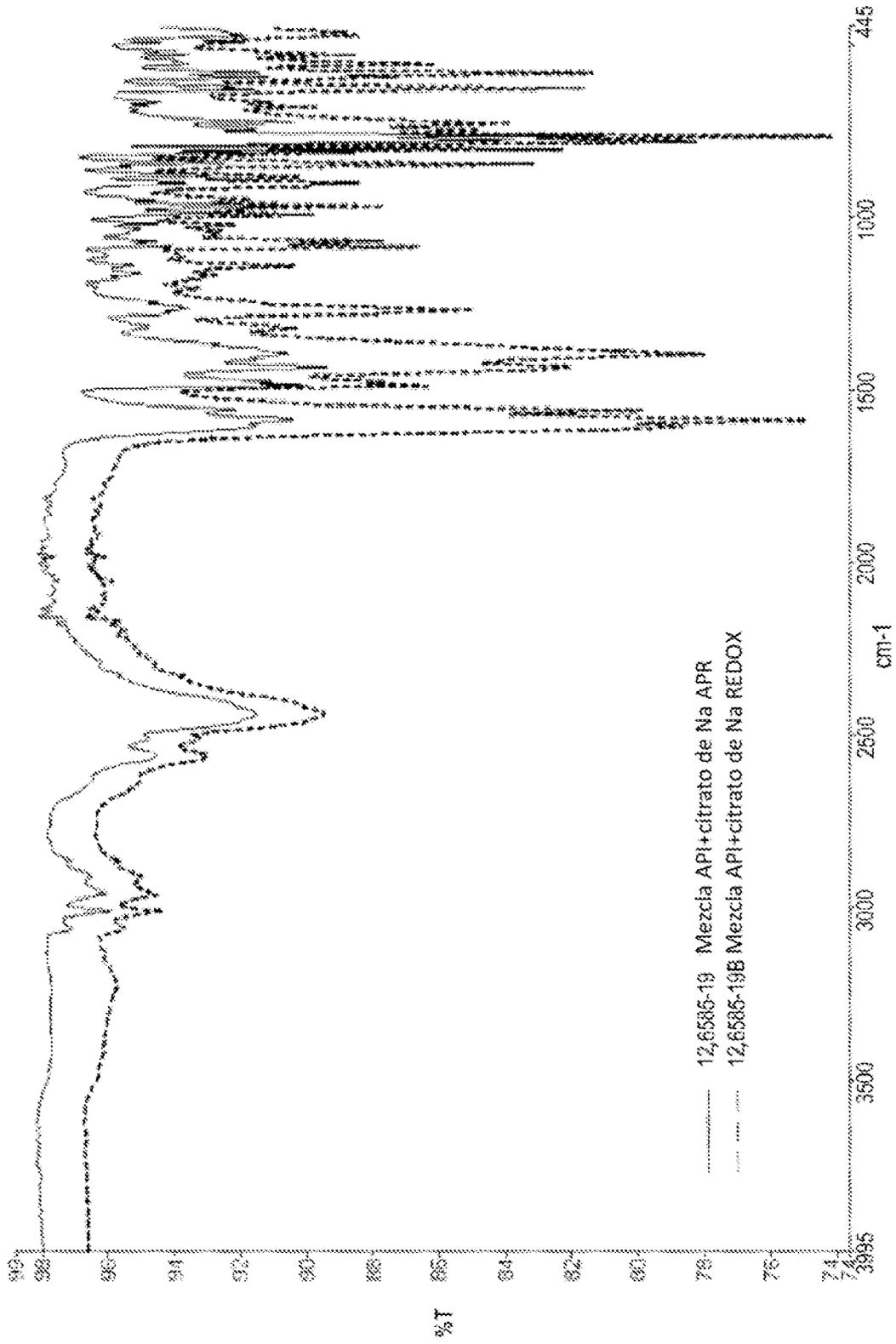


FIGURA 48

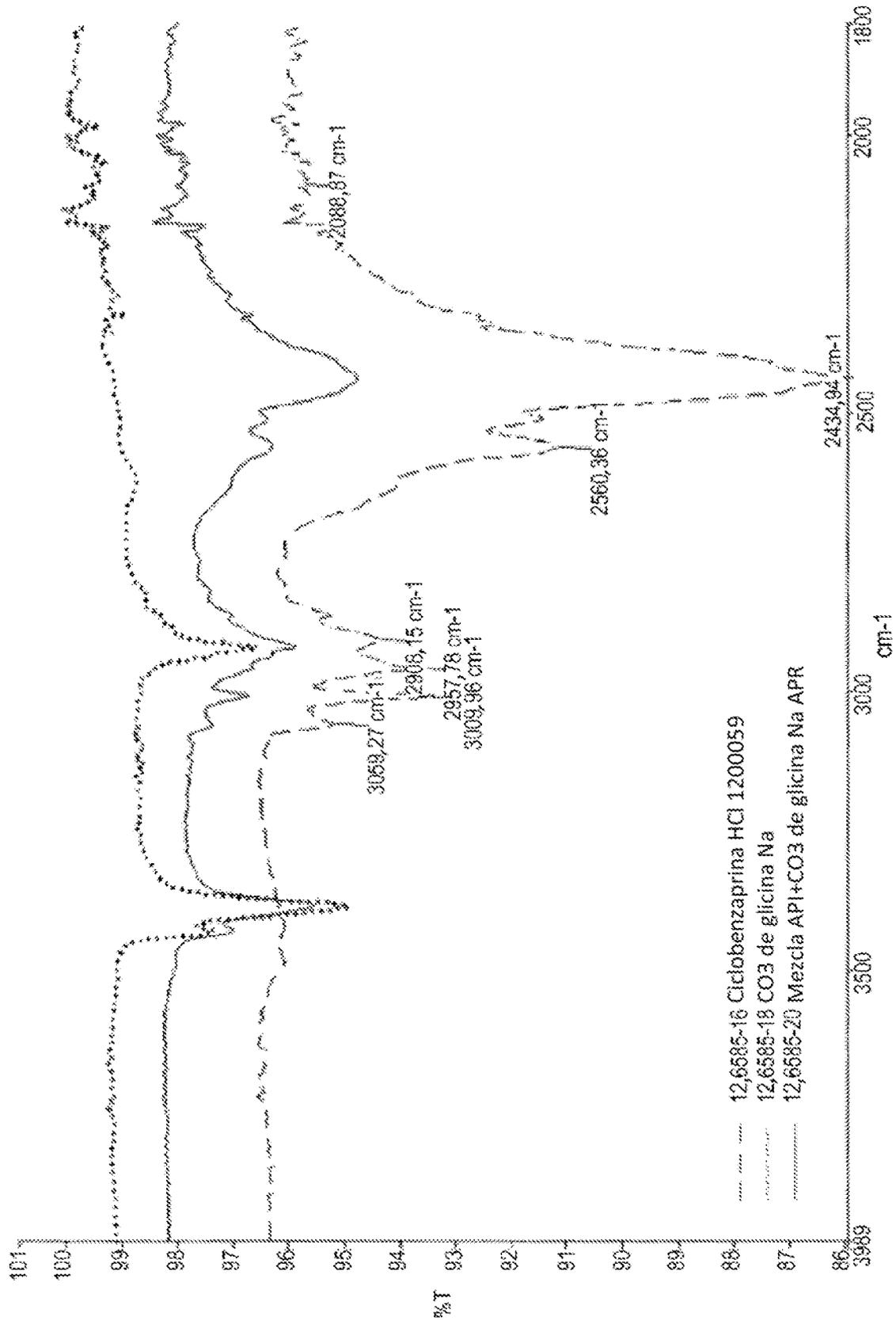


FIGURA 49

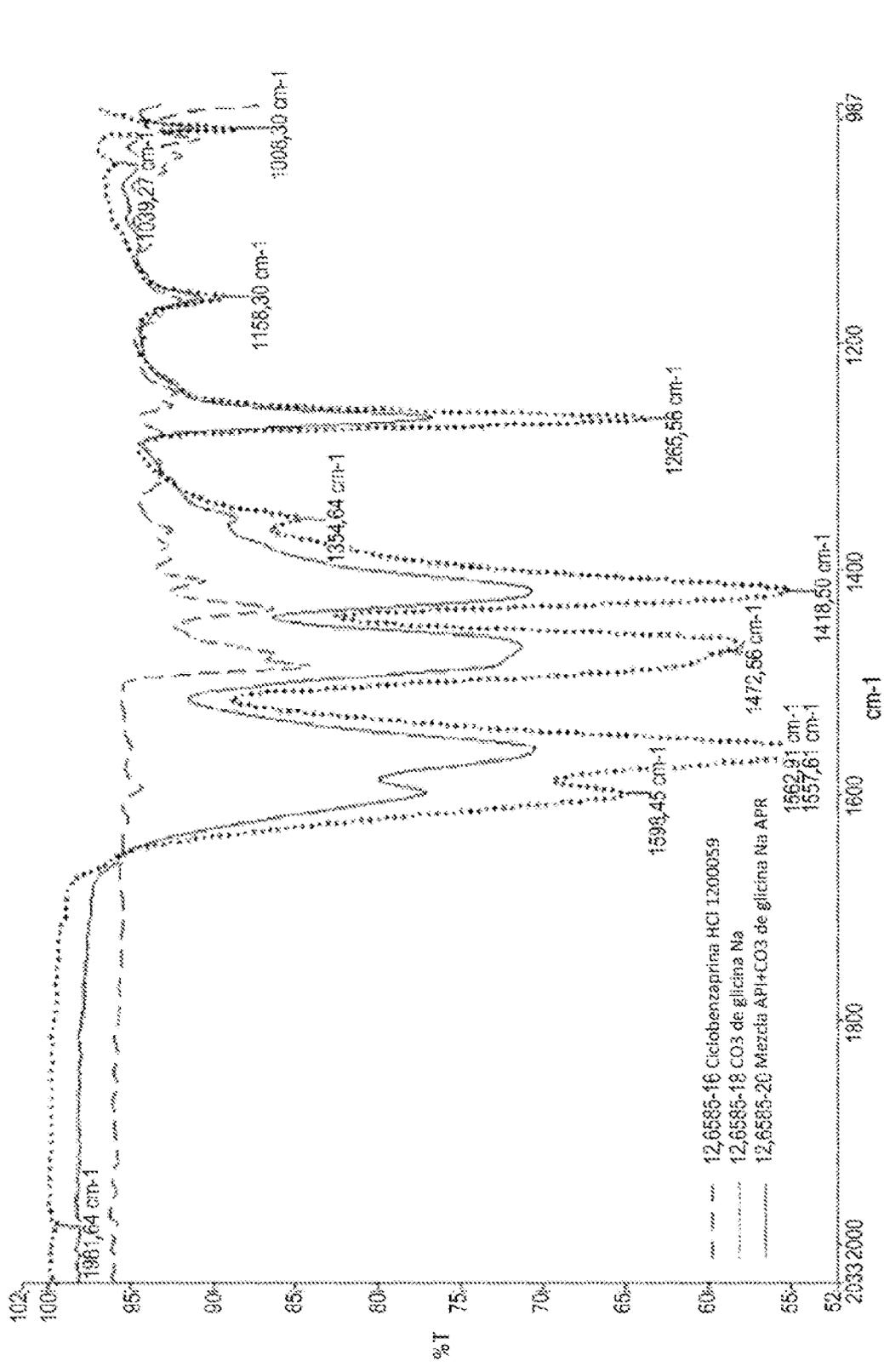


FIGURA 50

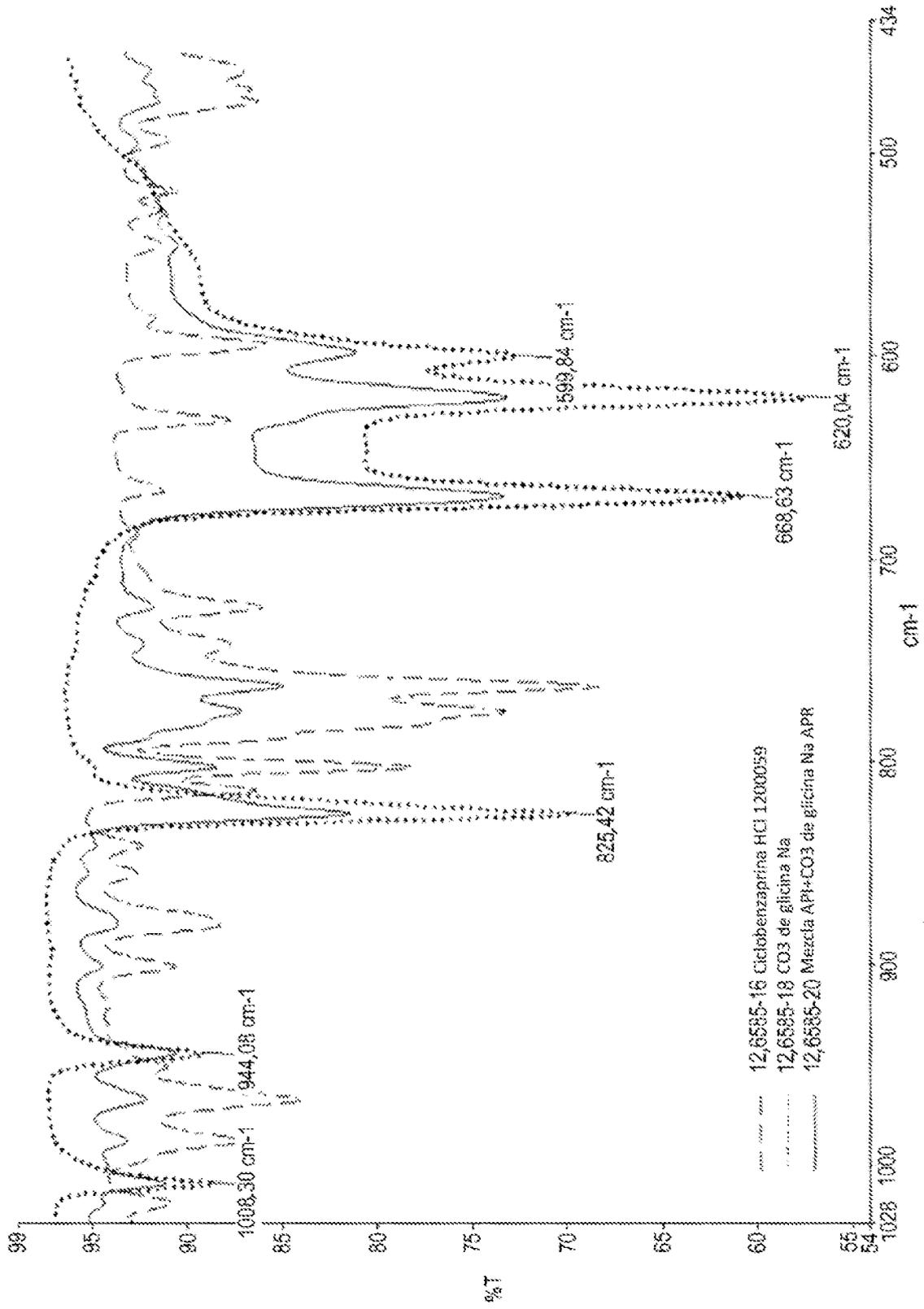


FIGURA 51

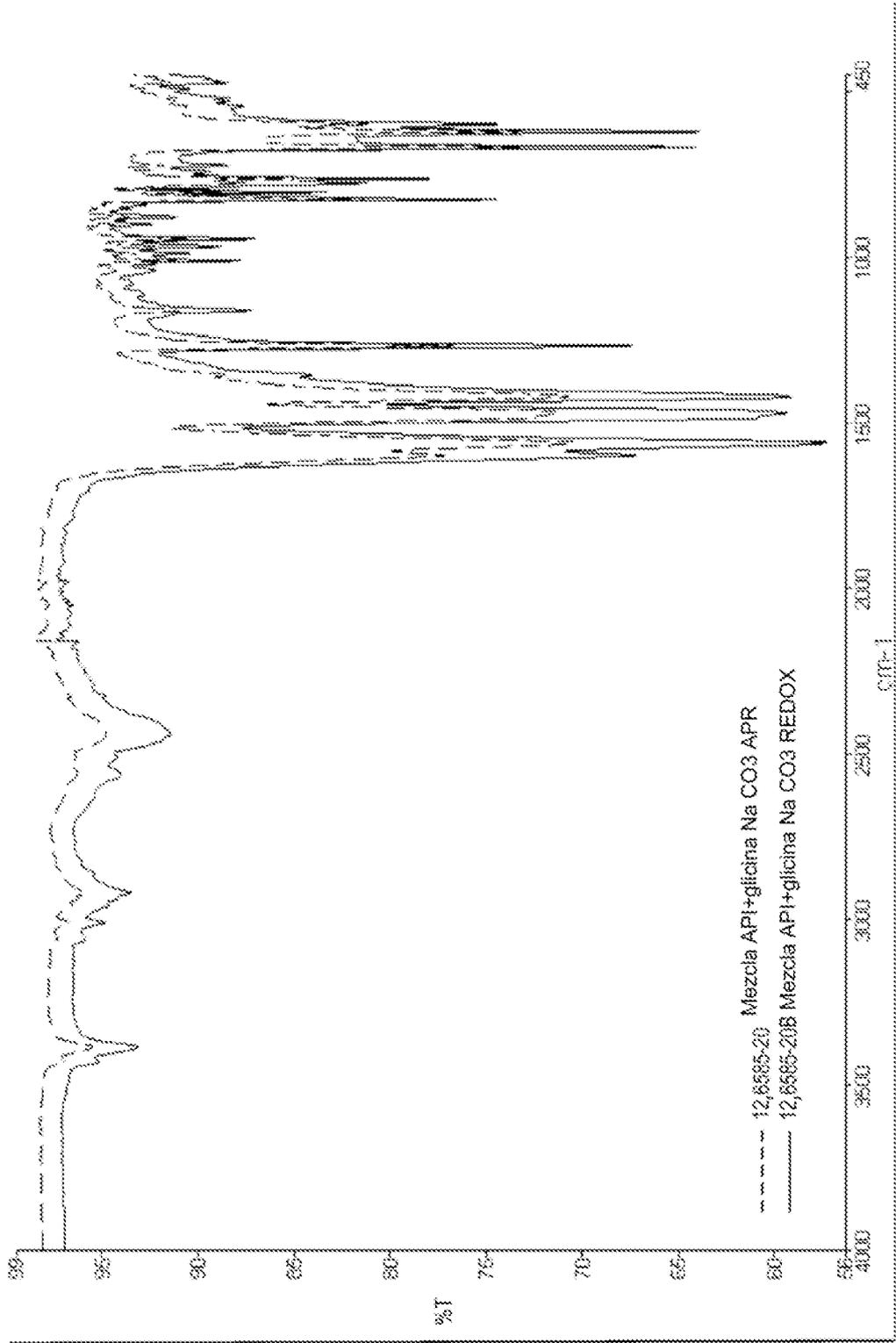


FIGURA 52

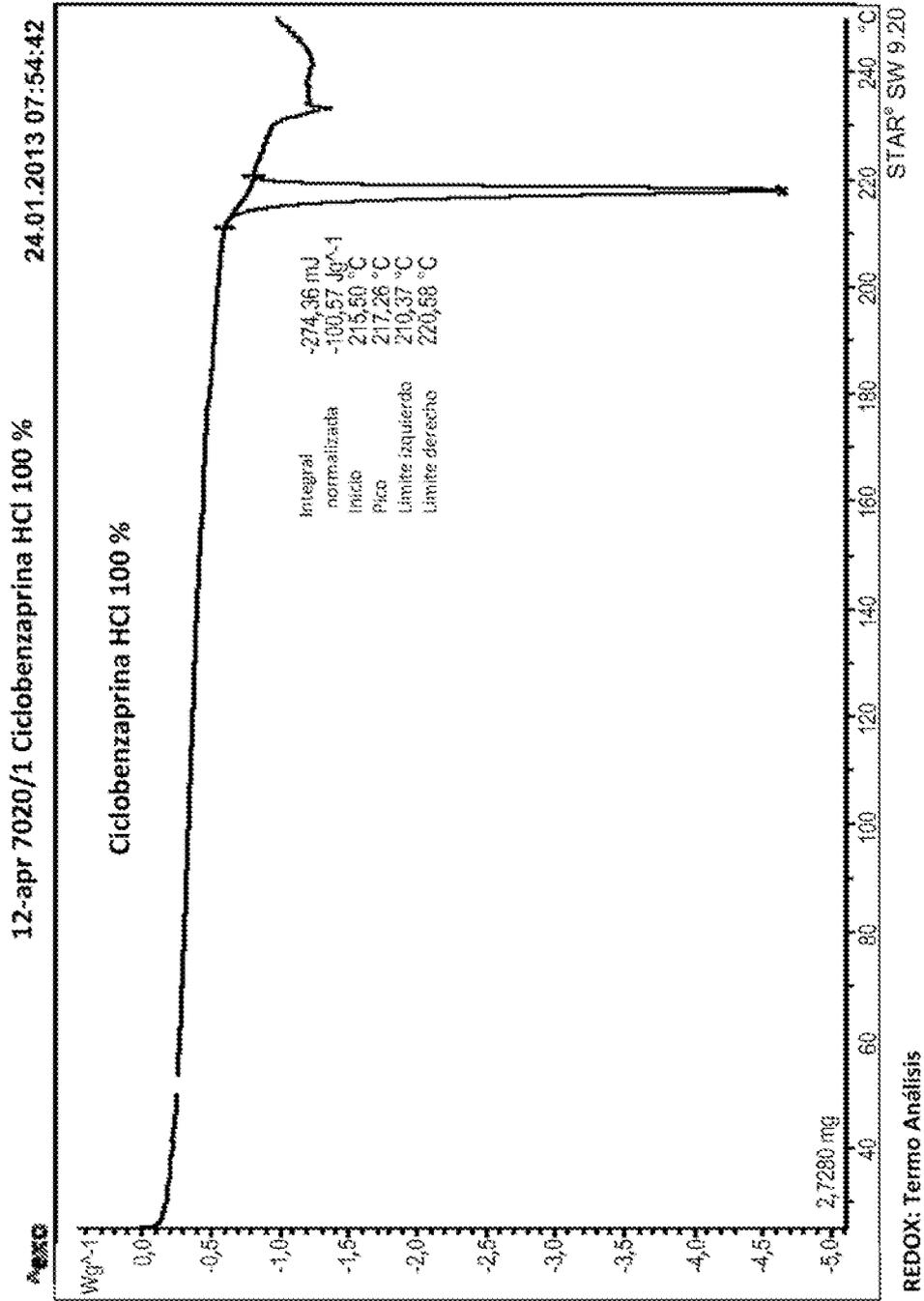


FIGURA 53

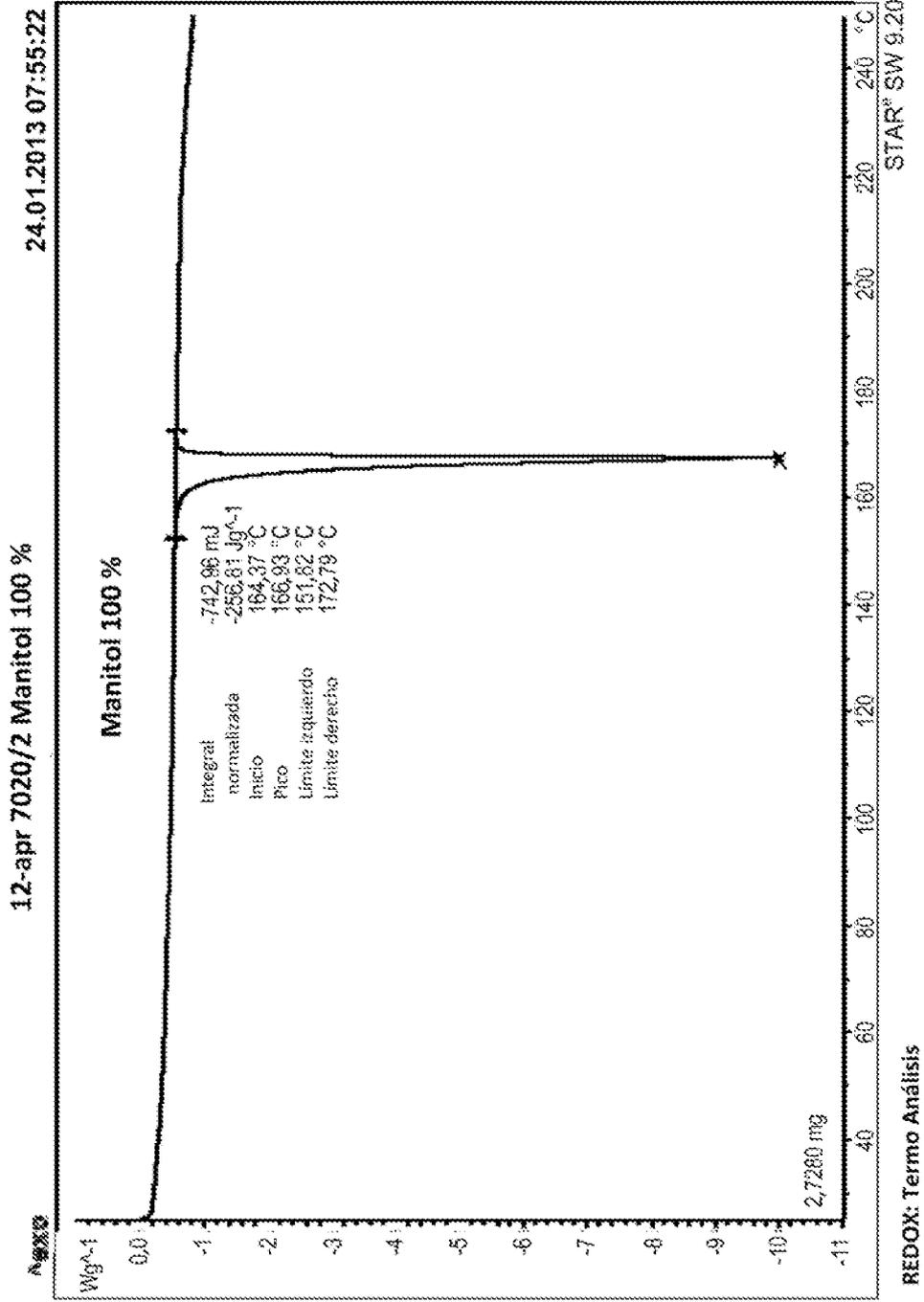


FIGURA 54

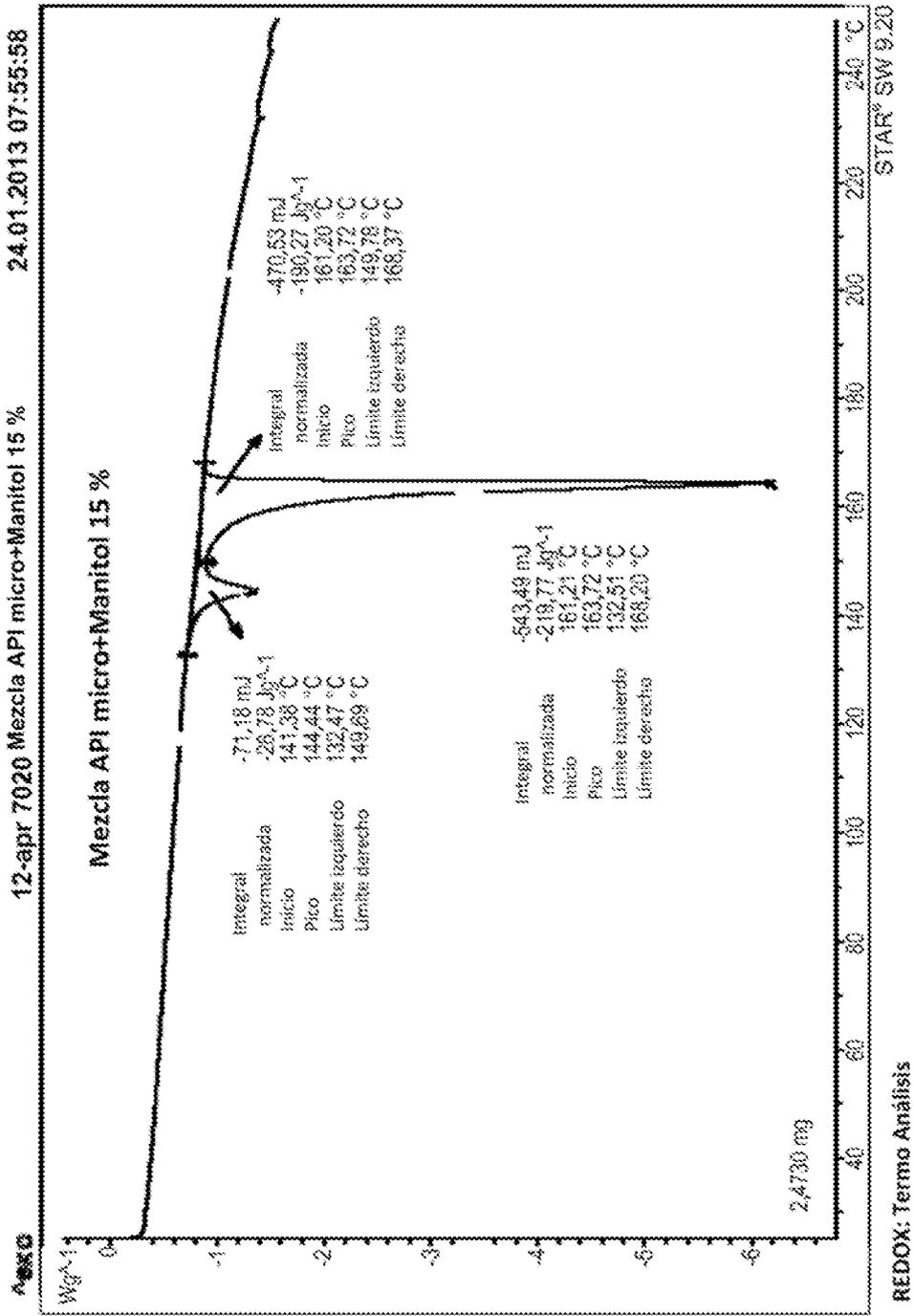


FIGURA 55

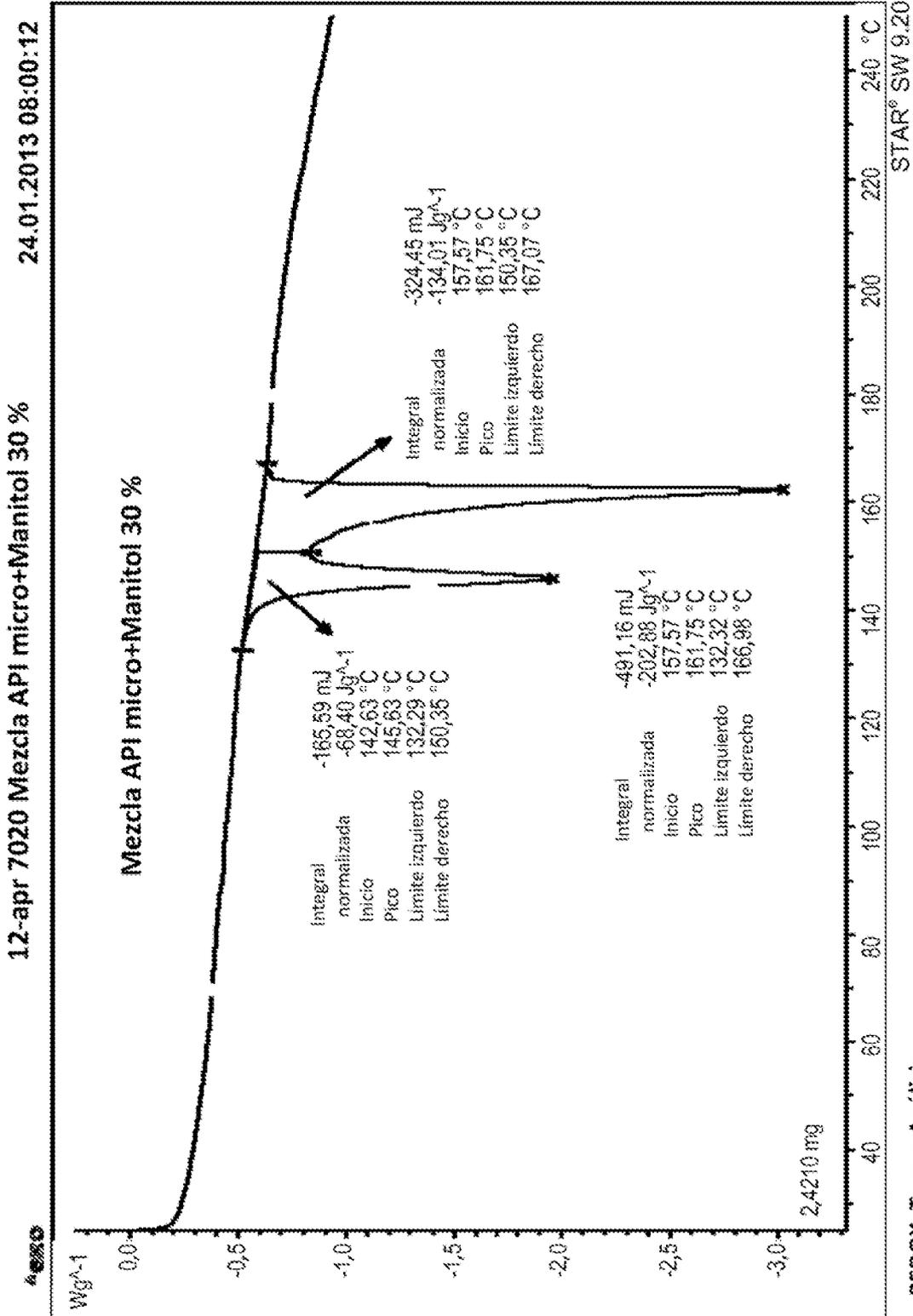
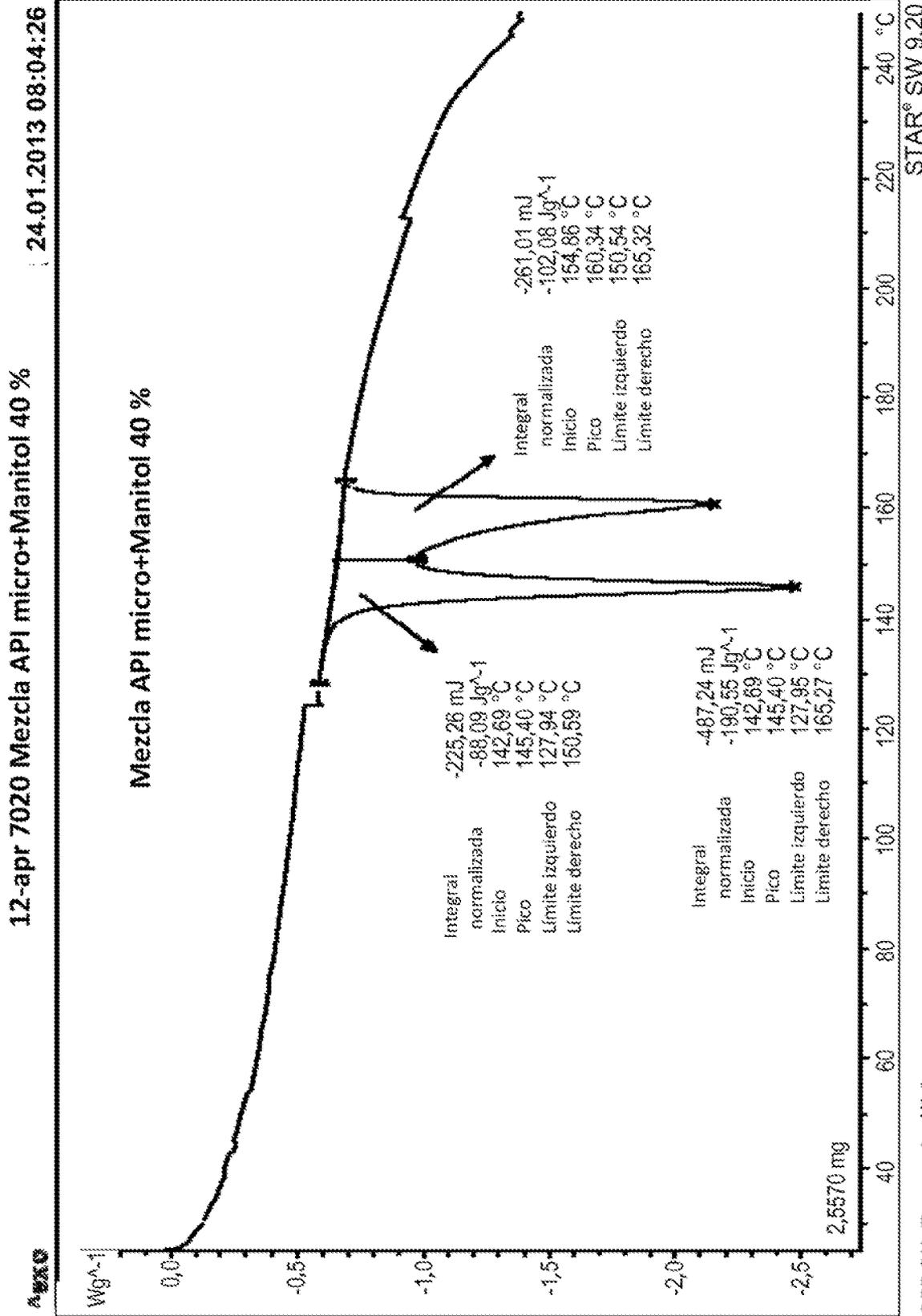


FIGURA 56



REDOX: Termo Análisis

FIGURA 57

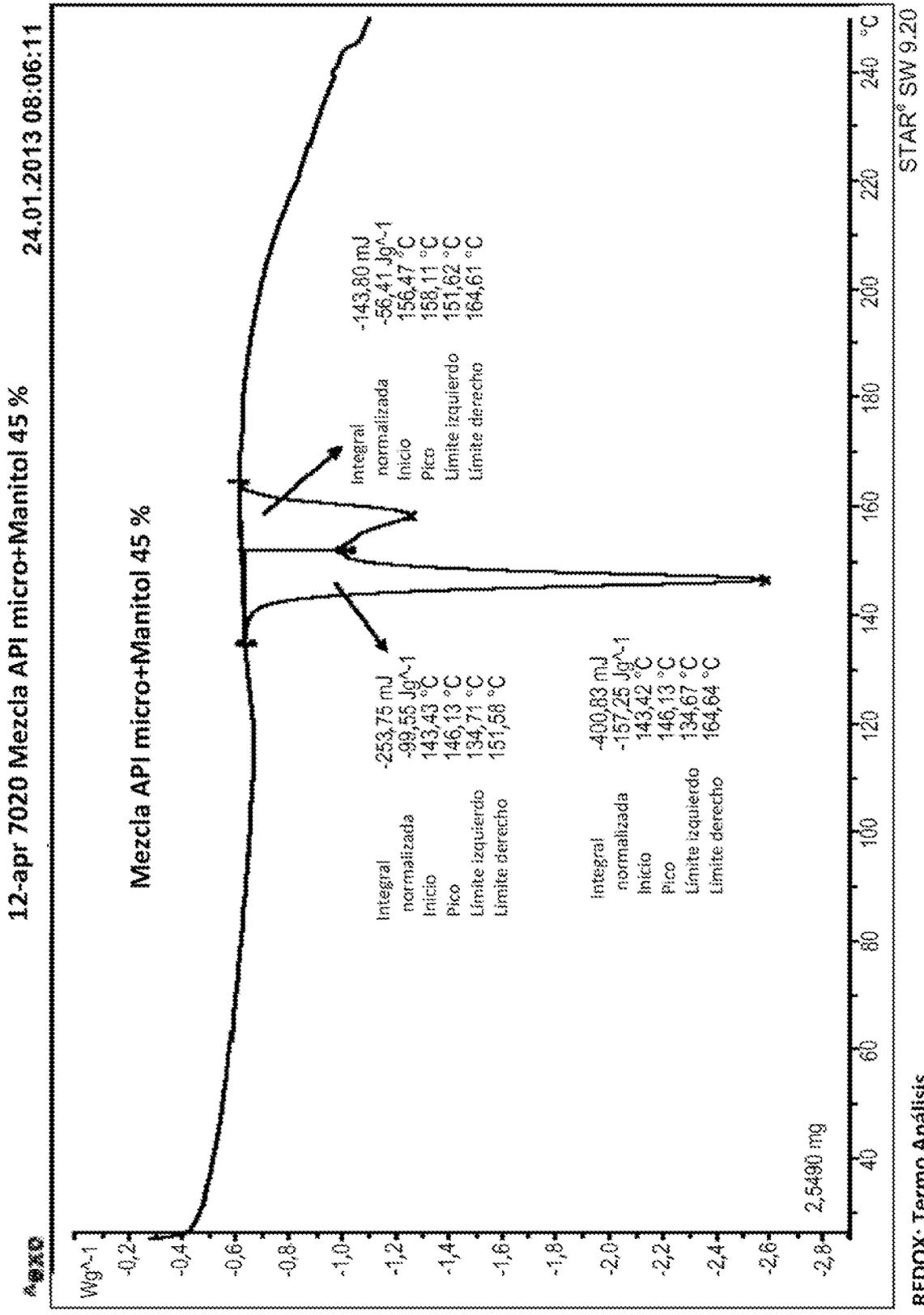


FIGURA 58

REDOX: Termo Análisis

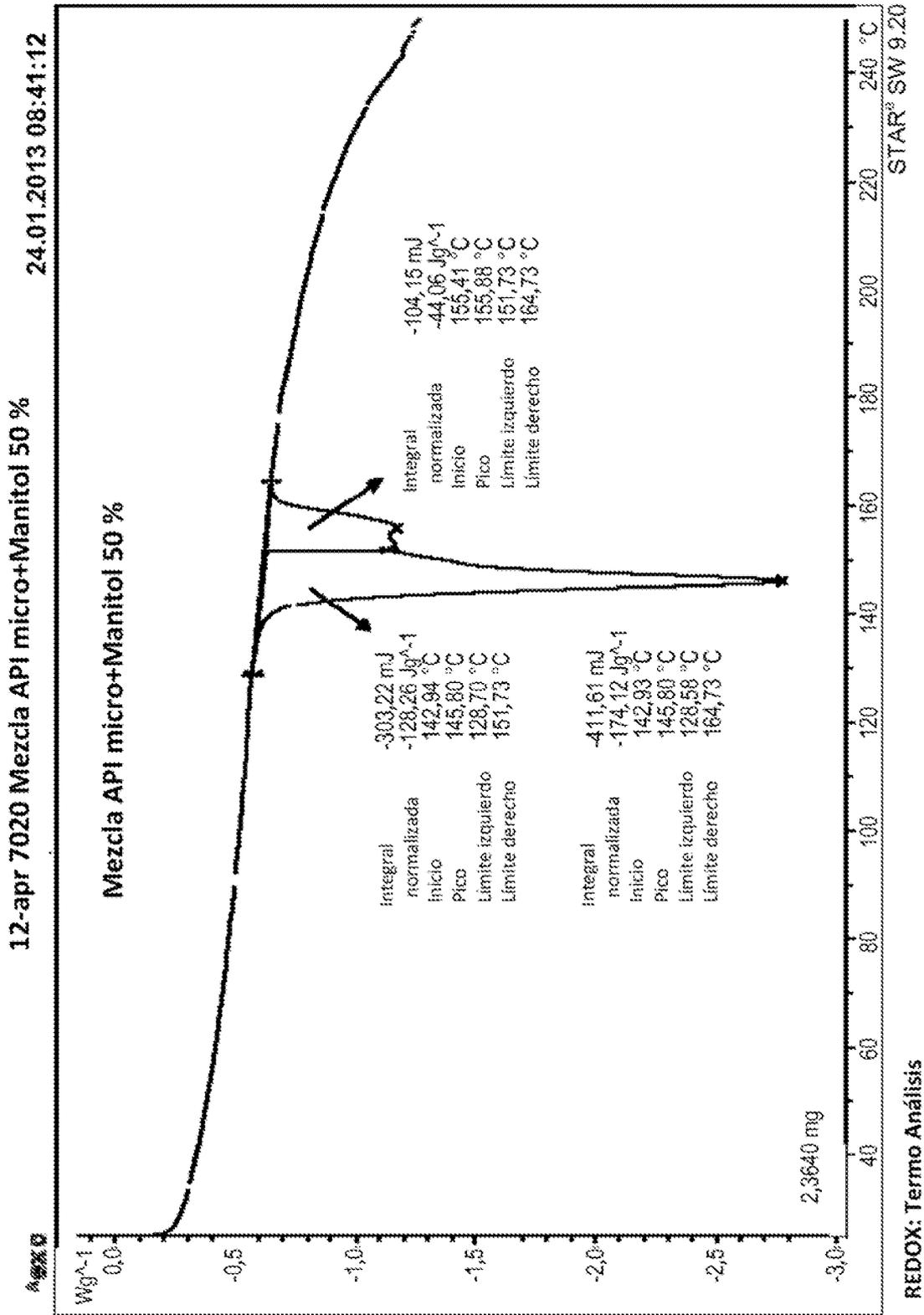


FIGURA 59

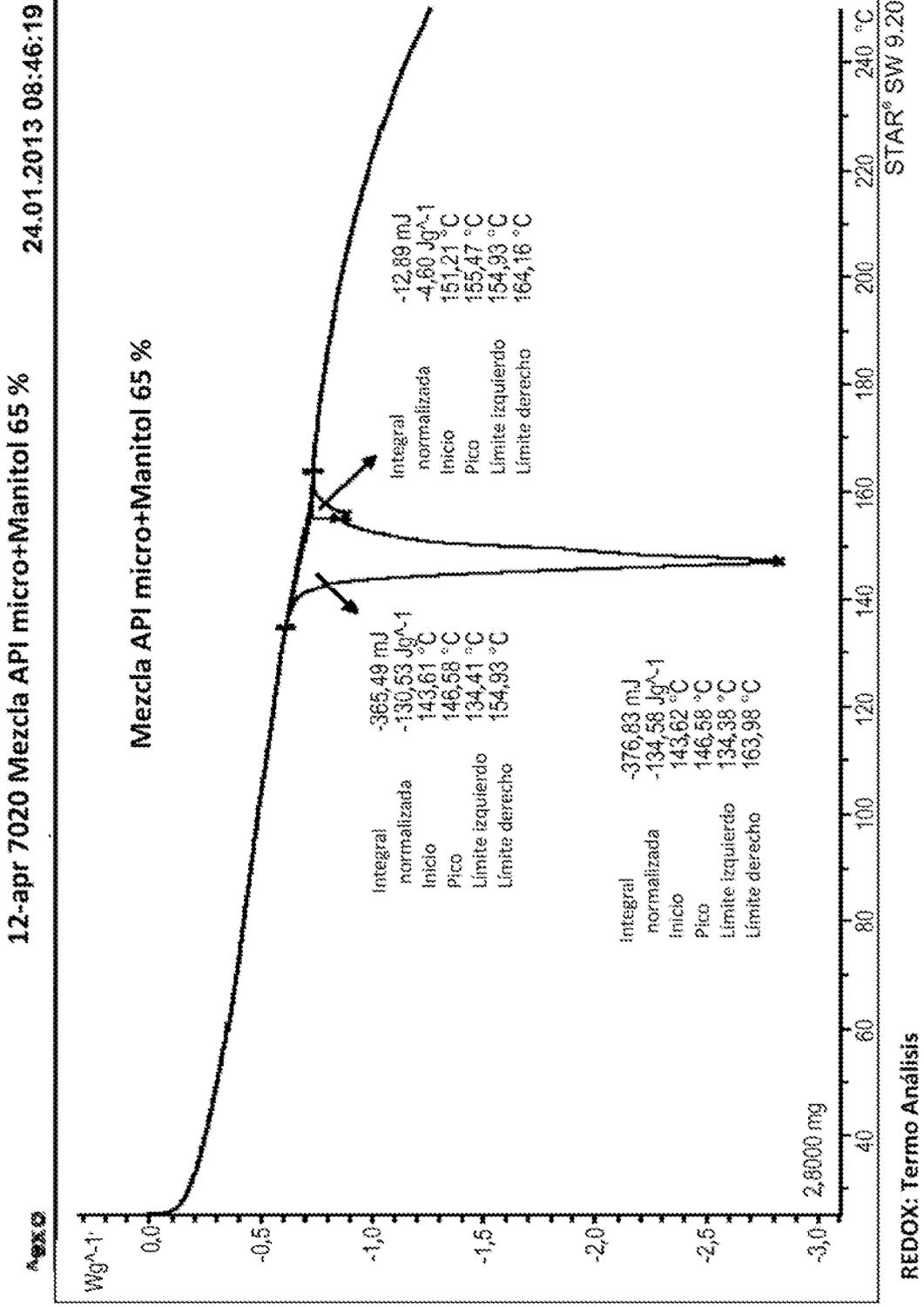


FIGURA 60

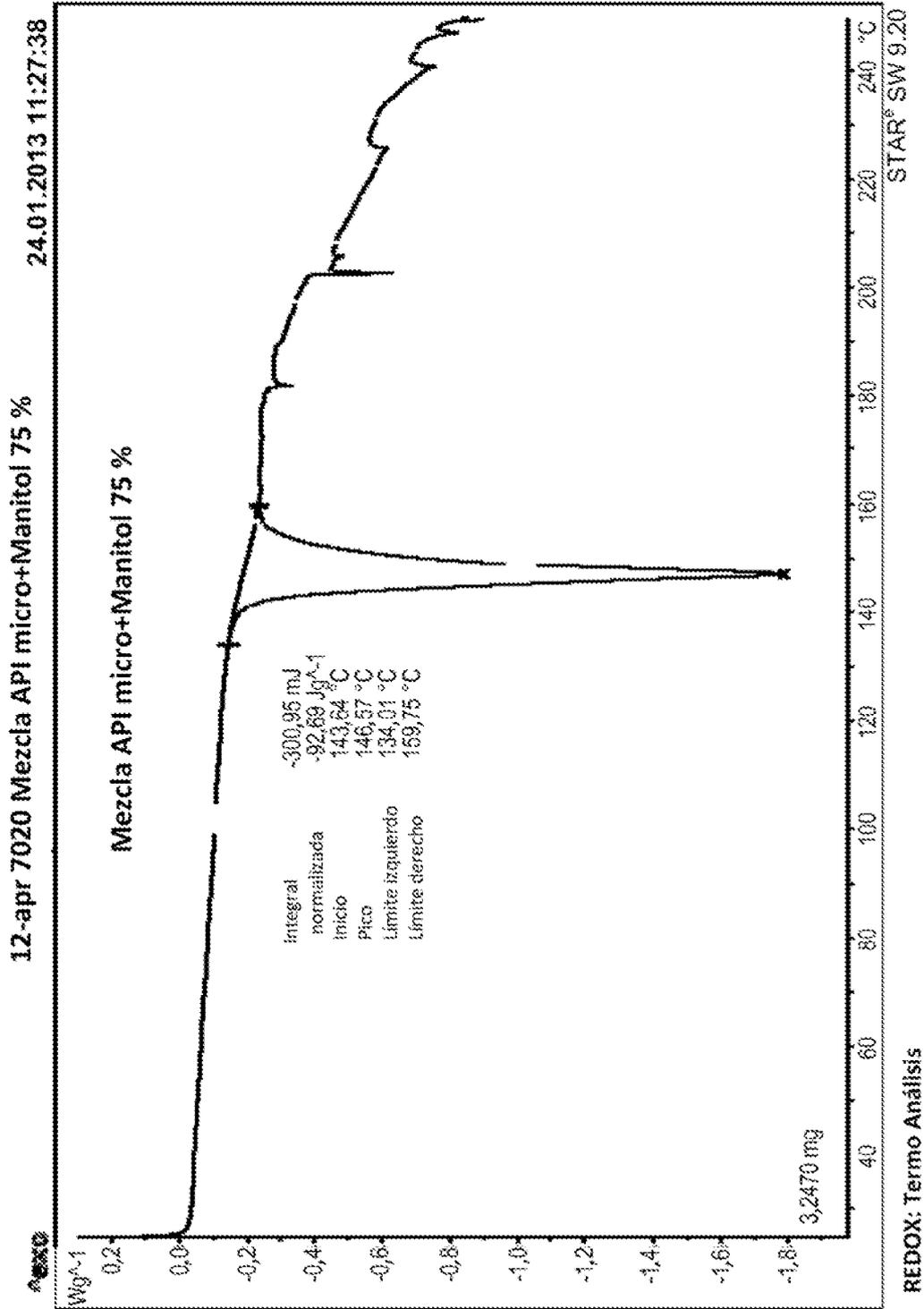


FIGURA 61

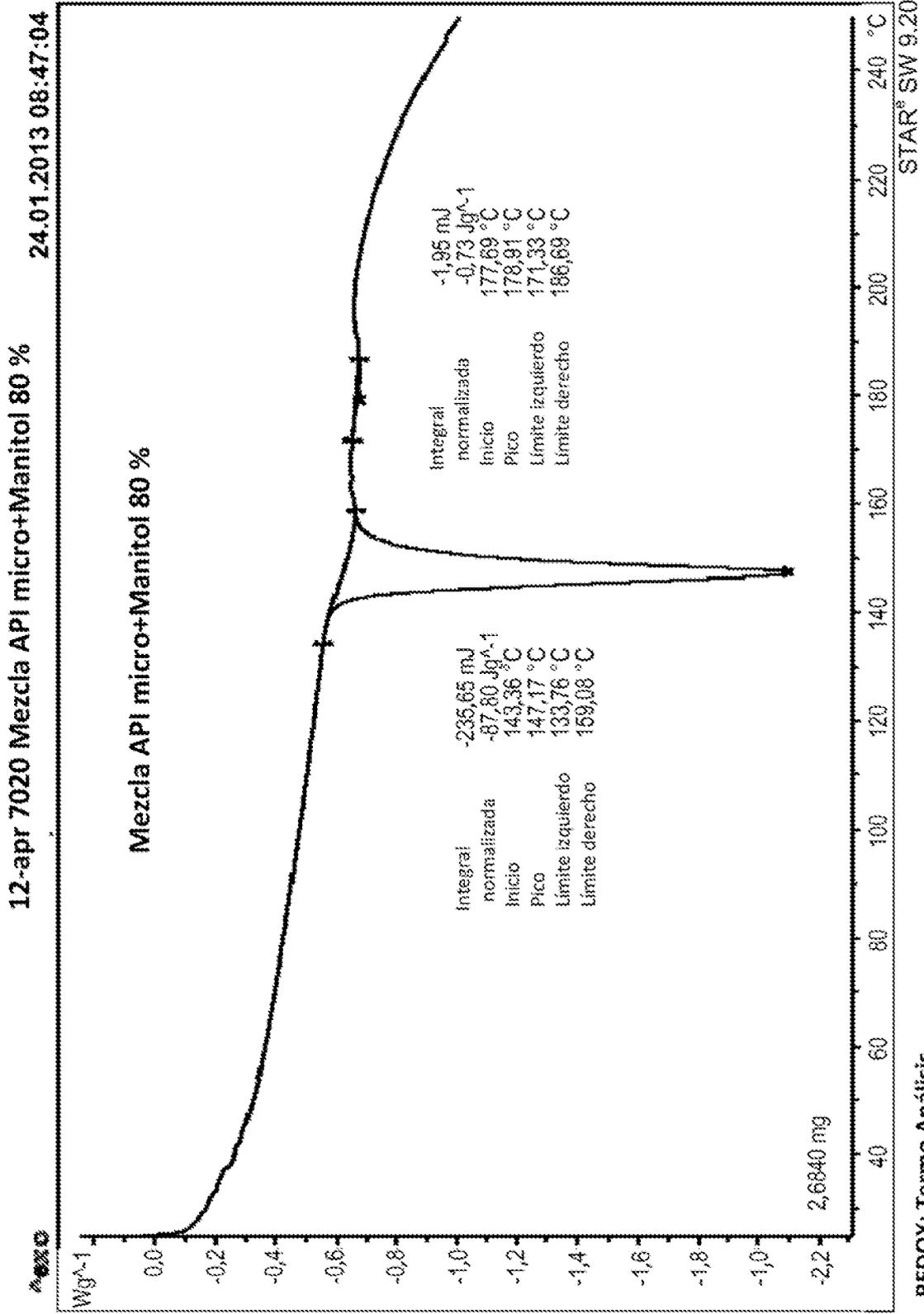


FIGURA 62

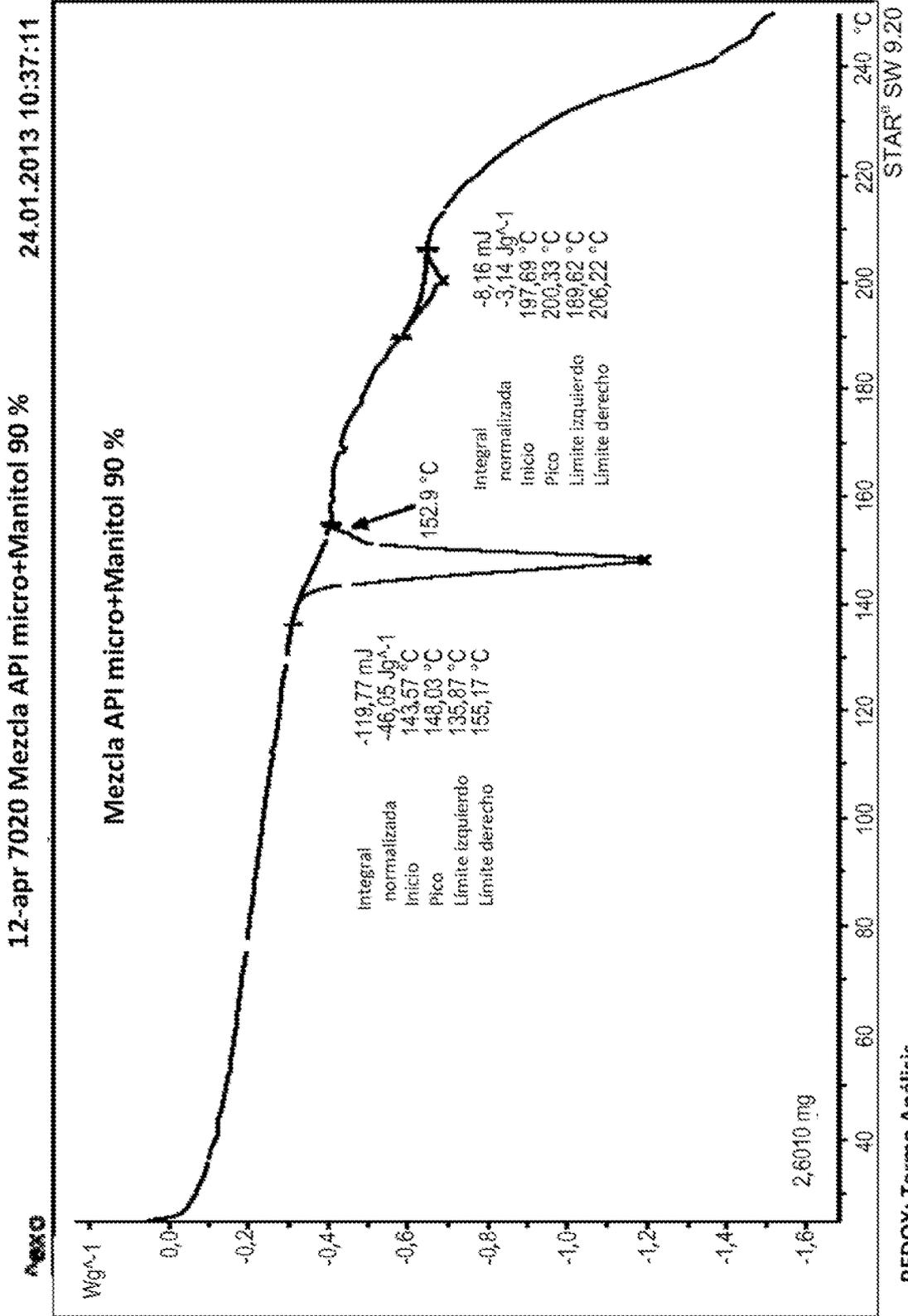


FIGURA 63

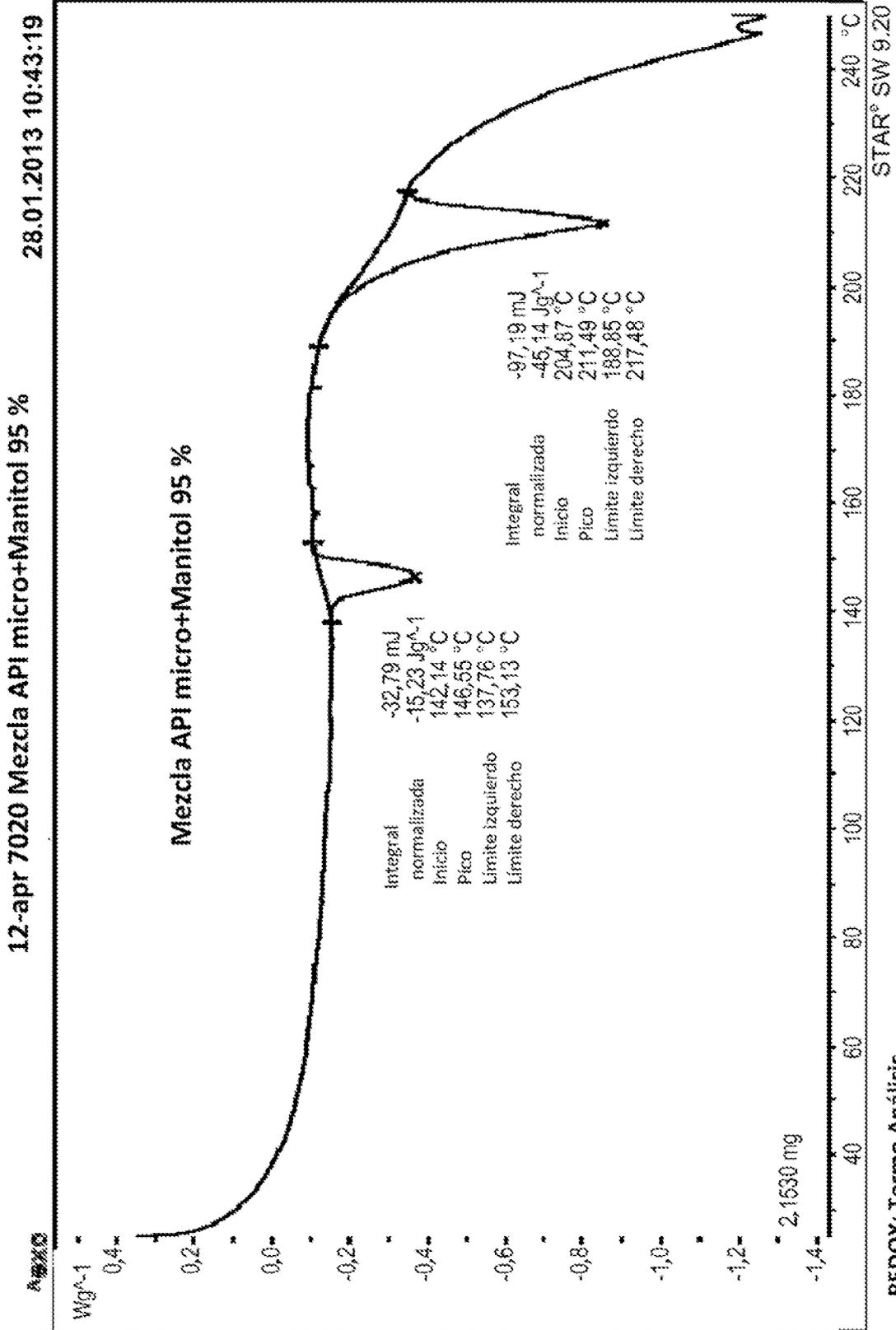


FIGURA 64

Diagrama de fases Ciclobenzaprina HCl - Manitol

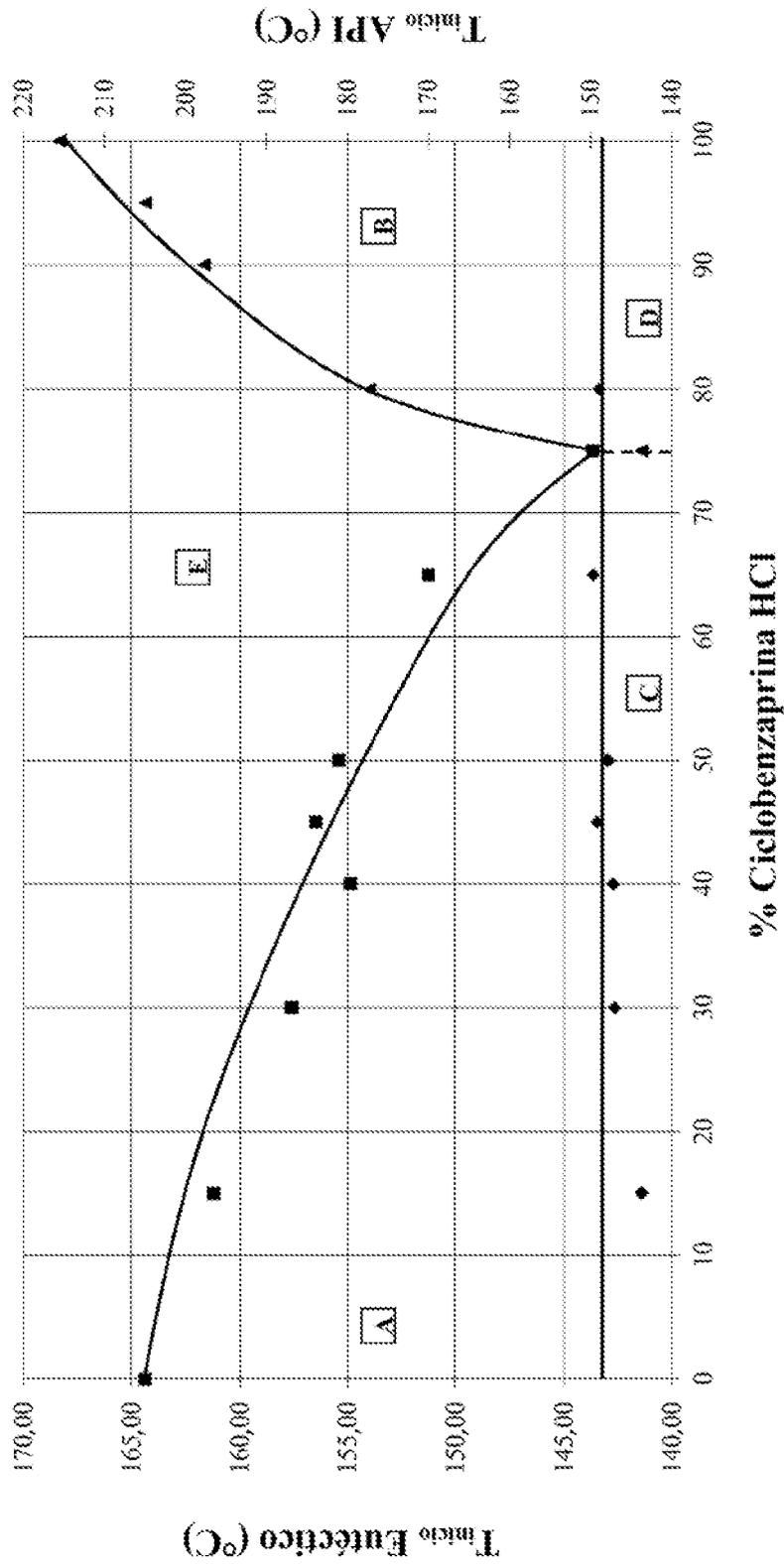


FIGURA 65

Diagrama de fases

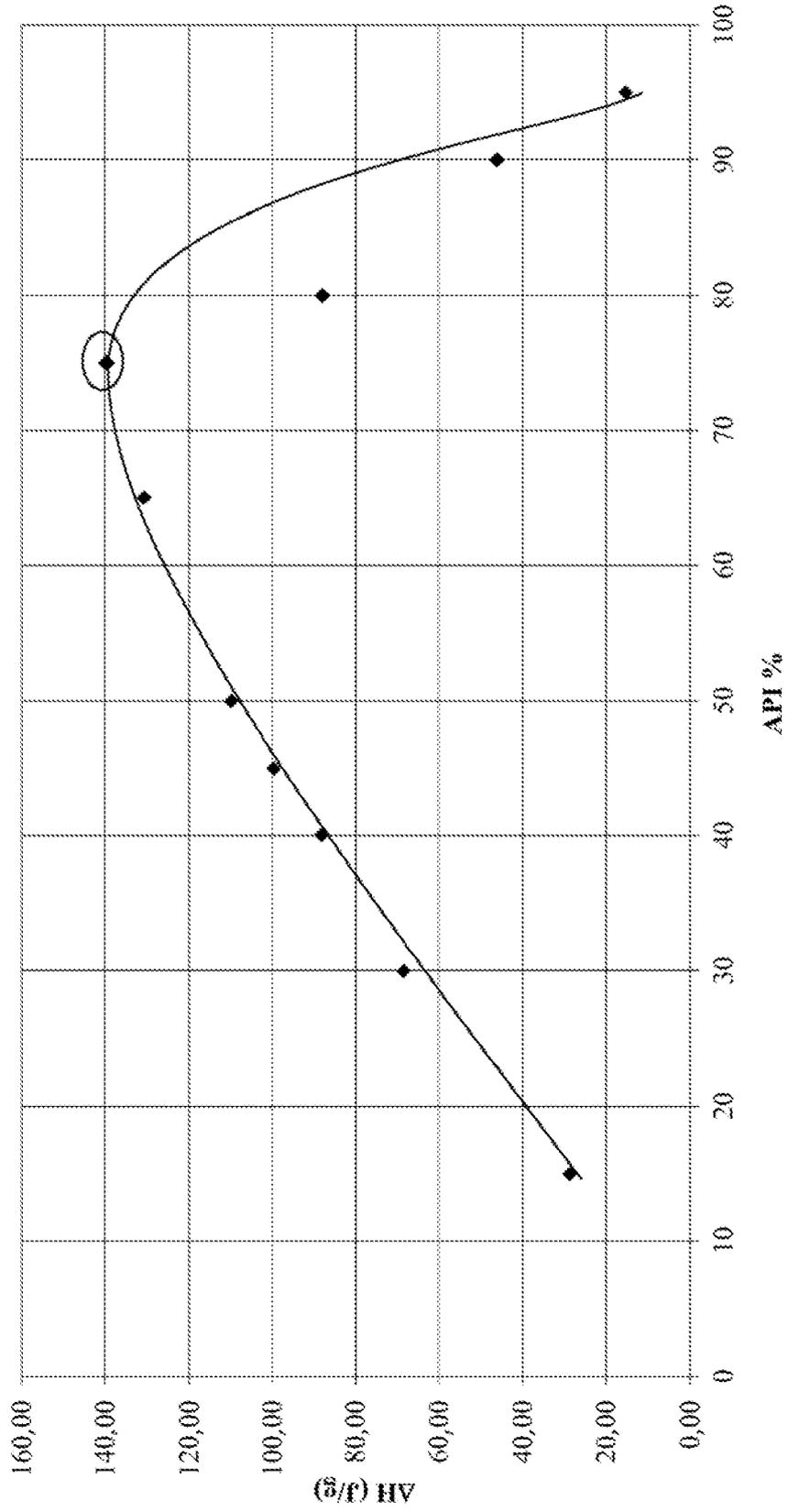
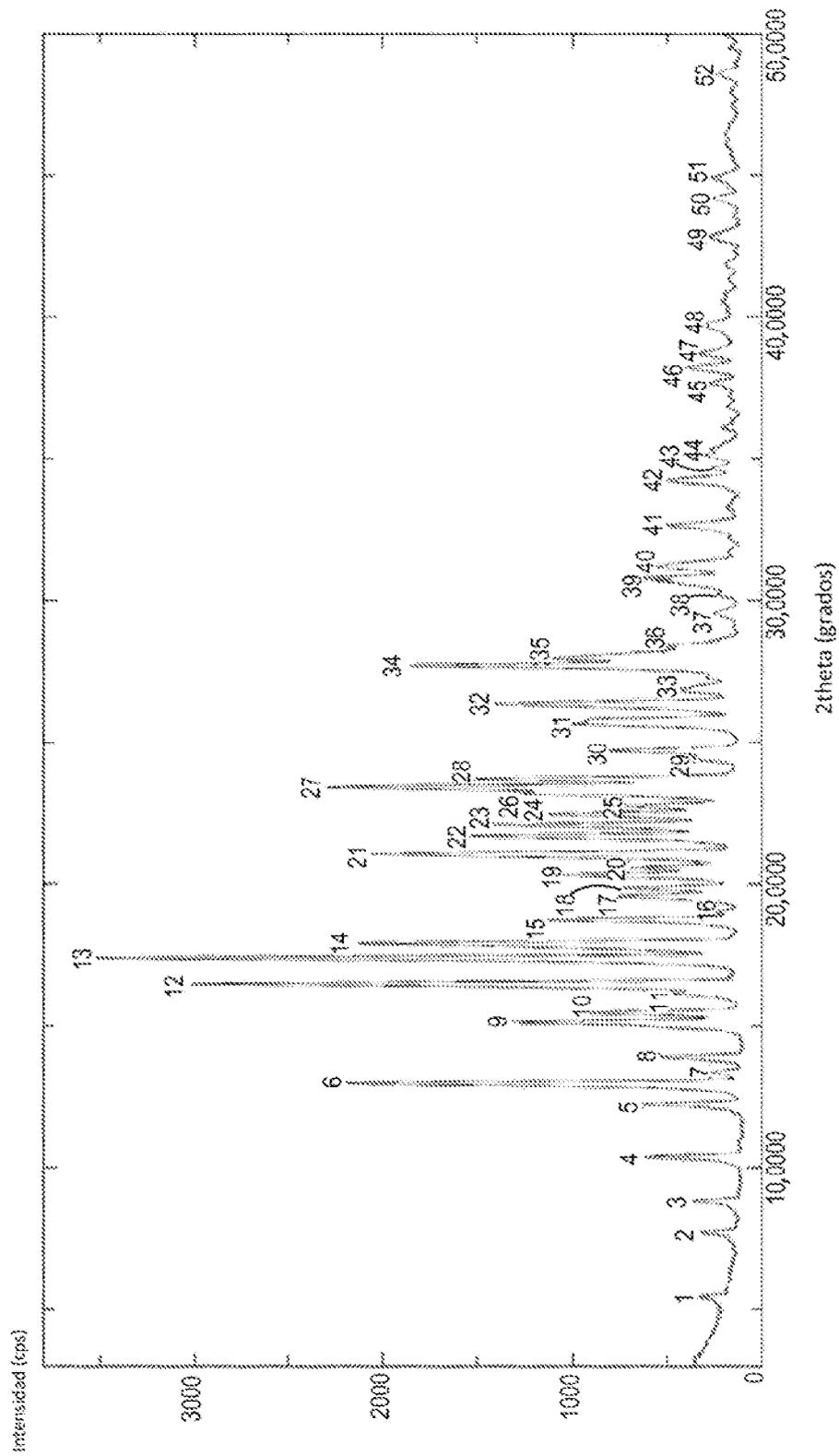


FIGURA 66

Búsqueda de Picos

Muestra	: Ciclobenzaprina	HCl	Archivo	: Ciclobenzaprina	Fecha H	: 24-enero-13 13:02:20	Operador	: Redox
Comentario	: FT 0,02 grados-1,0	S	Misma	: Ciclobenzaprina	Micro HCl			: 100.00 cps
Método	: 2 ^{da} diferencial		Ancho típico	: 0,100 grados	Altura mínima			



06-febrero-2013 12:25:16 Página-1

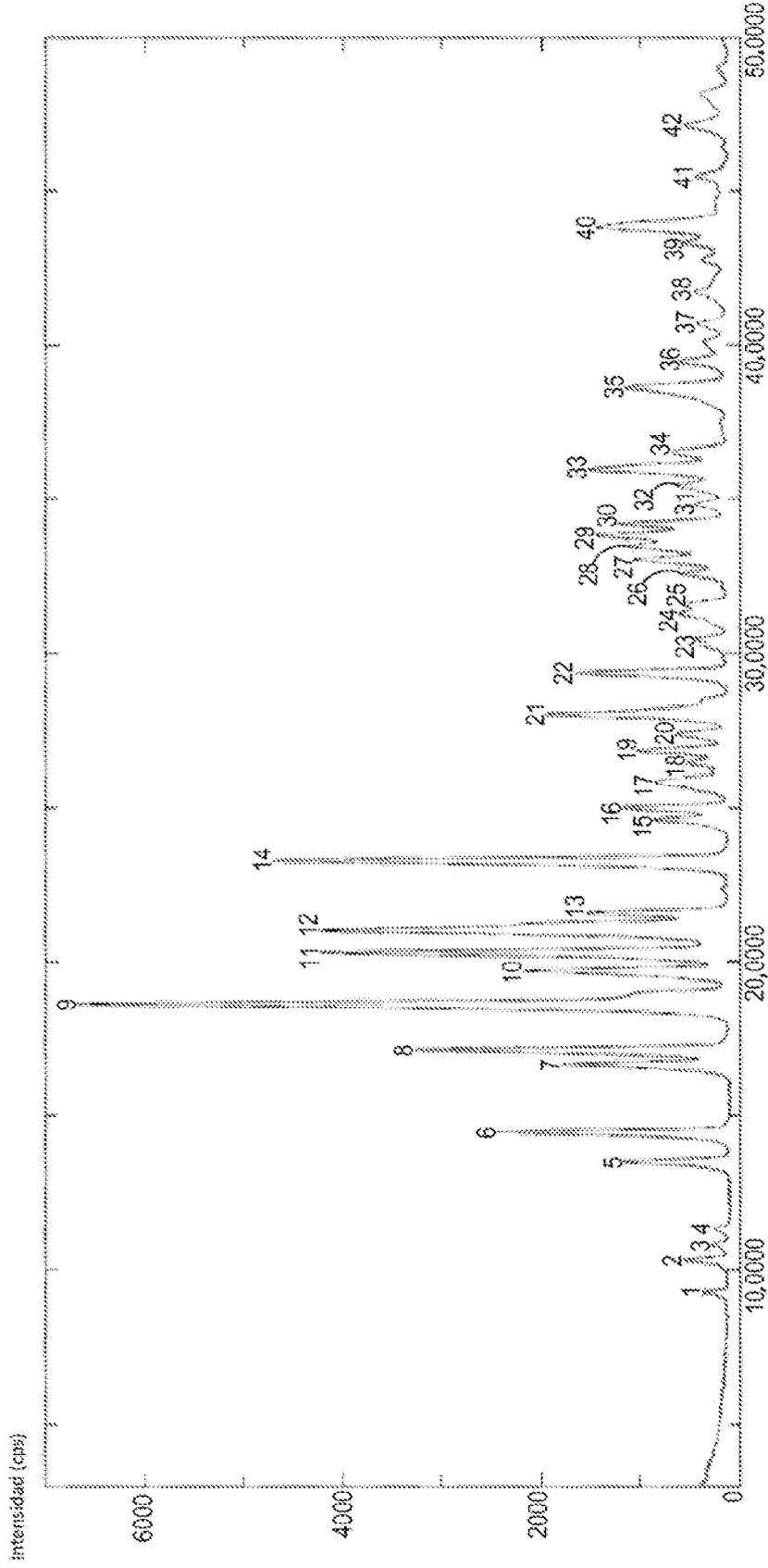
FIGURA 67

Búsqueda de picos													
Muestra :	Ciclobenzopirina	Archivo HCl :	Ciclobenzopirina	Fecha H:	24 de enero de 2013	13:02:20	Operador: Redox						
Comentario :	FT 0,02 grados-1,0	Miemo :	Ciclobenzopirina	Miemo HCl:									
Método :	2 ^{da} diferencial	Ancho típico :	0,100 grados	Alura mínima :	100,00 cps								
Pico Núm.	2theta	Ancho flexible	valor d	Intensidad	Íto	Pico Núm.	2theta	Ancho flexible	valor d	Intensidad	Íto		
1	5,440	0,141	16,2318	331	19	31	25,640	0,141	3,4715	977	26		
2	7,720	0,141	11,4423	318	19	32	26,360	0,235	3,3783	1411	41		
3	8,820	0,141	10,0175	363	11	33	26,820	0,165	3,3214	423	13		
4	10,400	0,165	8,4989	613	18	34	27,700	0,165	3,2176	1850	53		
5	12,260	0,165	7,2134	617	18	35	27,960	0,141	3,1885	1106	32		
6	12,980	0,141	6,8146	2185	63	36	28,400	0,141	3,1401	500	15		
7	13,360	0,165	6,6219	262	8	37	29,540	0,212	3,0214	246	6		
8	13,920	0,165	6,3567	532	16	38	30,600	0,116	2,9191	451	13		
9	15,140	0,141	5,6471	1306	38	39	30,780	0,165	2,9025	615	18		
10	15,480	0,165	5,7194	898	26	40	31,140	0,165	2,8597	526	16		
11	16,120	0,118	5,4936	469	14	41	32,640	0,186	2,7412	486	14		
12	16,500	0,165	5,3681	3015	66	42	34,220	0,259	2,6182	493	14		
13	17,400	0,165	5,0924	3523	100	43	34,660	0,186	2,5859	263	6		
14	17,920	0,141	4,9456	2138	61	44	35,080	0,259	2,5559	291	9		
15	18,760	0,165	4,7262	1128	33	45	37,680	0,186	2,3853	276	8		
16	19,020	0,118	4,6622	237	7	46	38,220	0,259	2,3528	390	12		
17	19,560	0,188	4,5347	758	22	47	38,720	0,259	2,3236	325	10		
18	19,860	0,165	4,4668	728	21	48	39,780	0,165	2,2641	282	9		
19	20,320	0,165	4,3667	1063	31	49	42,780	0,212	2,1120	267	8		
20	20,580	0,165	4,3121	693	20	50	44,160	0,186	2,0492	251	6		
21	21,060	0,188	4,2149	2070	59	51	44,900	0,116	2,0771	265	6		
22	21,680	0,188	4,0956	1530	44	52	48,540	0,165	1,8740	230	7		
23	22,080	0,165	4,0225	1414	41								
24	22,460	0,212	3,9553	1139	33								
25	22,760	0,165	3,9036	735	21								
26	23,180	0,141	3,8340	1242	36								
27	23,400	0,165	3,7985	2304	66								
28	23,720	0,165	3,7479	1516	44								
29	24,440	0,188	3,6391	338	11								
30	24,720	0,165	3,5985	809	23								

FIGURA 68

Búsqueda de Picos

Muestra	: Manitol	HCl	Fecha	: 24-enero-13 12:00:25	Operador:	Redox
Comentario	: FT 0.02 grados-1.0	\$	Micro HCl		:	300,00 cps
Método	: 3 ^{er} diferencial		Altura mínima			
Archivo	: ManitoLraw					
Memo	: Manitol					
Ancho típico	: 0,100 grados					



06-febrero-2013 12:26:19 Página 1

FIGURA 69

Búsqueda de picos																	
Muestra :	Mantol	Archivo HCI :	Mantol.raw	Fecha H:	24 de enero de 2013	13:00:25	Operador:	Rodax									
Comentario :	FT 0.02 grados-1.0	Memo :	Mantol	Moto HCI:													
Método :	3 ^{er} diferencial	Archo típico :	0.100 grados	Altura mínima :	300.00 cps												
Pico Num.	Área	Ancho Resolvió	valor d	Intensidad	filo	Pico Num.	Área	Ancho Resolvió	valor d	Intensidad	filo	Pico Num.	Área	Ancho Resolvió	valor d	Intensidad	filo
1	9.260	*****	9.5425	322	5	31	34.880	*****	2.5701	415	7						
2	10.348	0.165	8.5481	54	9	32	35.429	0.213	2.5322	635	10						
3	10.800	*****	8.1850	282	5	33	35.960	0.329	2.4954	1541	24						
4	11.540	*****	7.7985	256	4	34	36.500	0.329	2.4507	700	11						
5	13.540	0.165	6.5342	1169	18	35	38.620	0.359	2.3204	1157	18						
6	14.500	0.165	6.1037	2439	37	36	39.460	0.213	2.2817	599	9						
7	16.680	0.165	5.3106	1812	28	37	40.680	*****	2.2161	435	7						
8	17.160	0.165	5.1631	3266	49	38	41.700	0.185	2.1642	476	8						
9	18.640	0.188	4.7563	6888	100	39	43.320	0.188	2.0869	557	9						
10	19.720	0.188	4.4982	2186	33	40	43.840	*****	2.0634	1437	22						
11	20.300	0.188	4.3710	4237	64	41	45.460	0.213	1.9935	458	7						
12	21.020	0.188	4.2729	4246	64	42	47.100	0.259	1.9279	560	9						
13	21.580	0.168	4.1145	1551	24	43											
14	32.280	0.188	3.8178	4200	71	44											
15	24.620	0.165	3.6129	676	14	45											
16	25.020	0.188	3.5561	1183	18	46											
17	25.920	0.305	3.4477	856	13	47											
18	26.480	0.188	3.3632	526	9	48											
19	26.880	0.188	3.3141	1024	16	49											
20	27.400	0.235	3.2524	657	10	50											
21	28.020	0.188	3.1818	1976	30	51											
22	29.380	0.168	3.0375	1669	25	52											
23	30.400	*****	2.9379	389	6												
24	31.260	0.188	2.8590	611	10												
25	31.620	0.212	2.8273	542	9												
26	32.580	0.188	2.7461	595	9												
27	33.060	0.168	2.7089	1075	17												
28	33.480	0.188	2.6743	1100	17												
29	33.820	0.212	2.6482	1467	22												
30	34.200	0.188	2.6196	1231	19												

6 de febrero de 2013 12:16:19 pagina 2

FIGURA 70

(Difractograma de Rayos X)

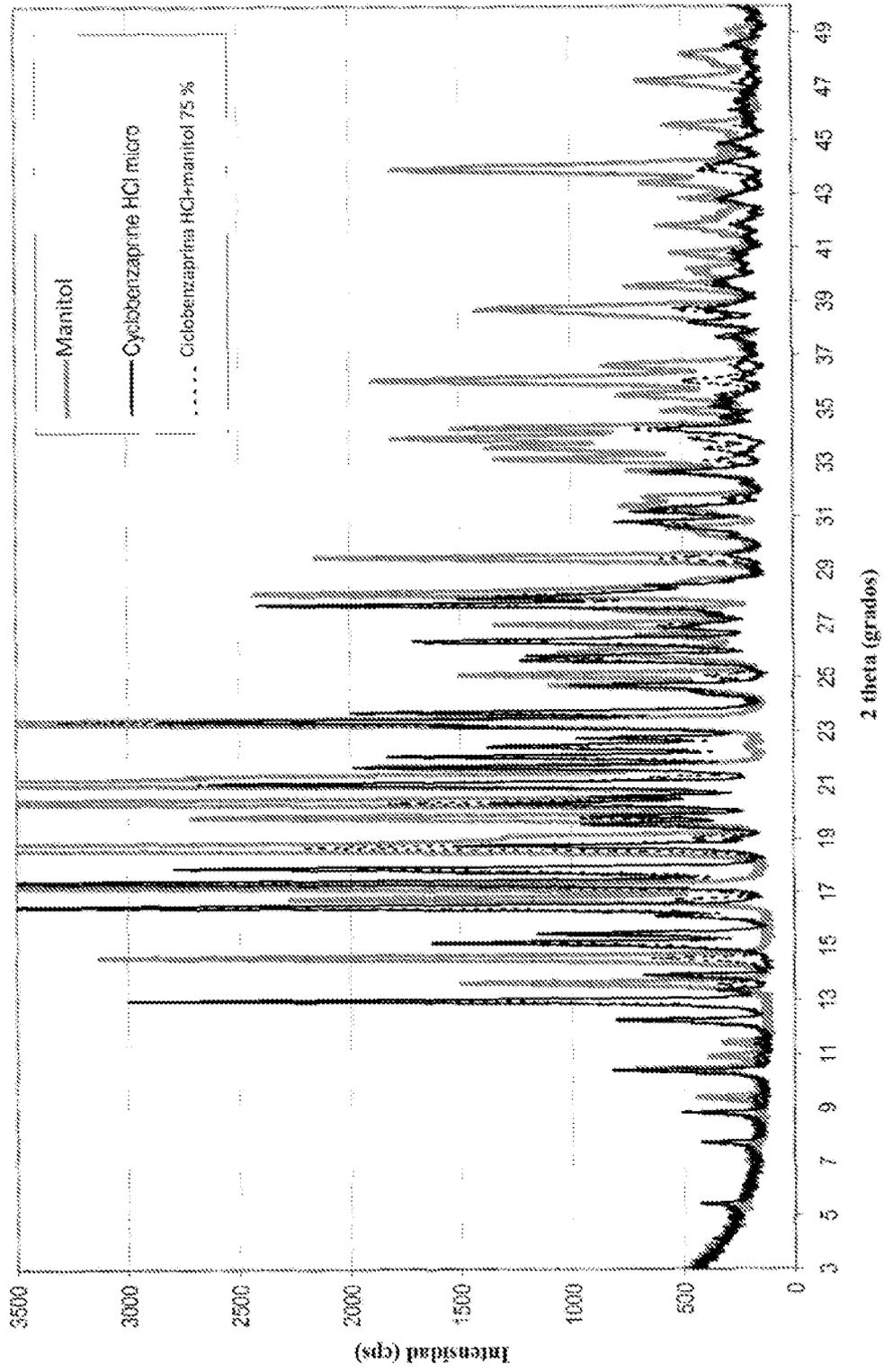


FIGURA 71

(Difractograma de Rayos X)

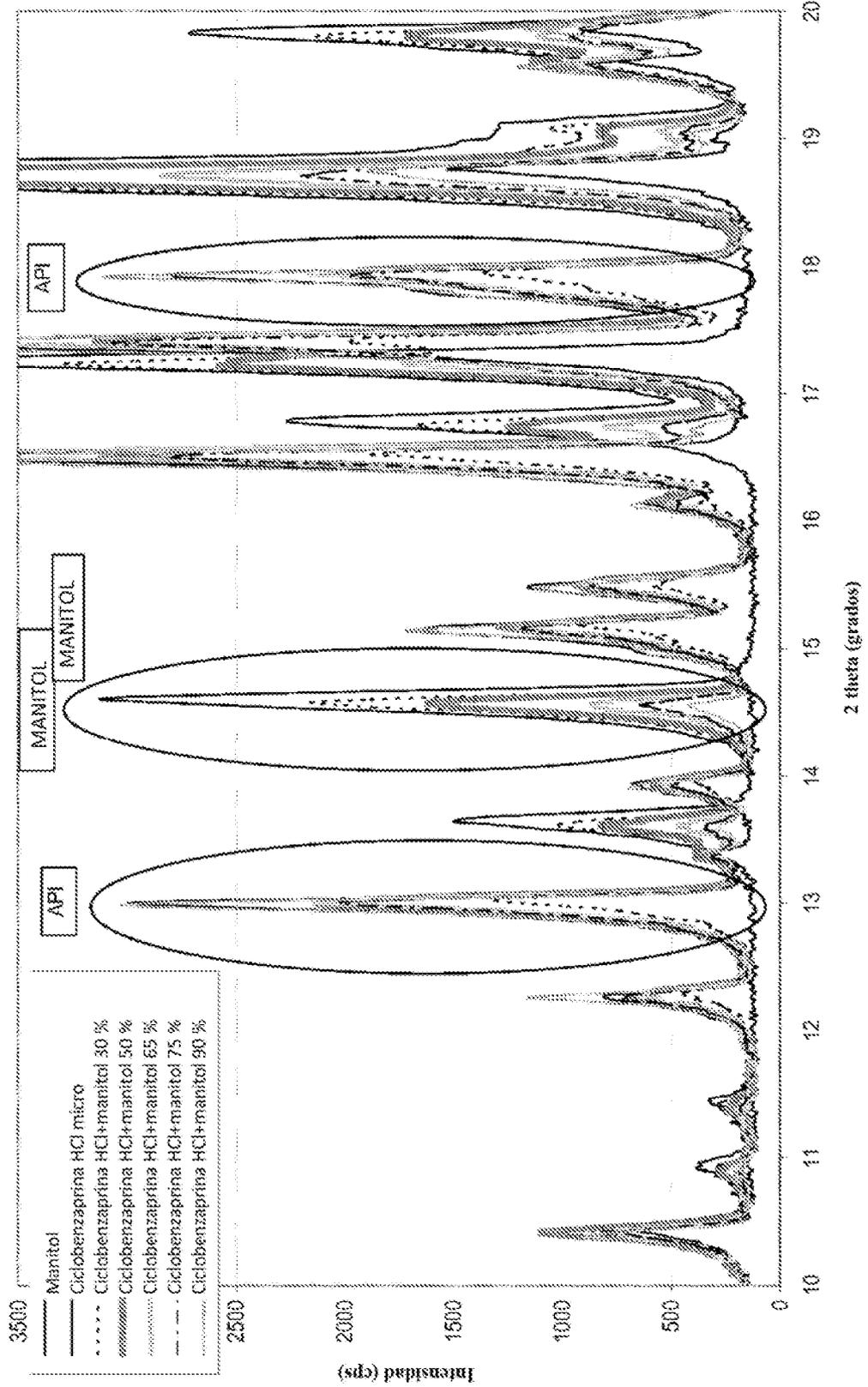


FIGURA 72

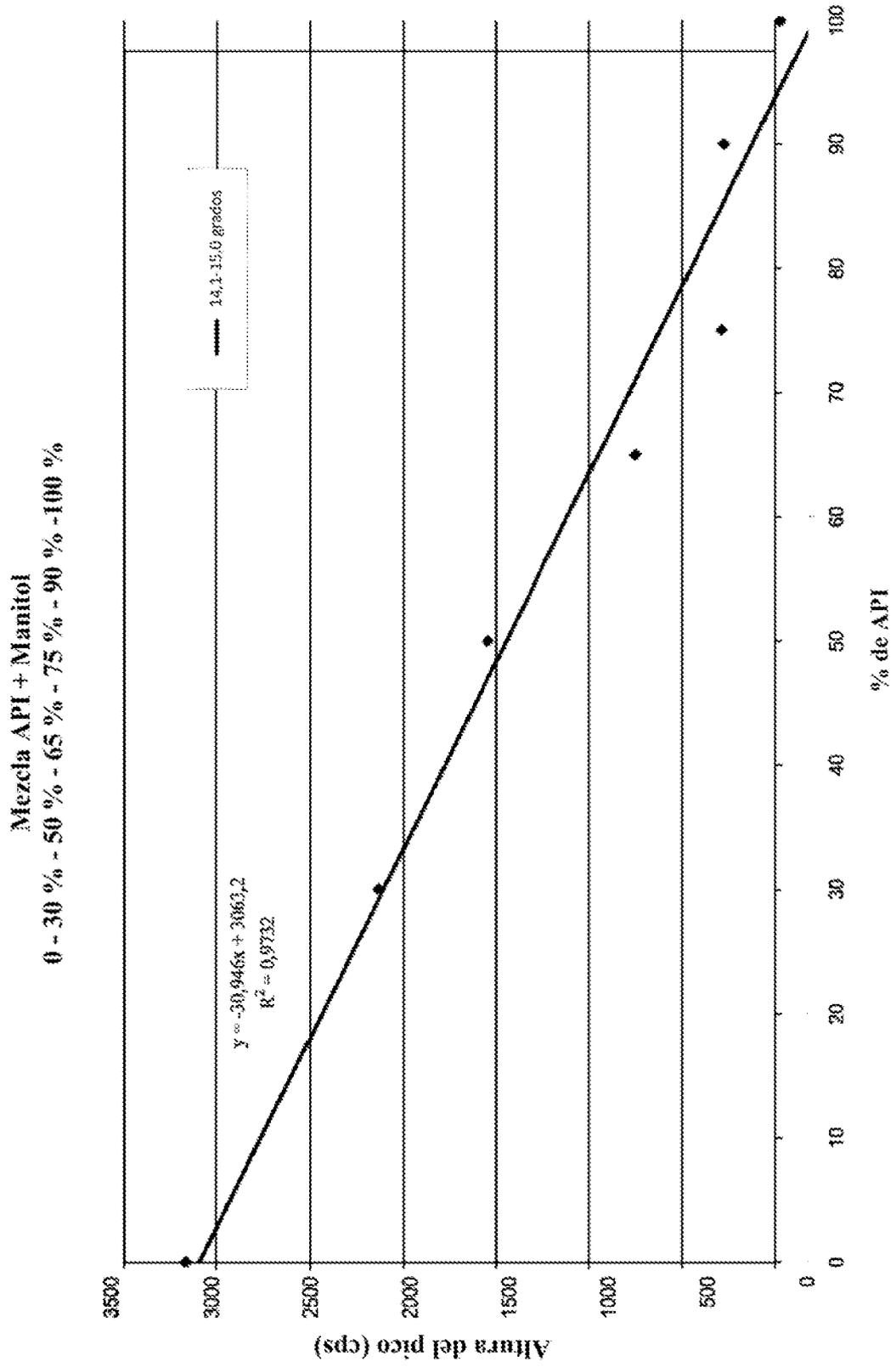


FIGURA 73

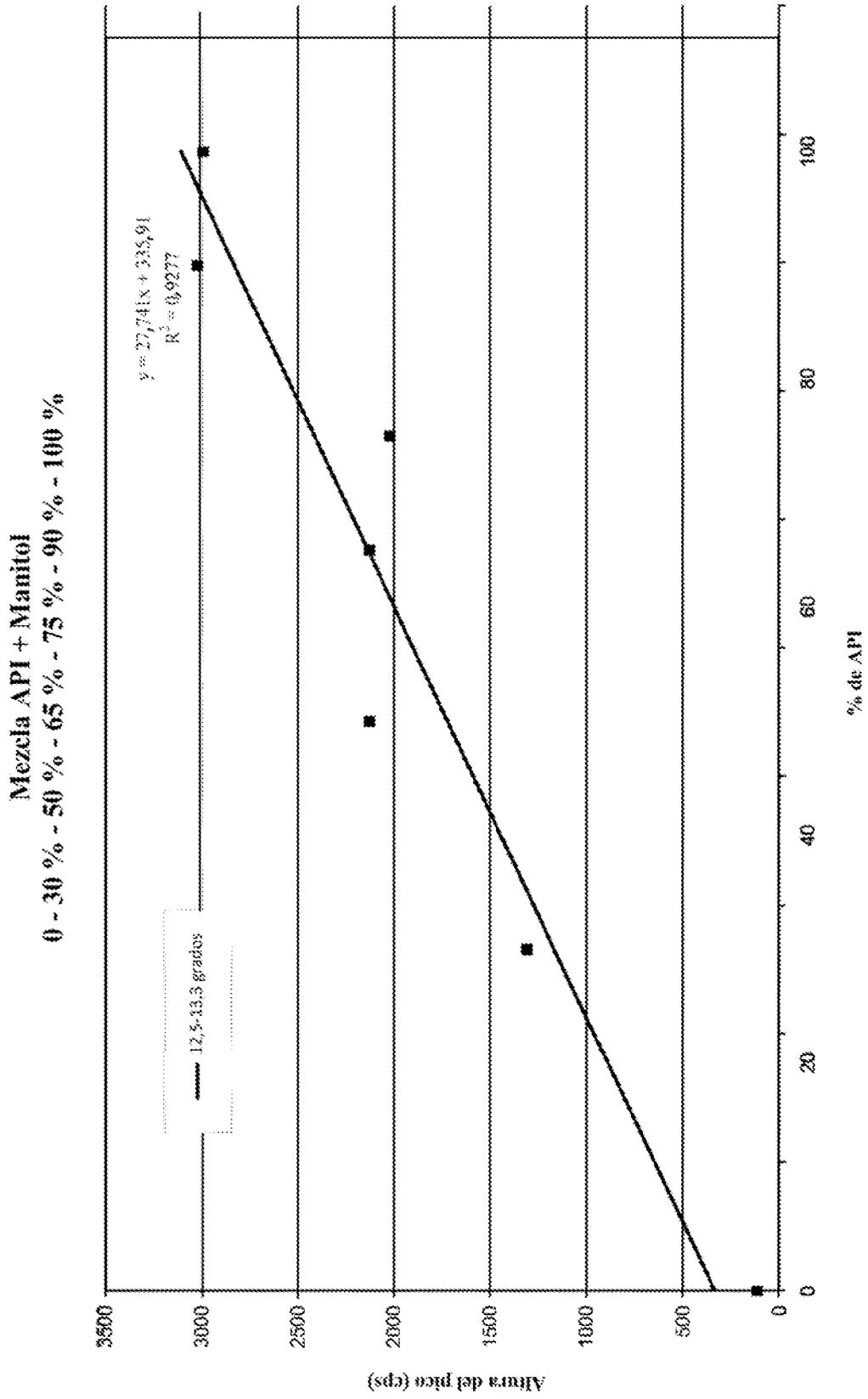


FIGURA 74

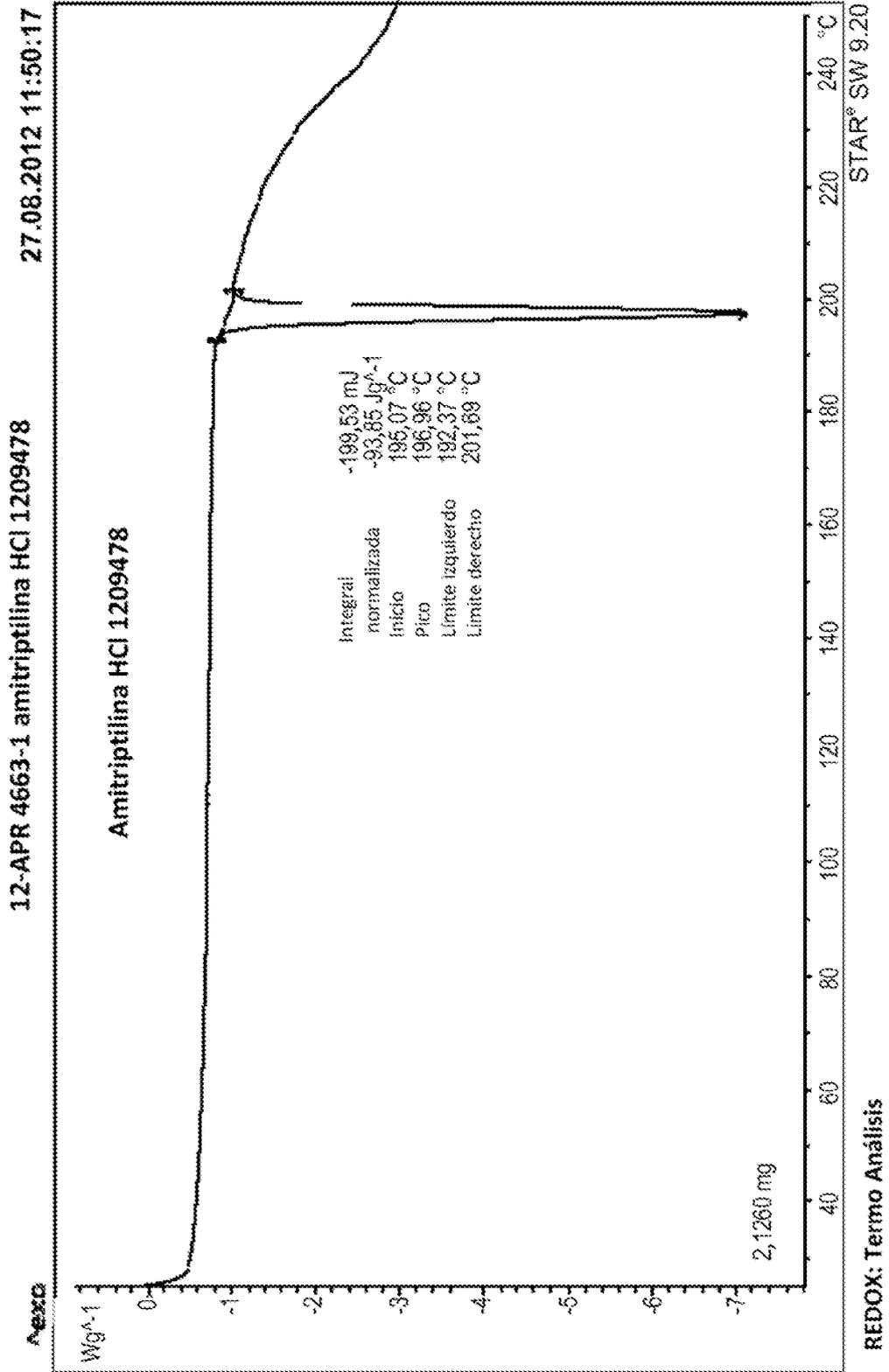


FIGURA 75

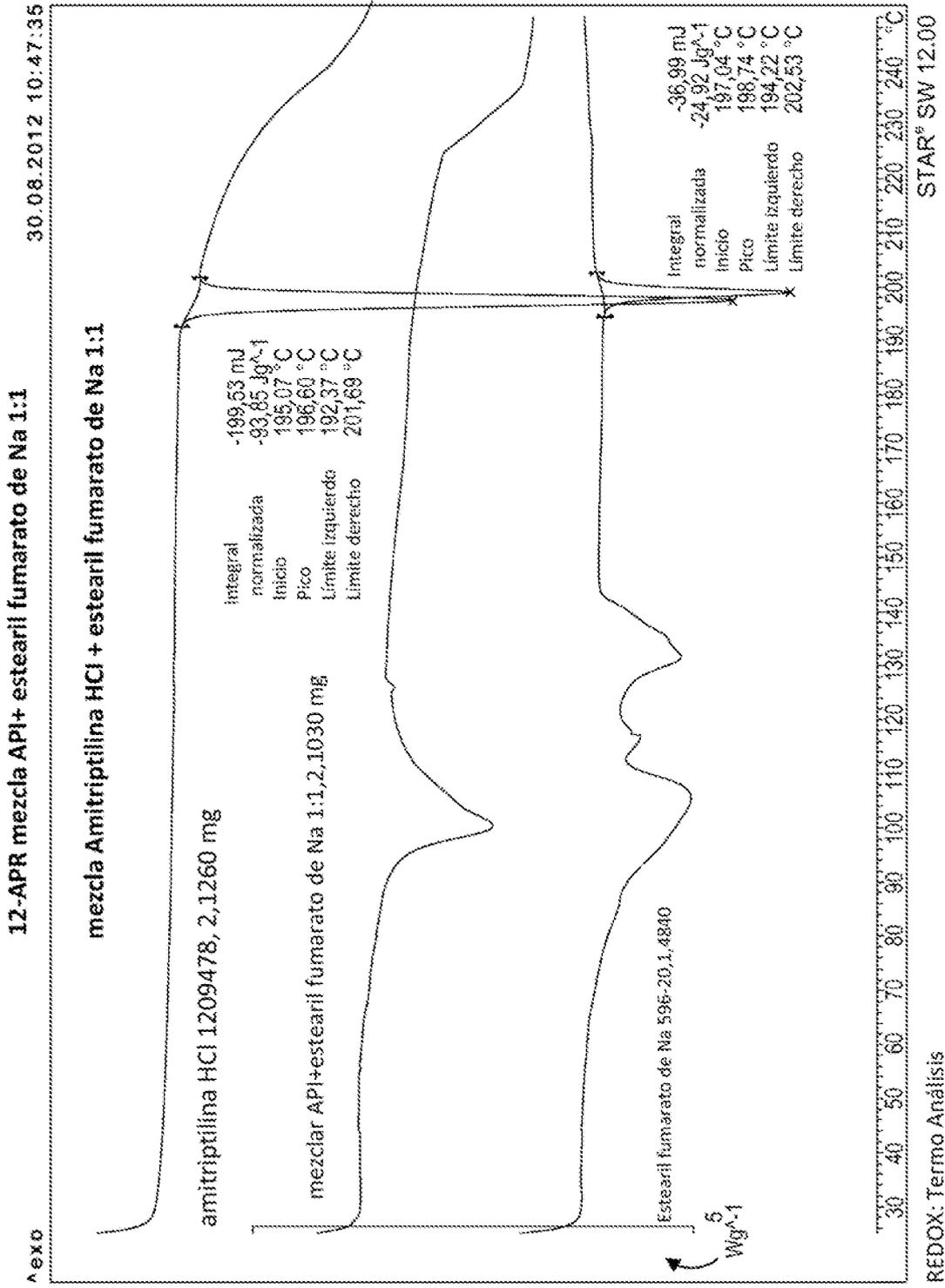


FIGURA 76

REDOX: Termo Analisis

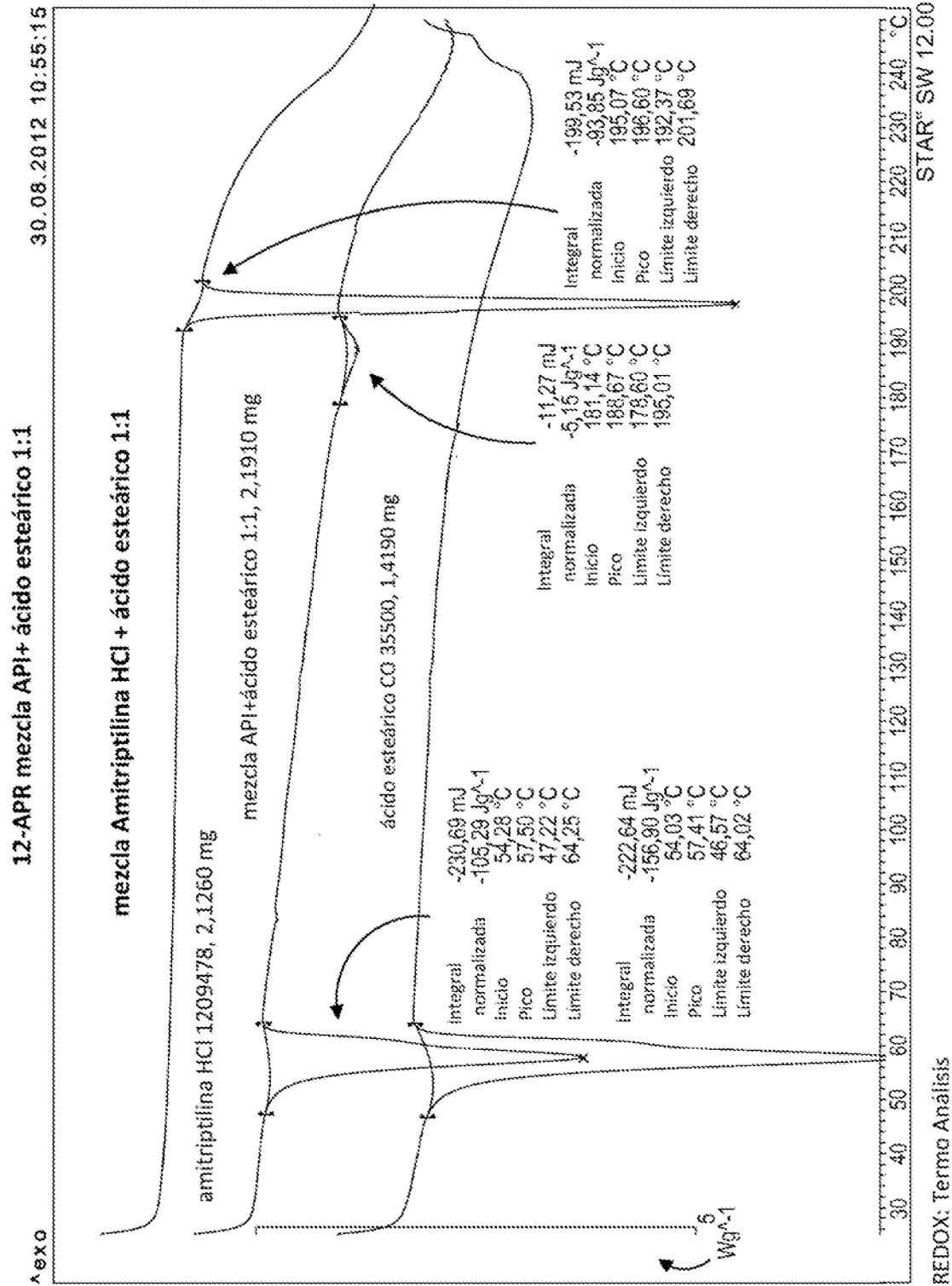


FIGURA 77

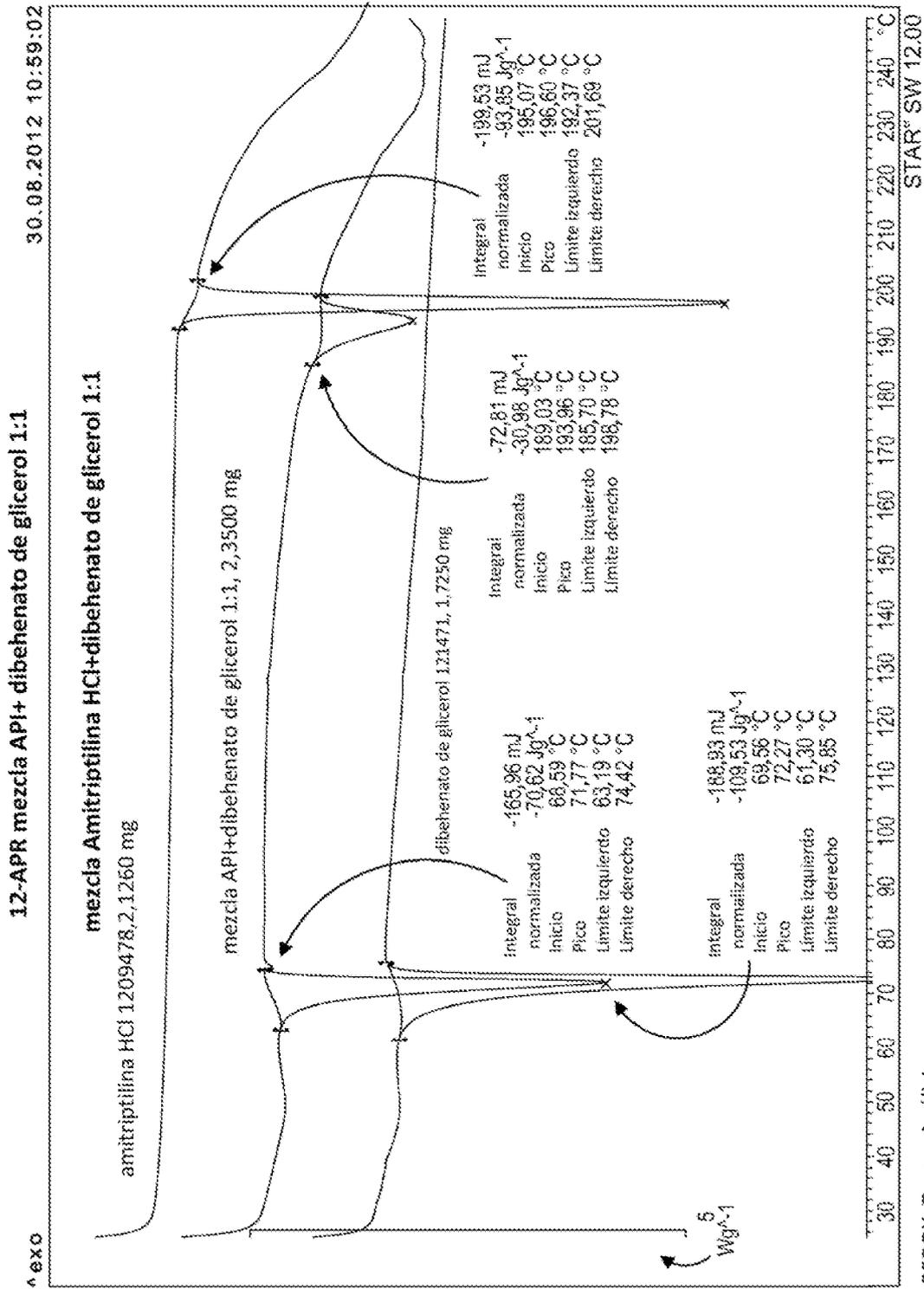
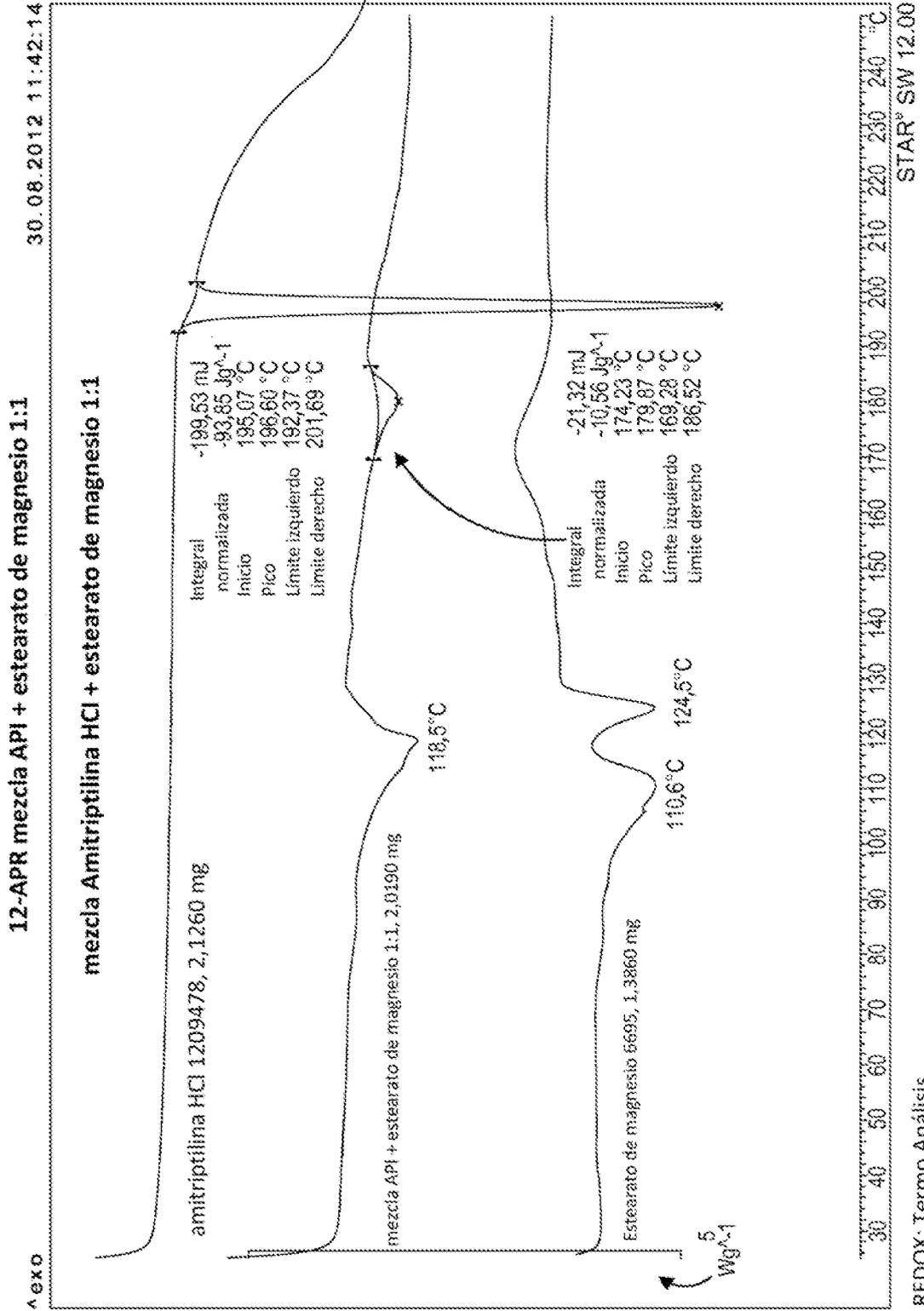


FIGURA 78



REDOX: Termo Analisis

FIGURA 79

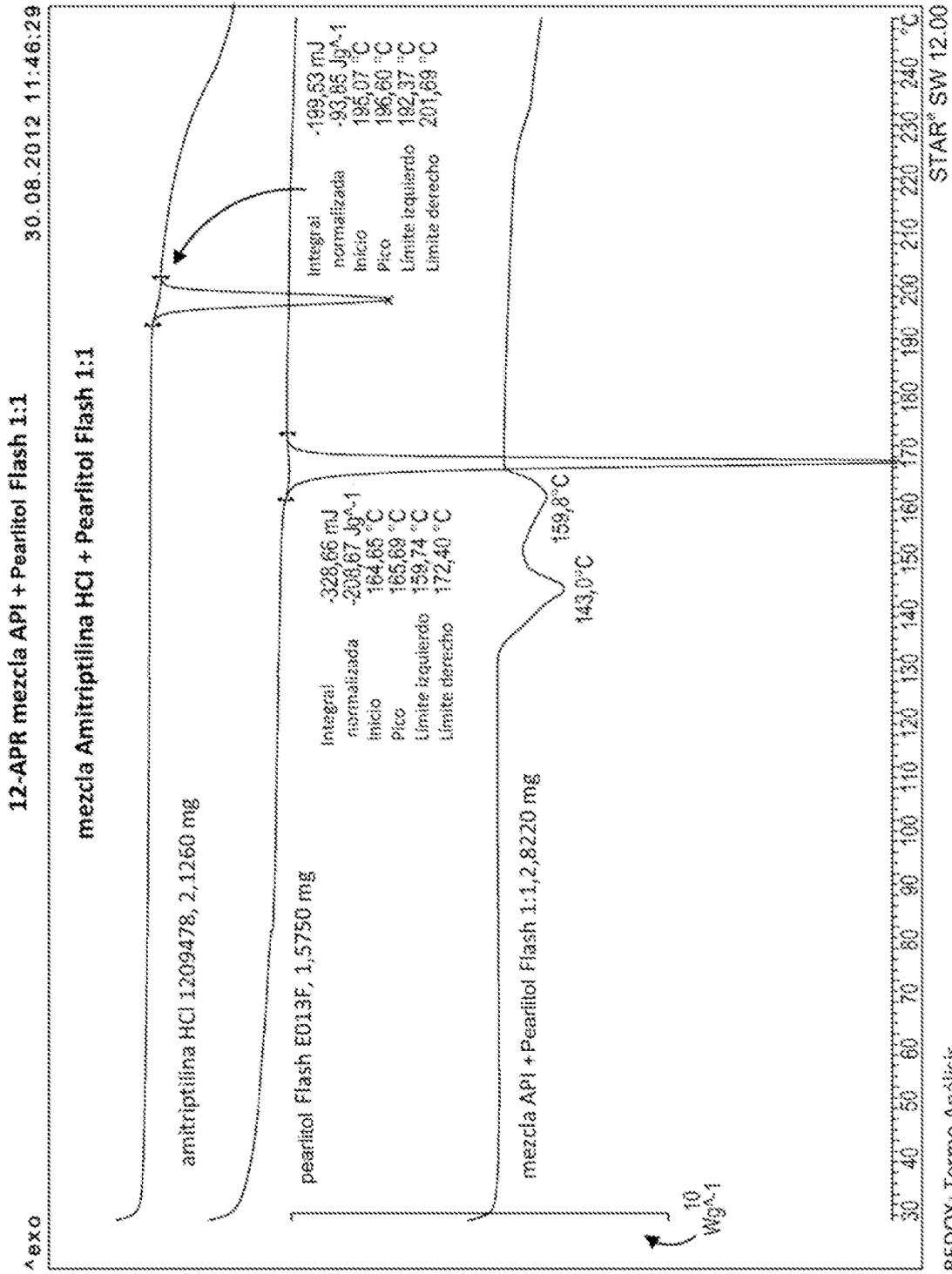


FIGURA 80

REDOX: Termo Analisis

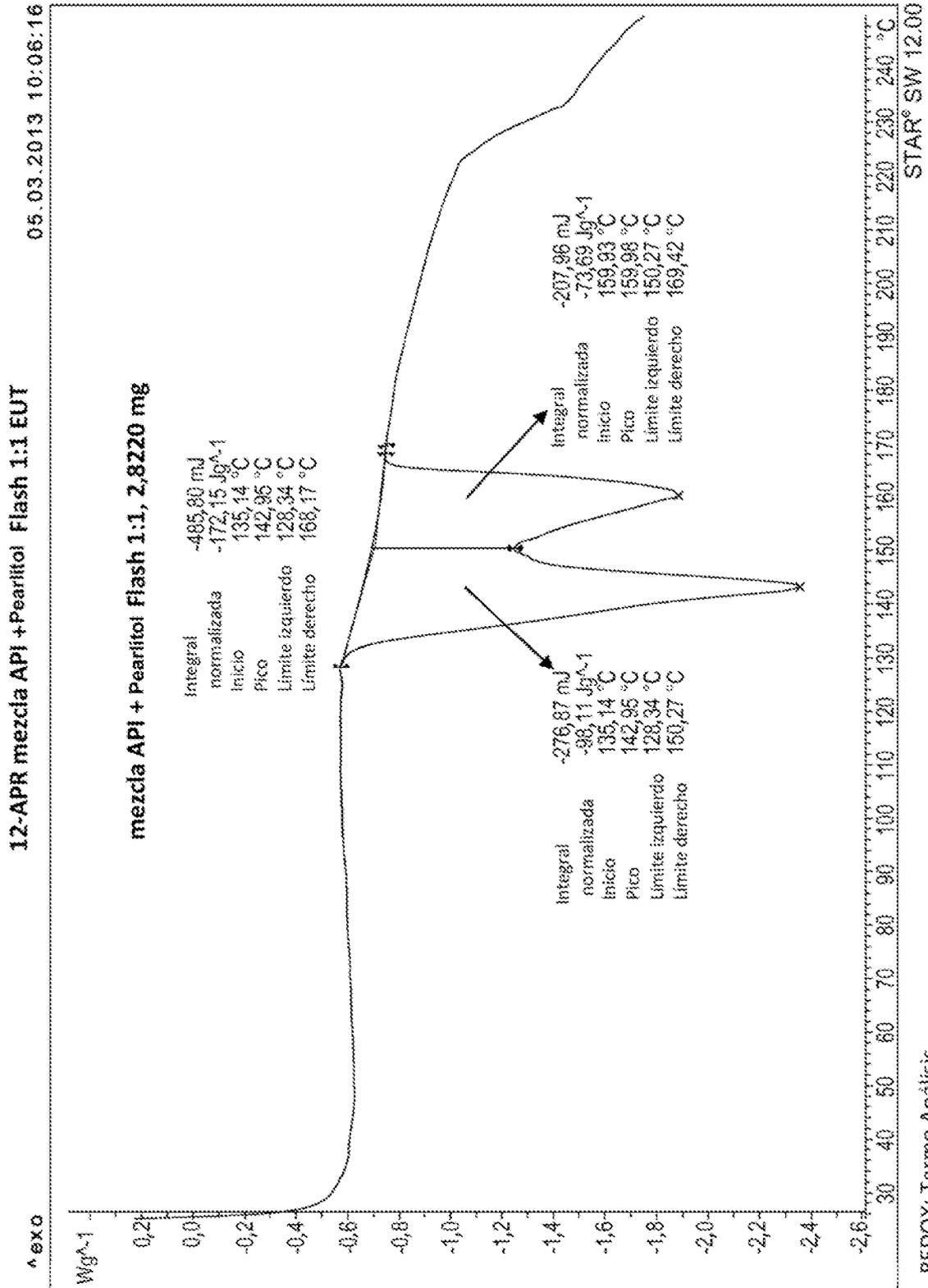


FIGURA 81

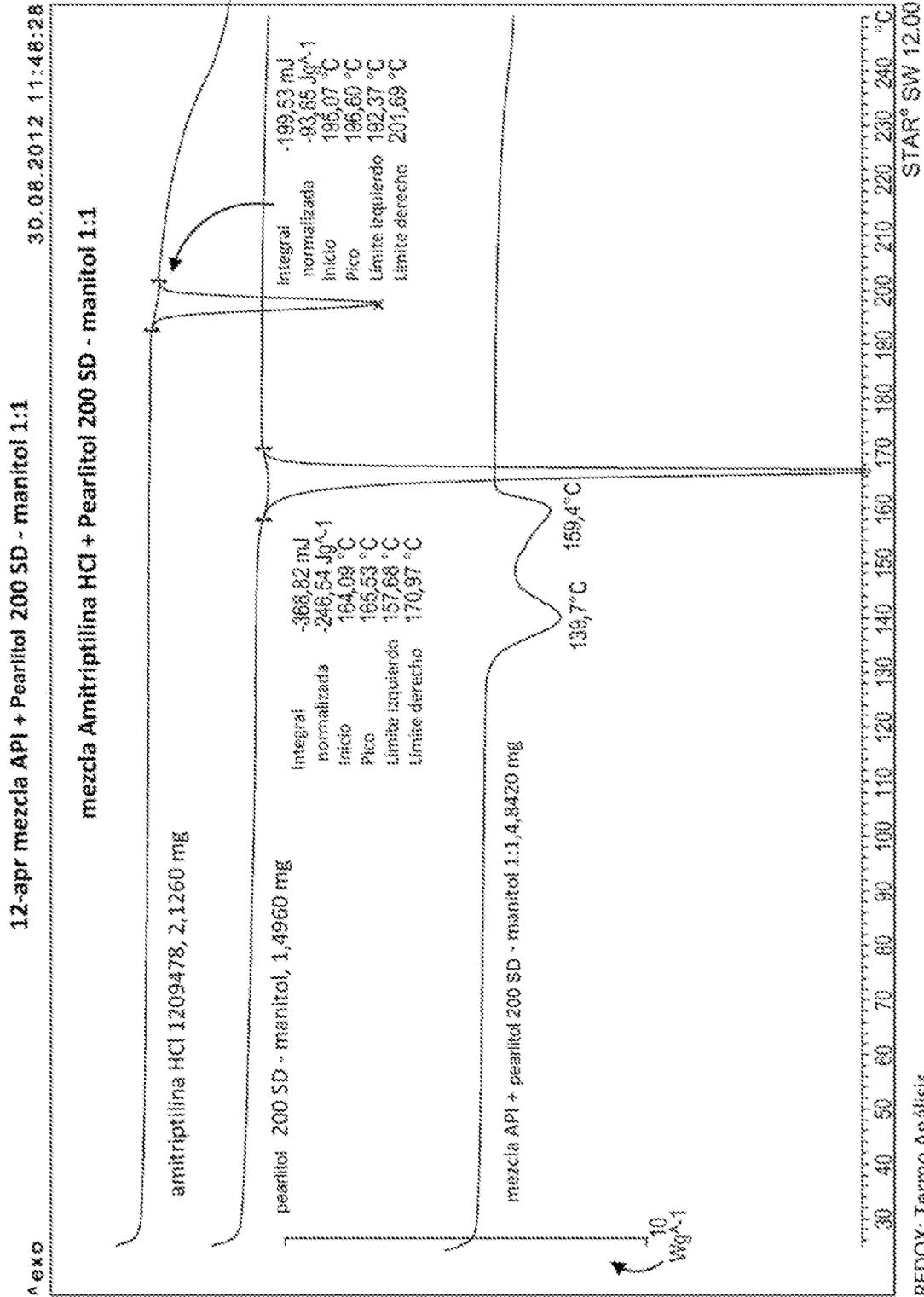


FIGURA 82

REDOX: Termo Analisis

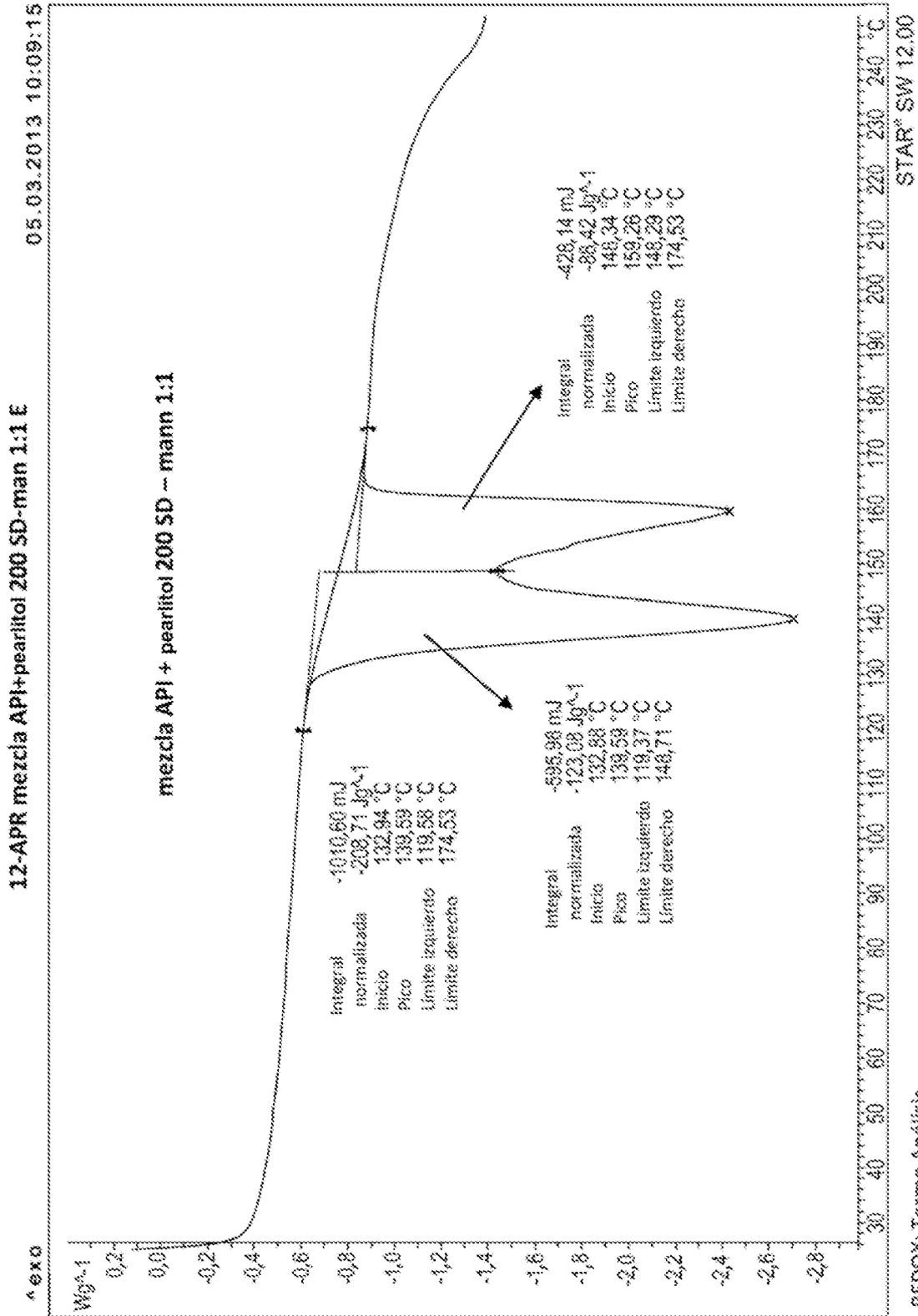
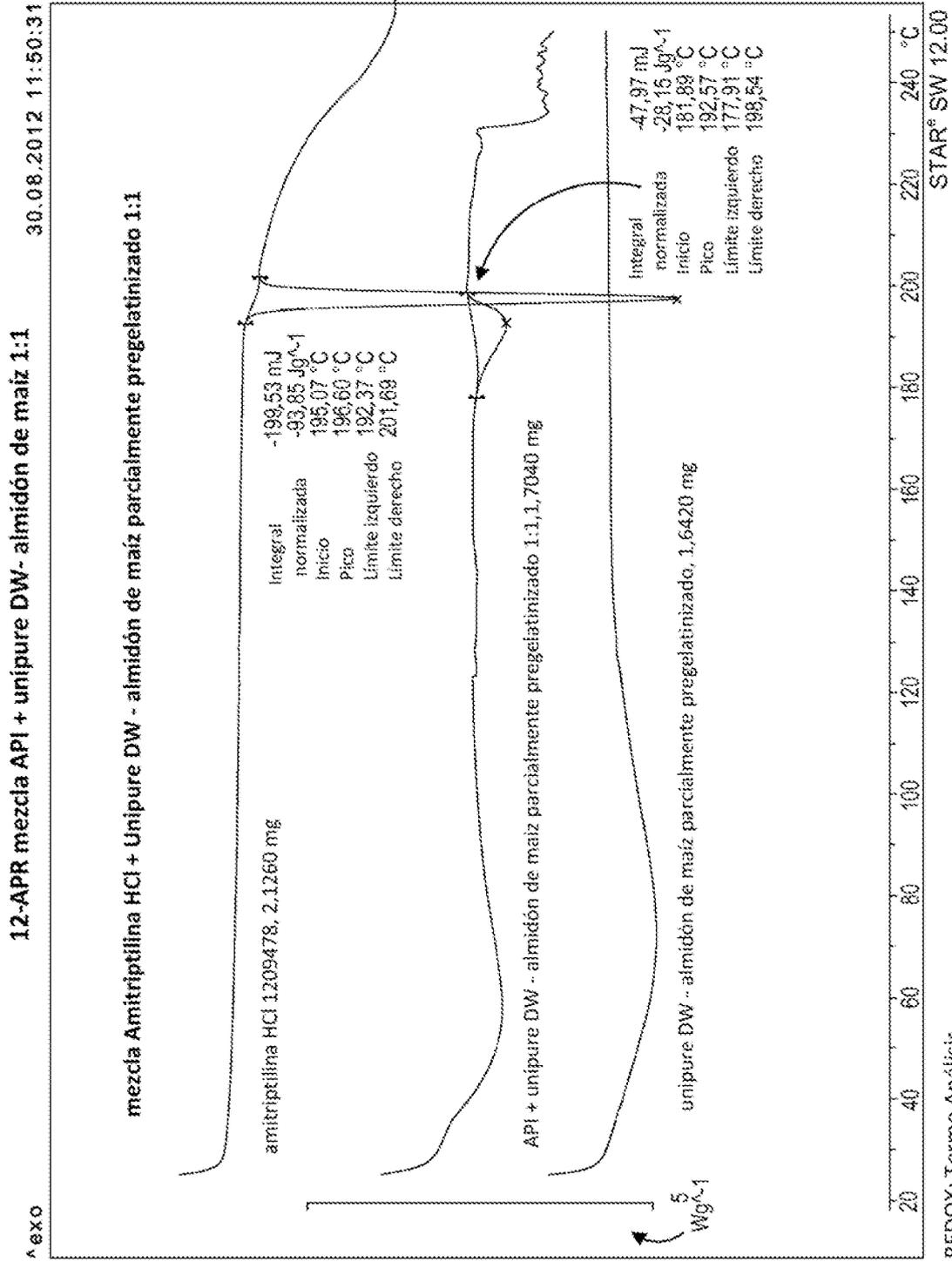


FIGURA 83



REDOX: Termo Análisis

FIGURA 84

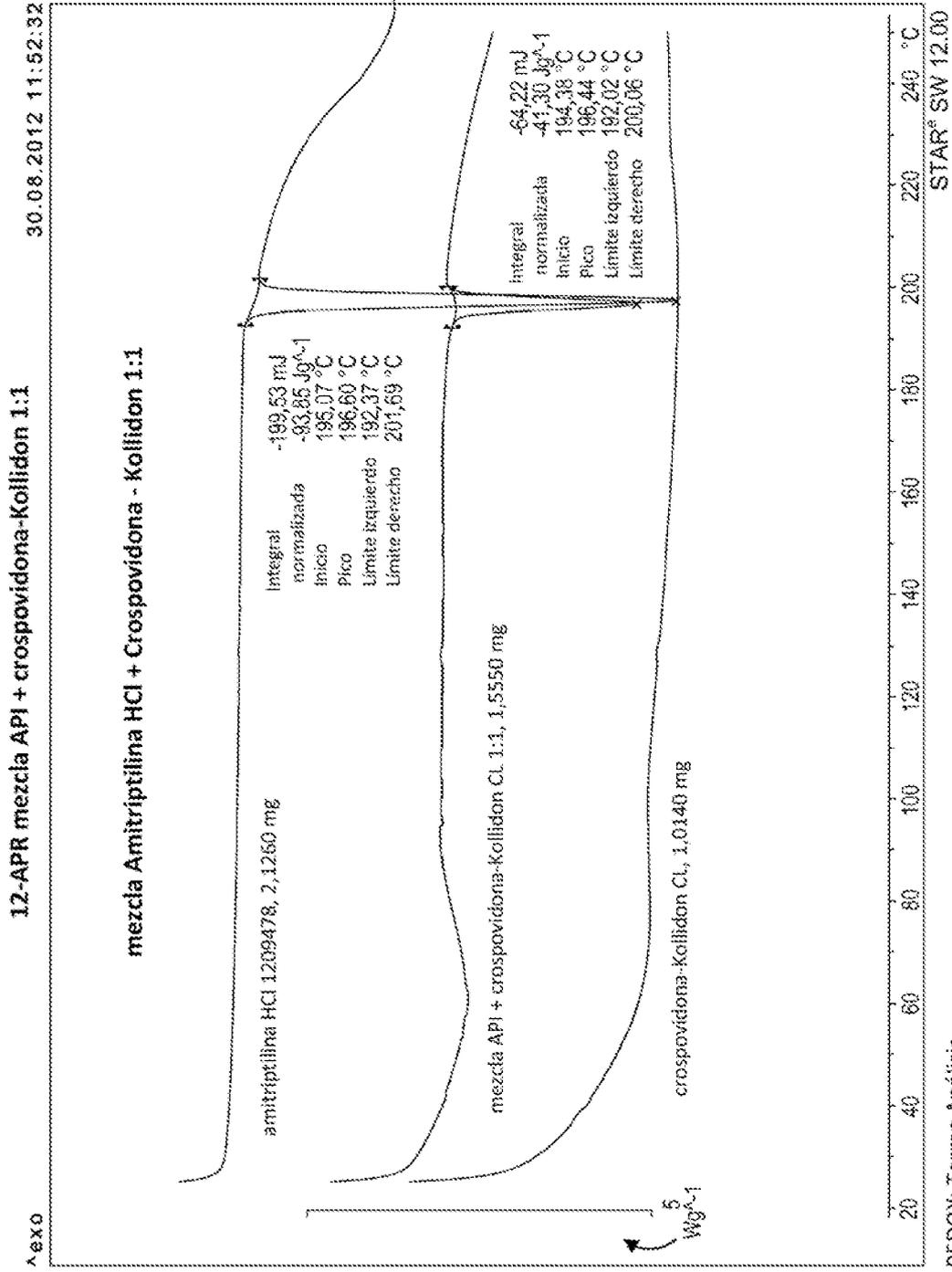


FIGURA 85

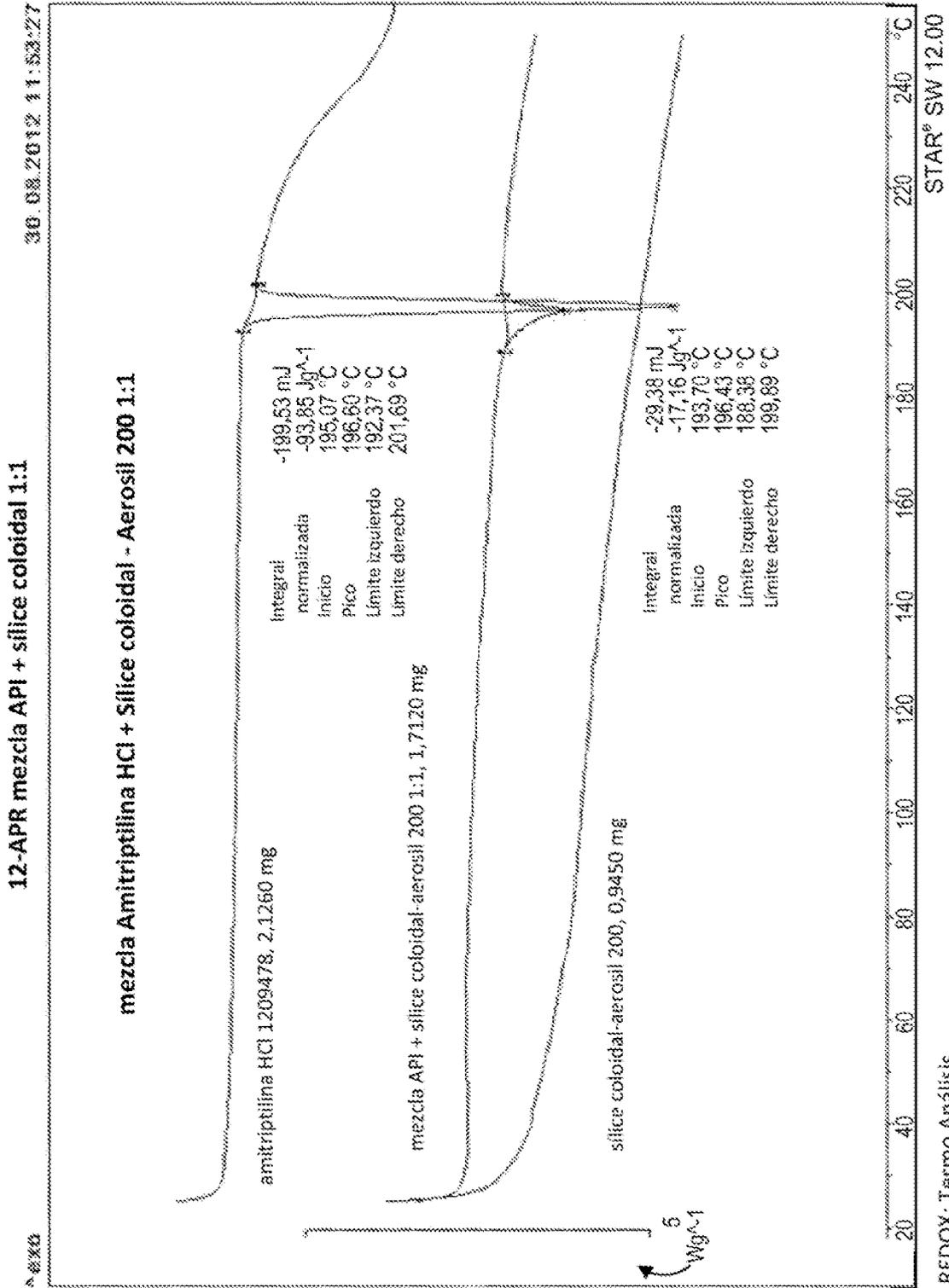


FIGURA 86

REDOX: Termo Analisis

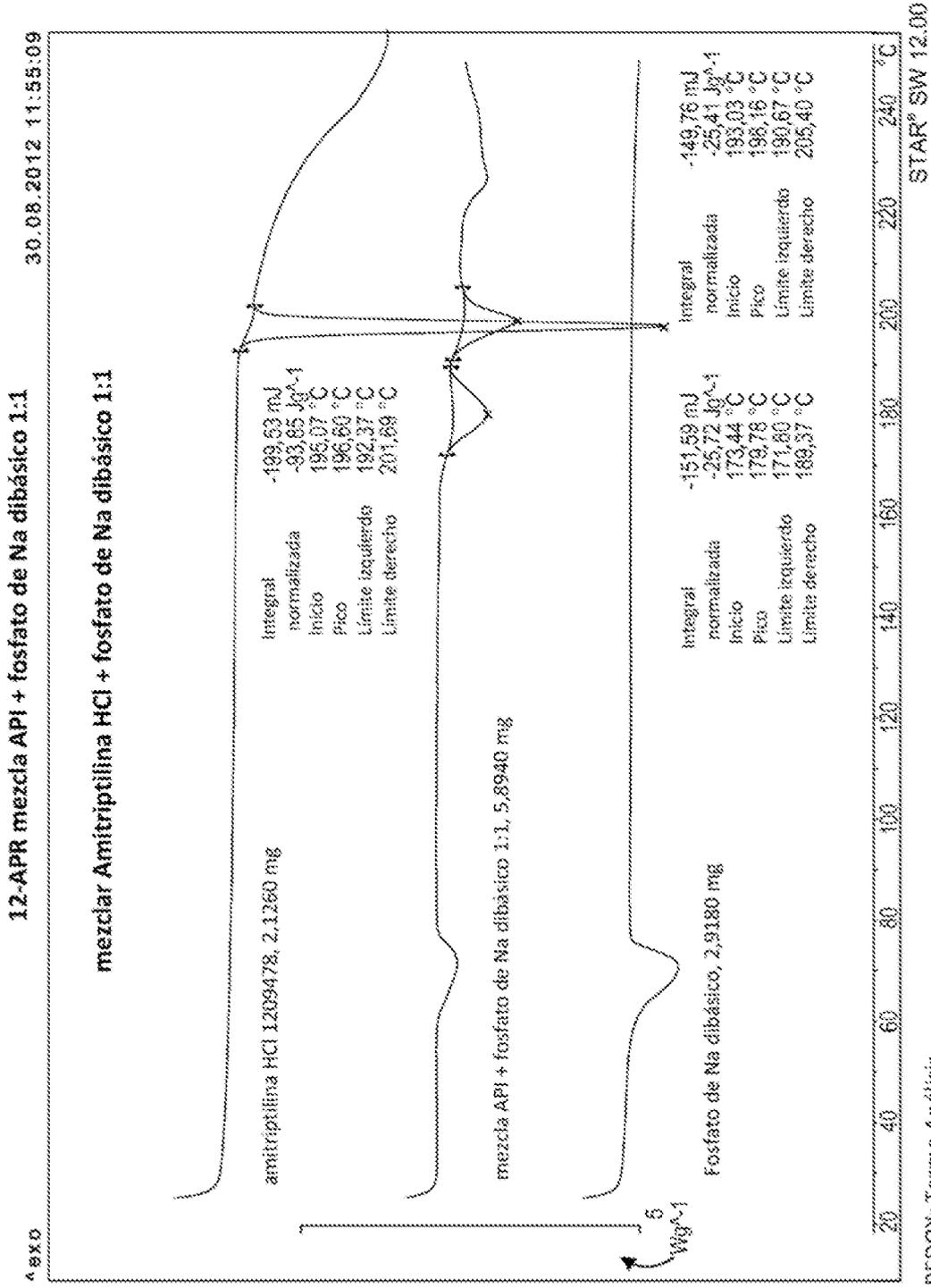


FIGURA 87

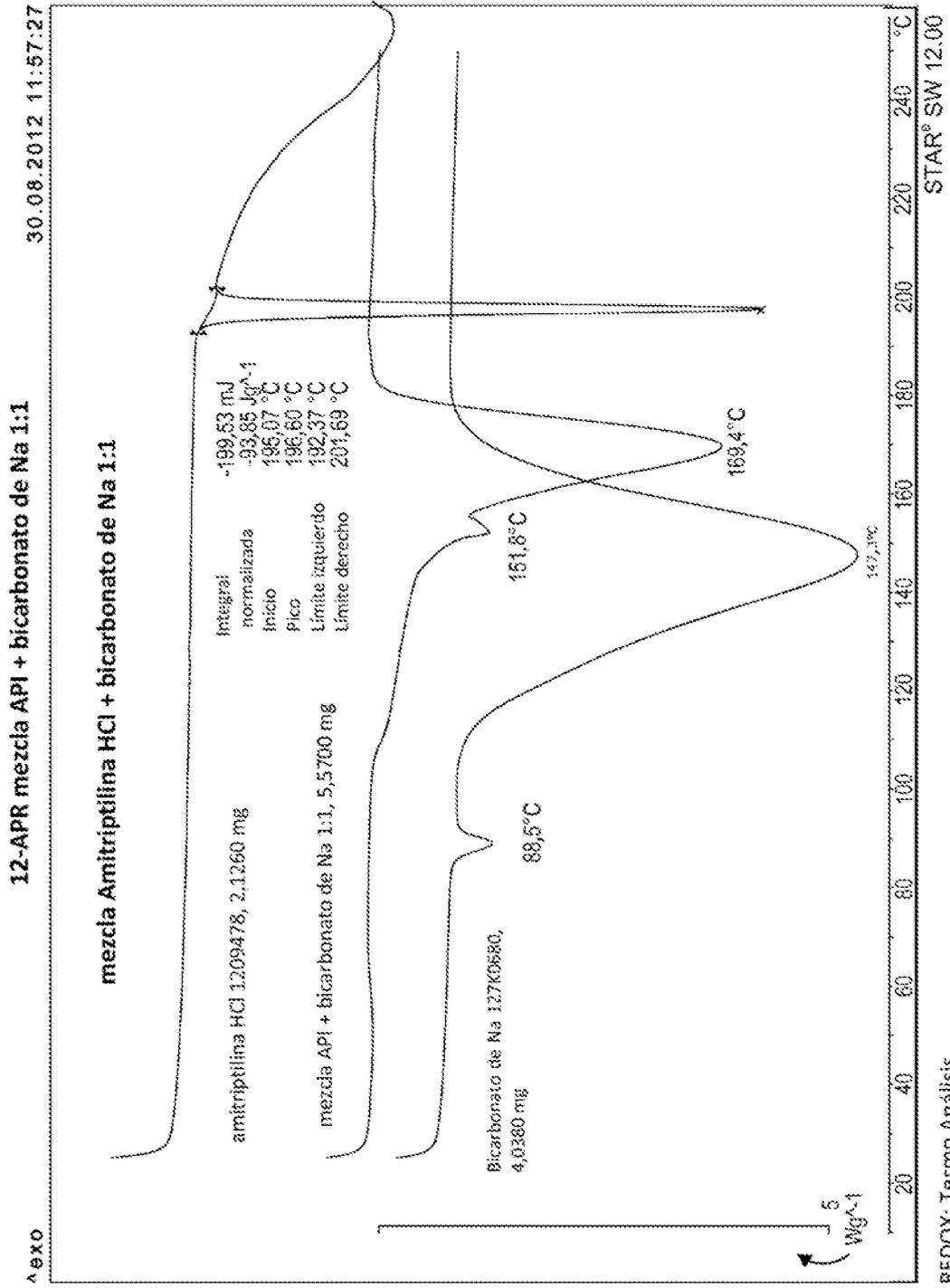


FIGURA 88

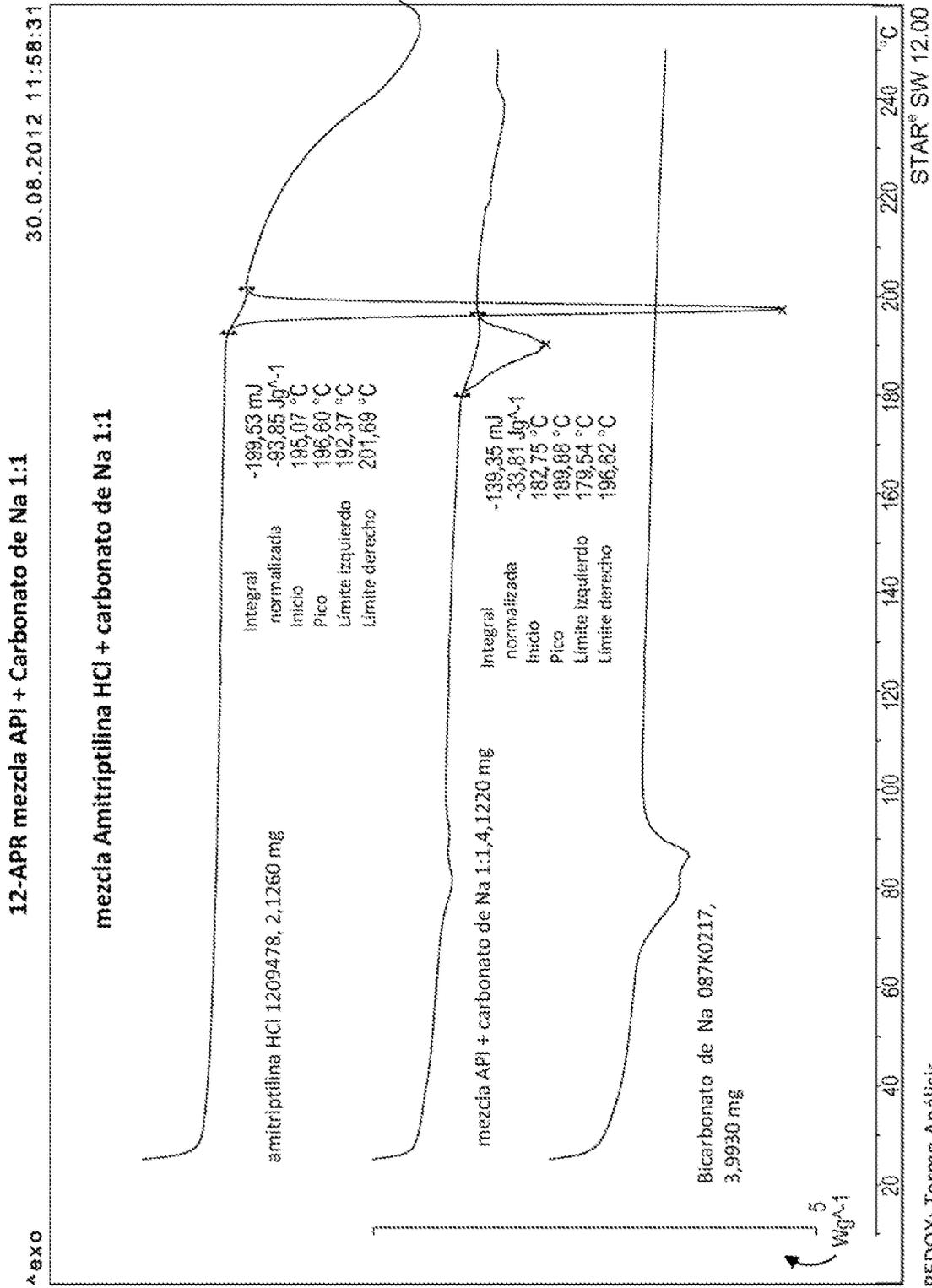


FIGURA 89

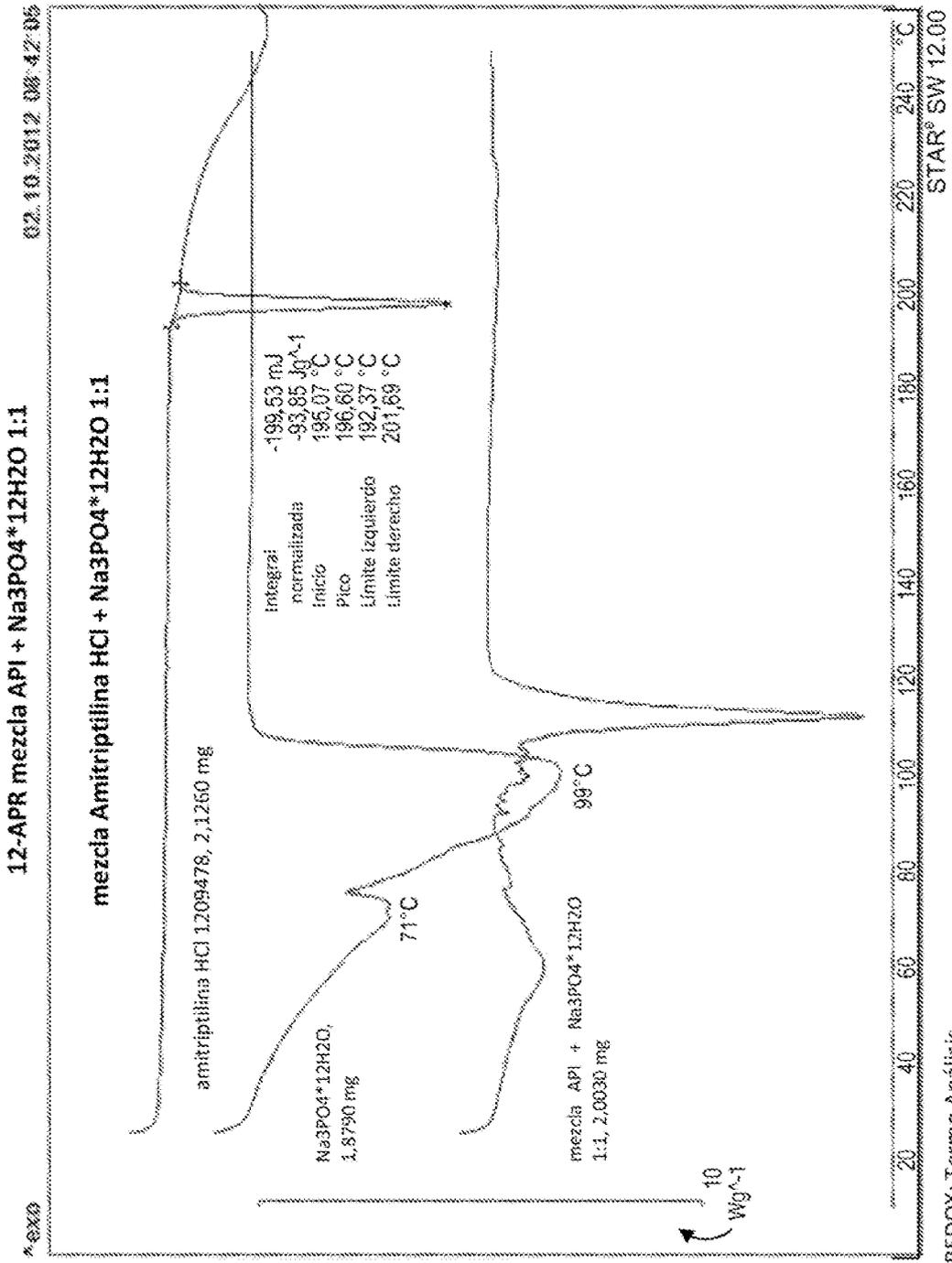


FIGURA 90

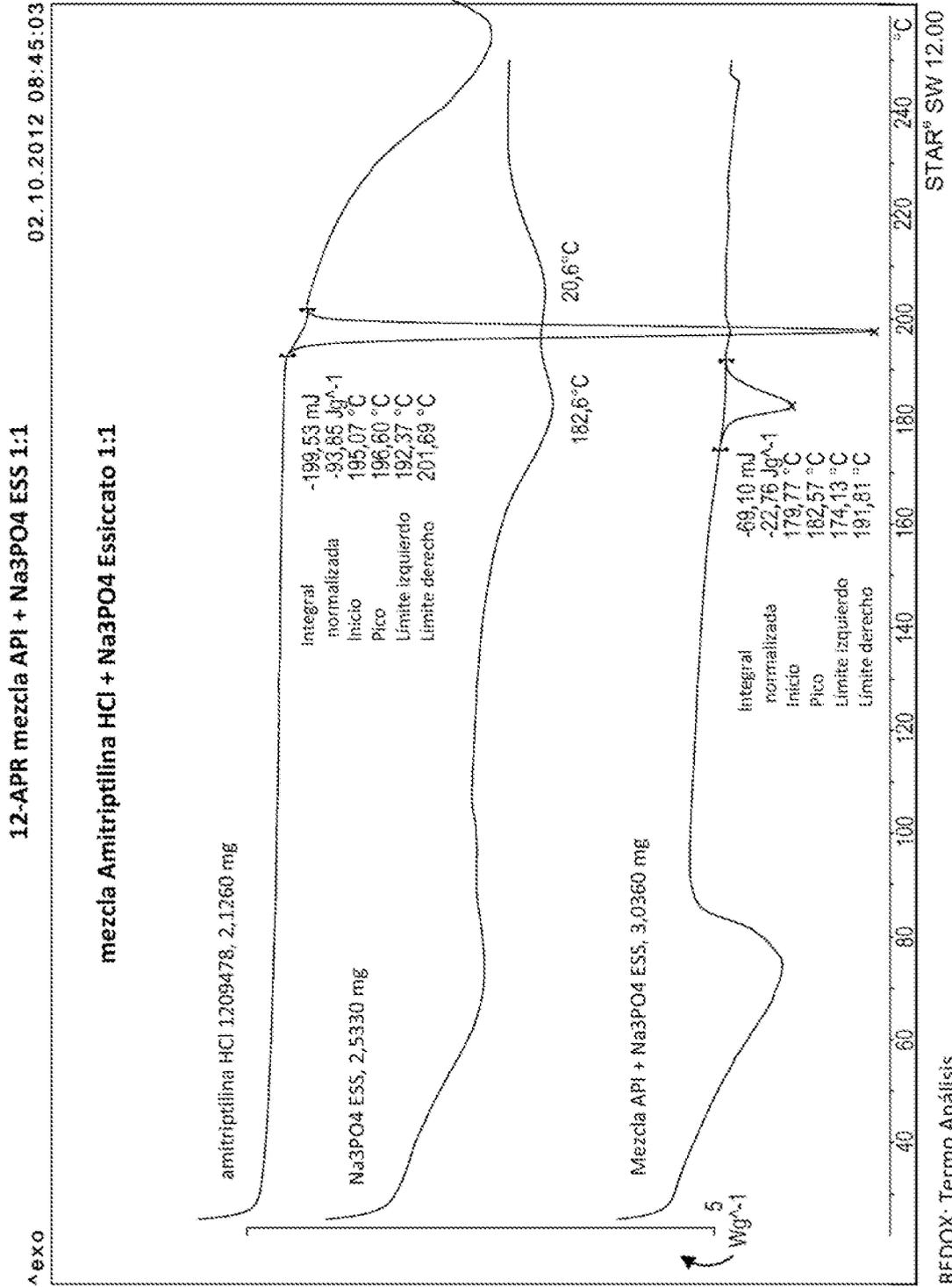


FIGURA 91

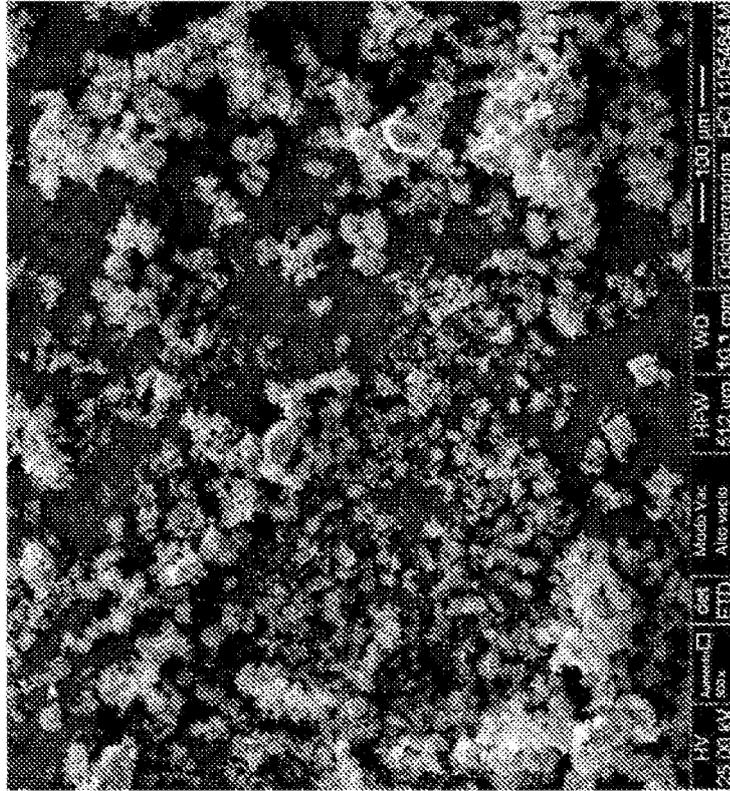


FIGURA 93

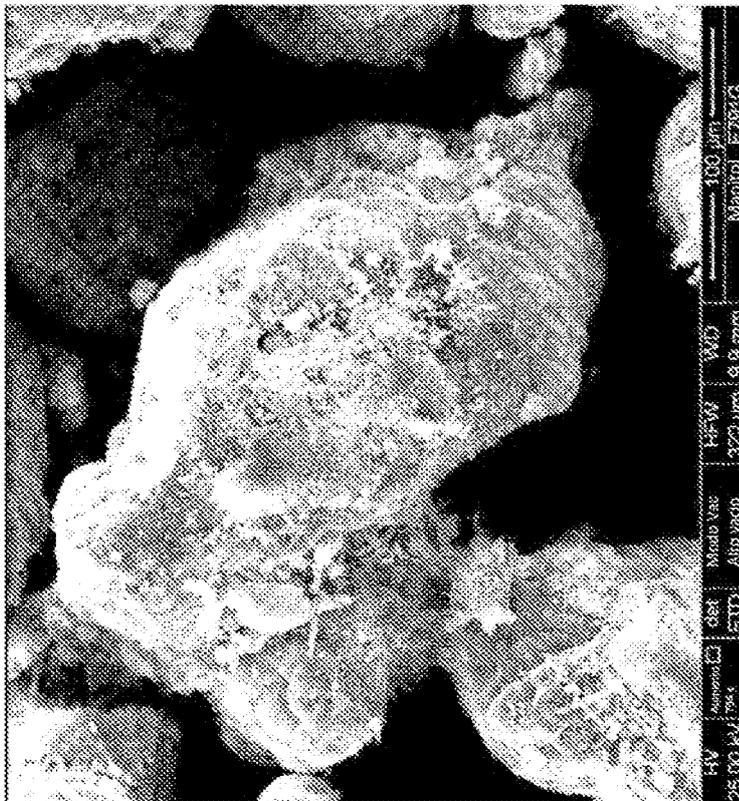


FIGURA 94

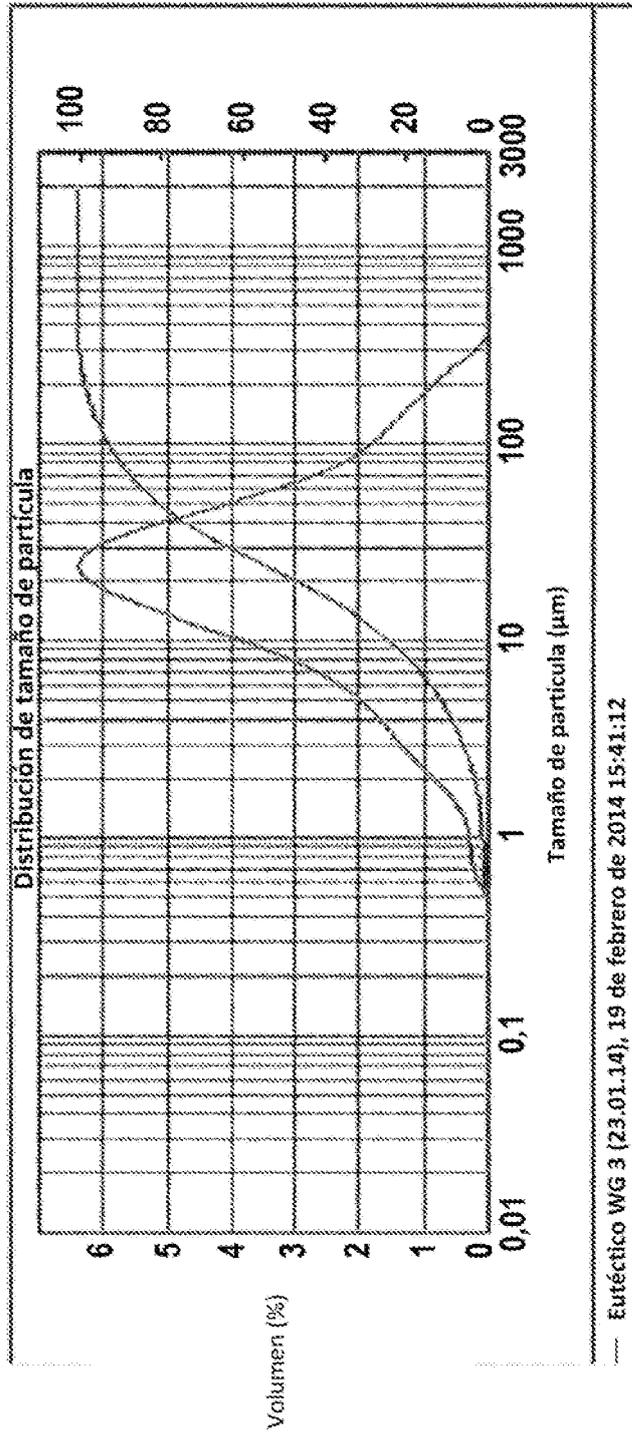


FIGURA 95

BJH Adsorción Volumen de poro dV/dD

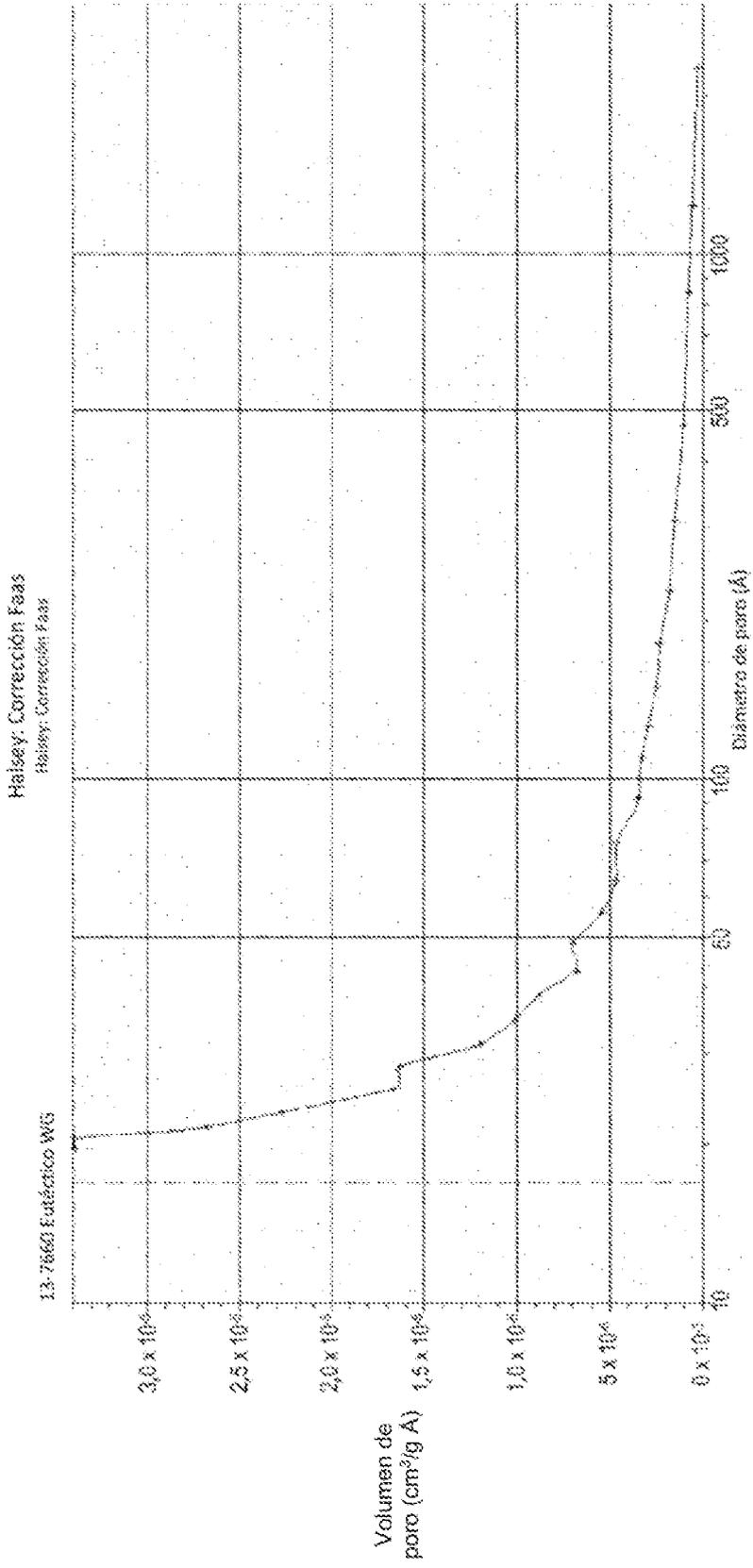


FIGURA 96

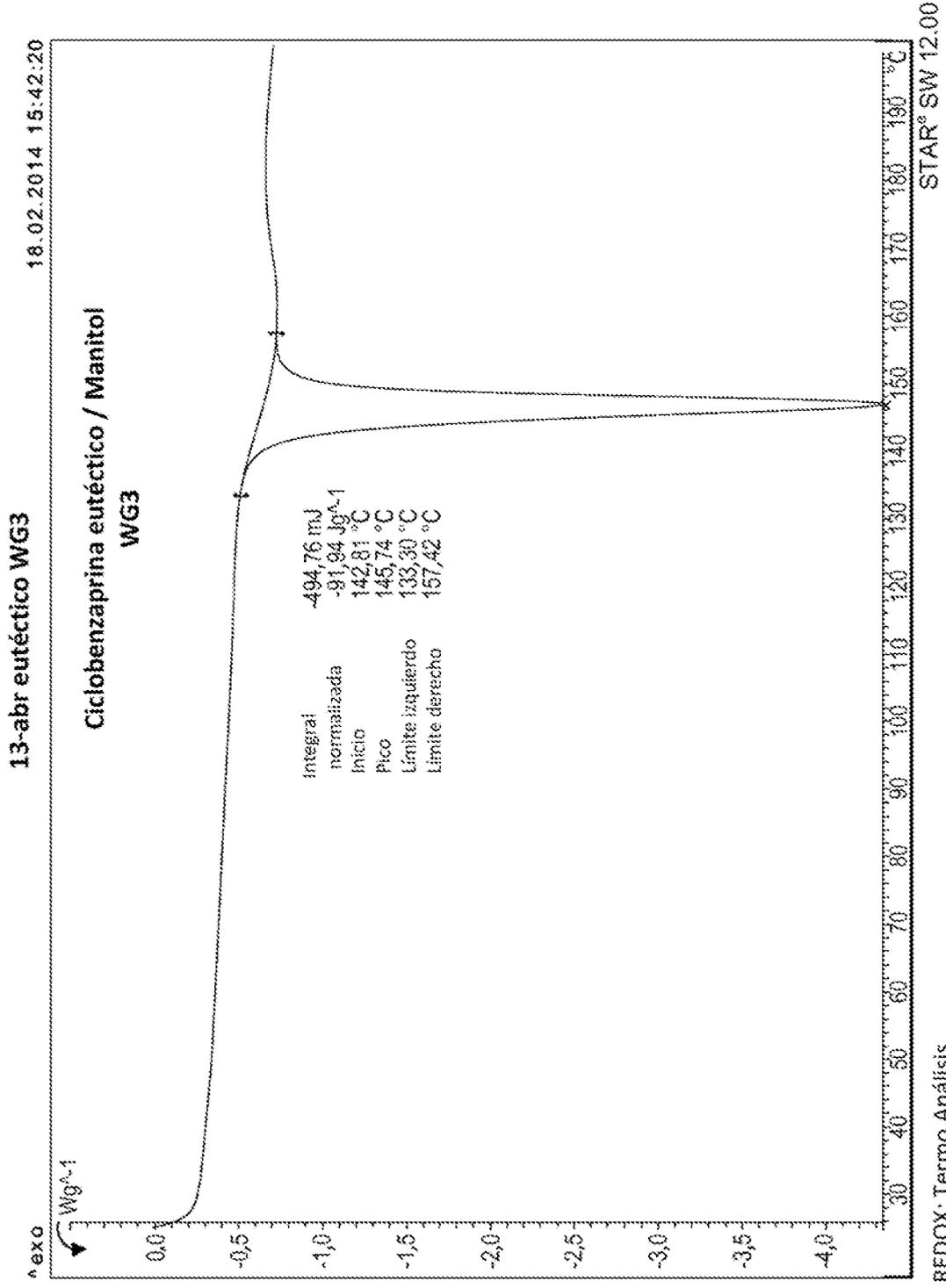


FIGURA 97

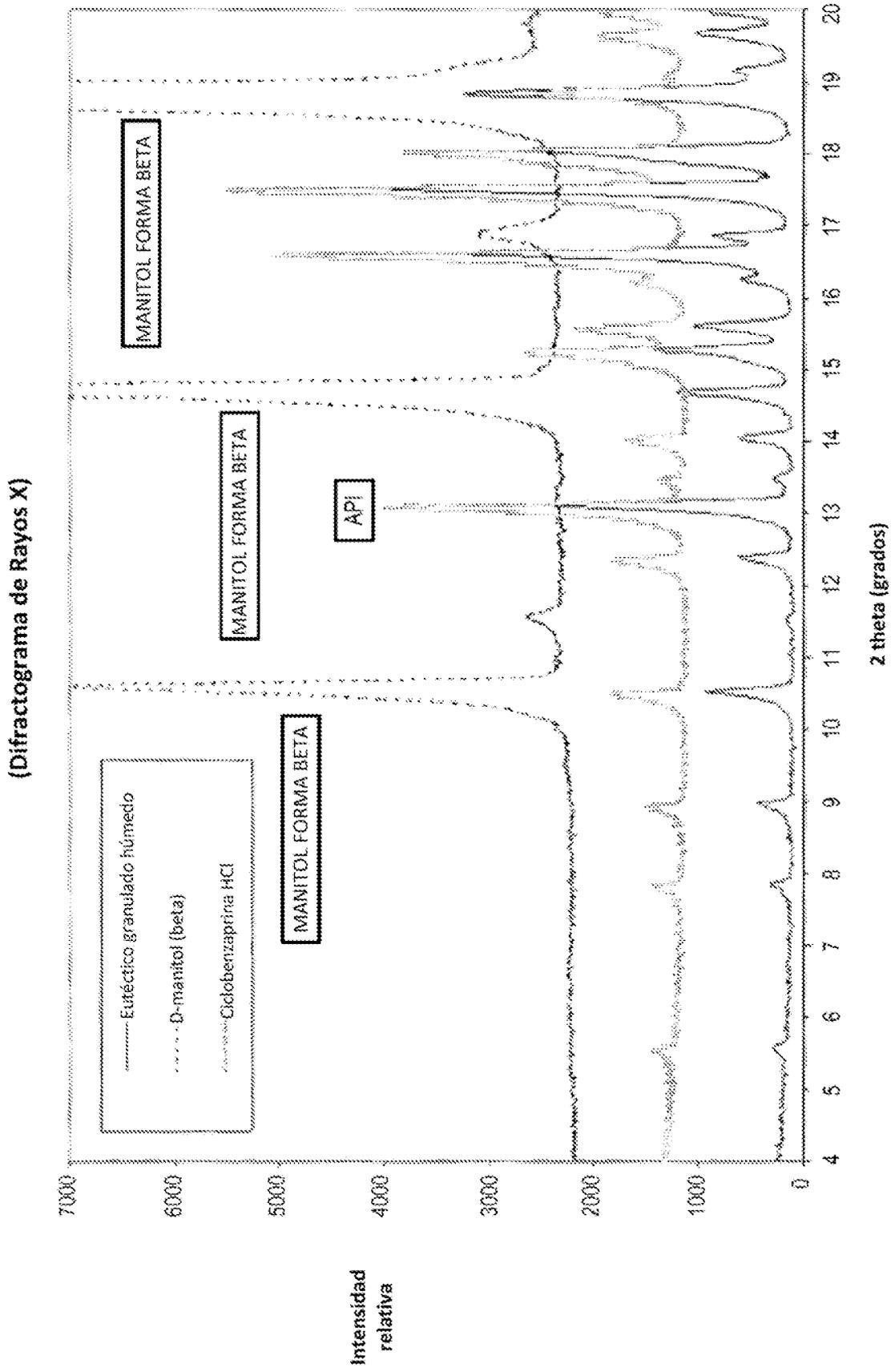


FIGURA 98

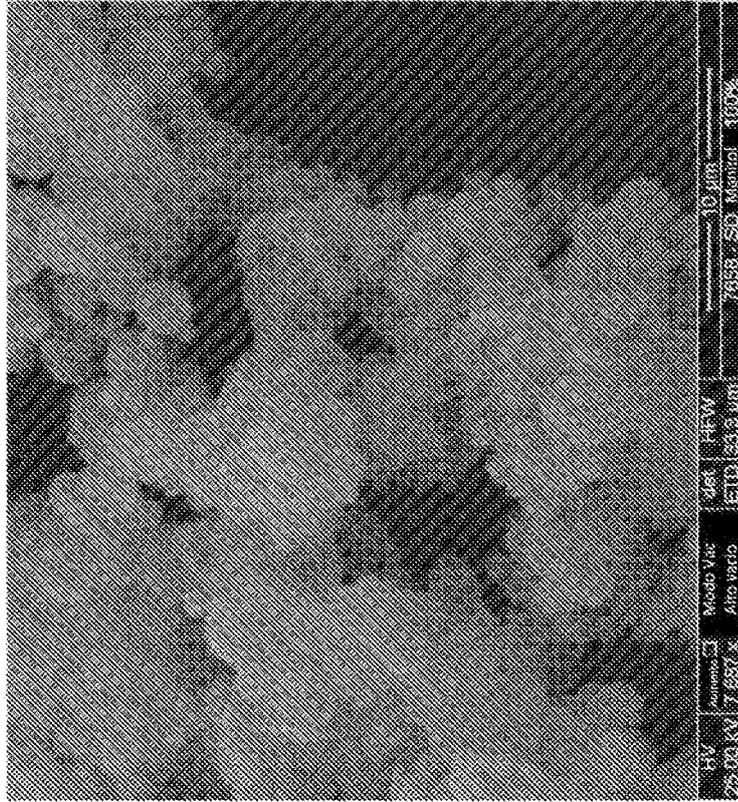


FIGURA 99



FIGURA 100

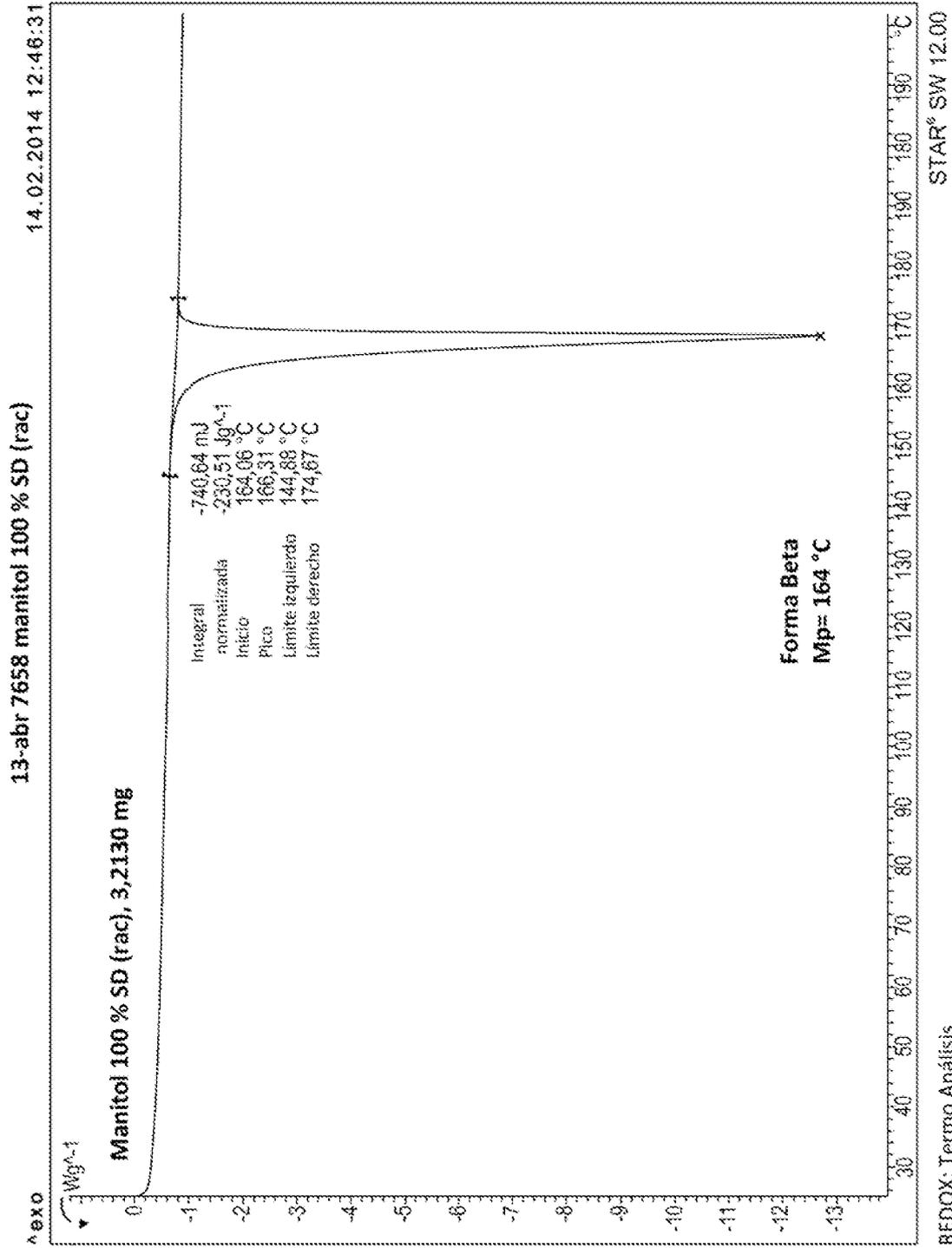
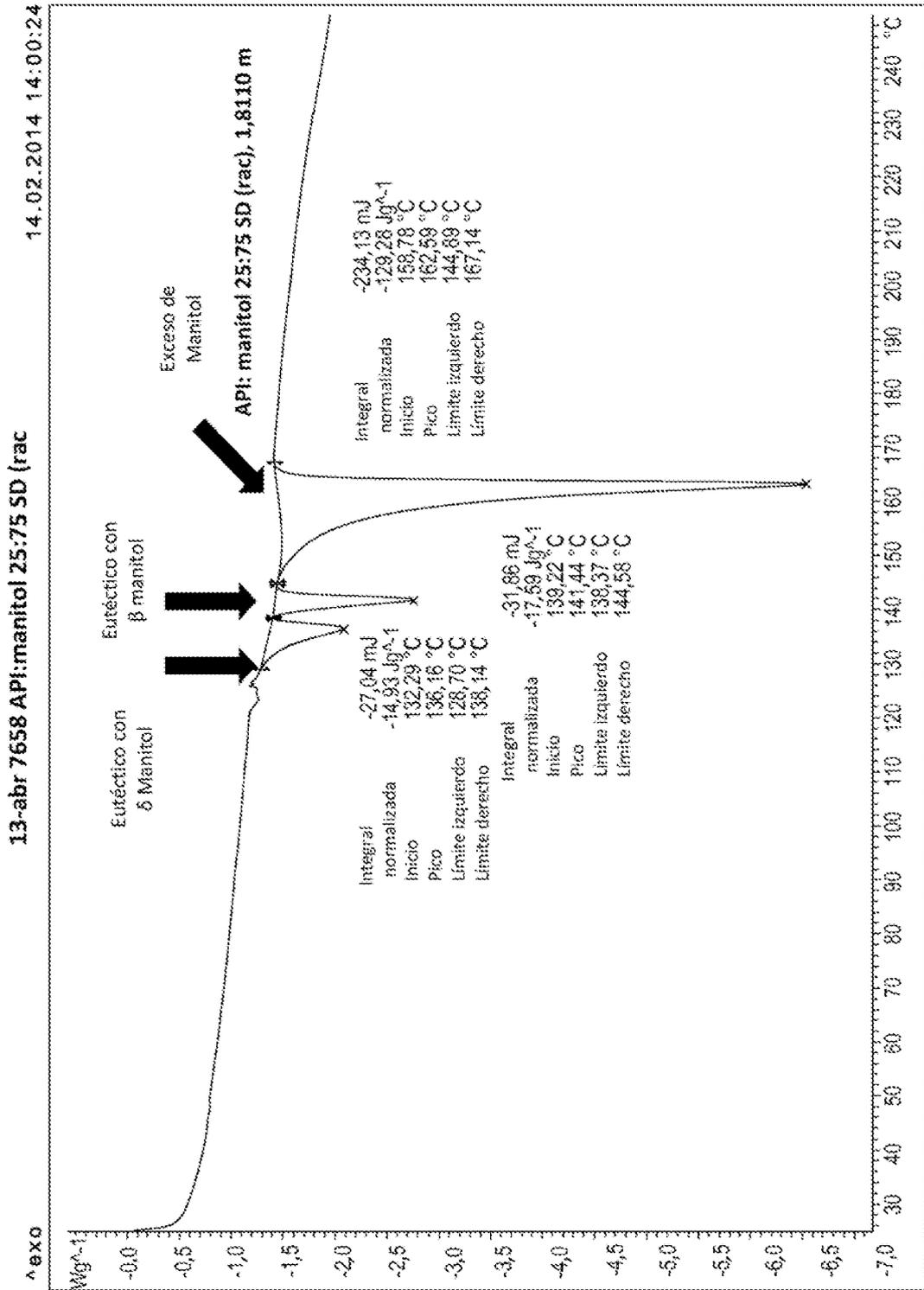


FIGURA 101



STAR[®] SW 12.00

FIGURA 102

REDOX: Termo Analisis

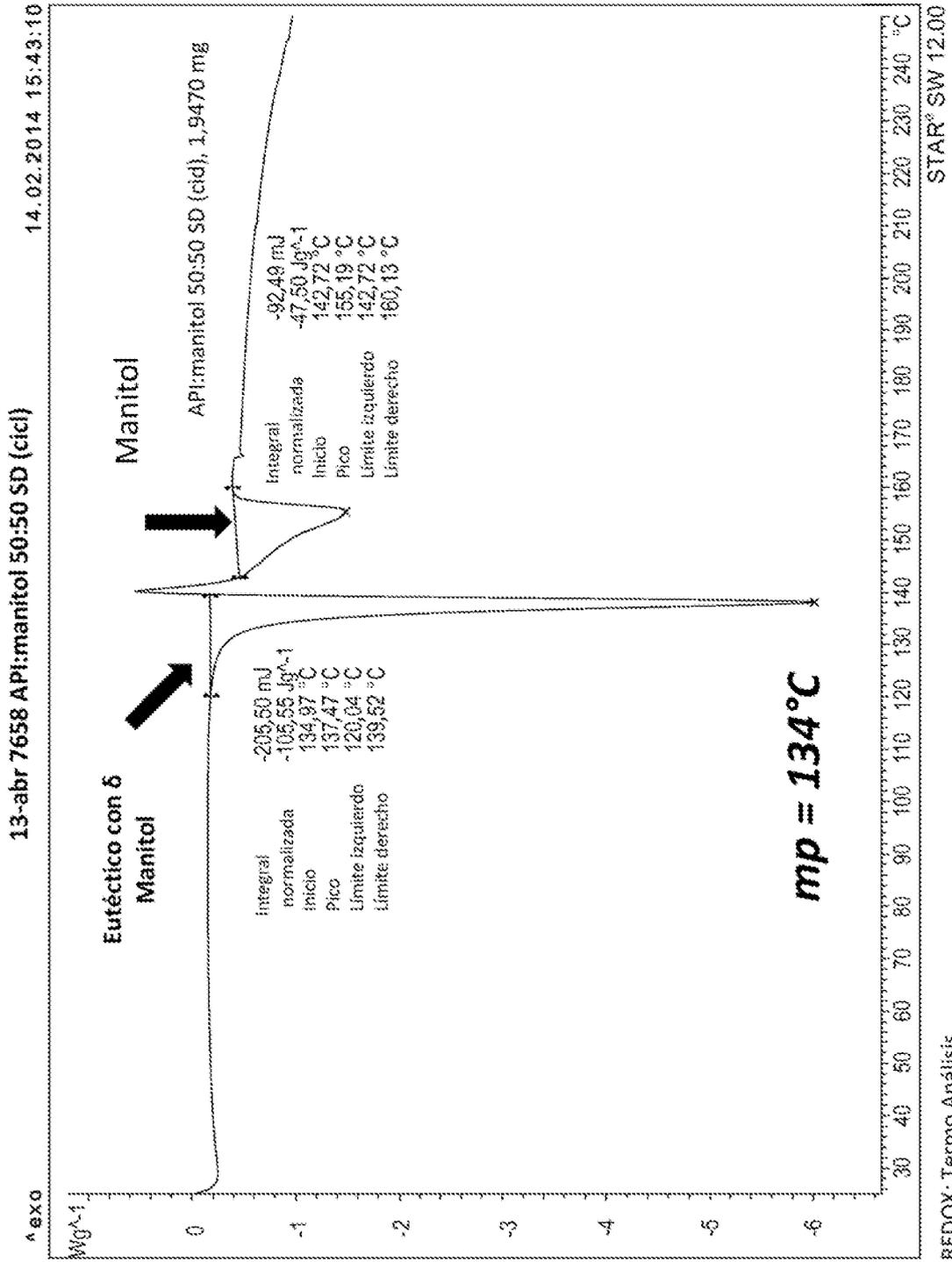


FIGURA 103

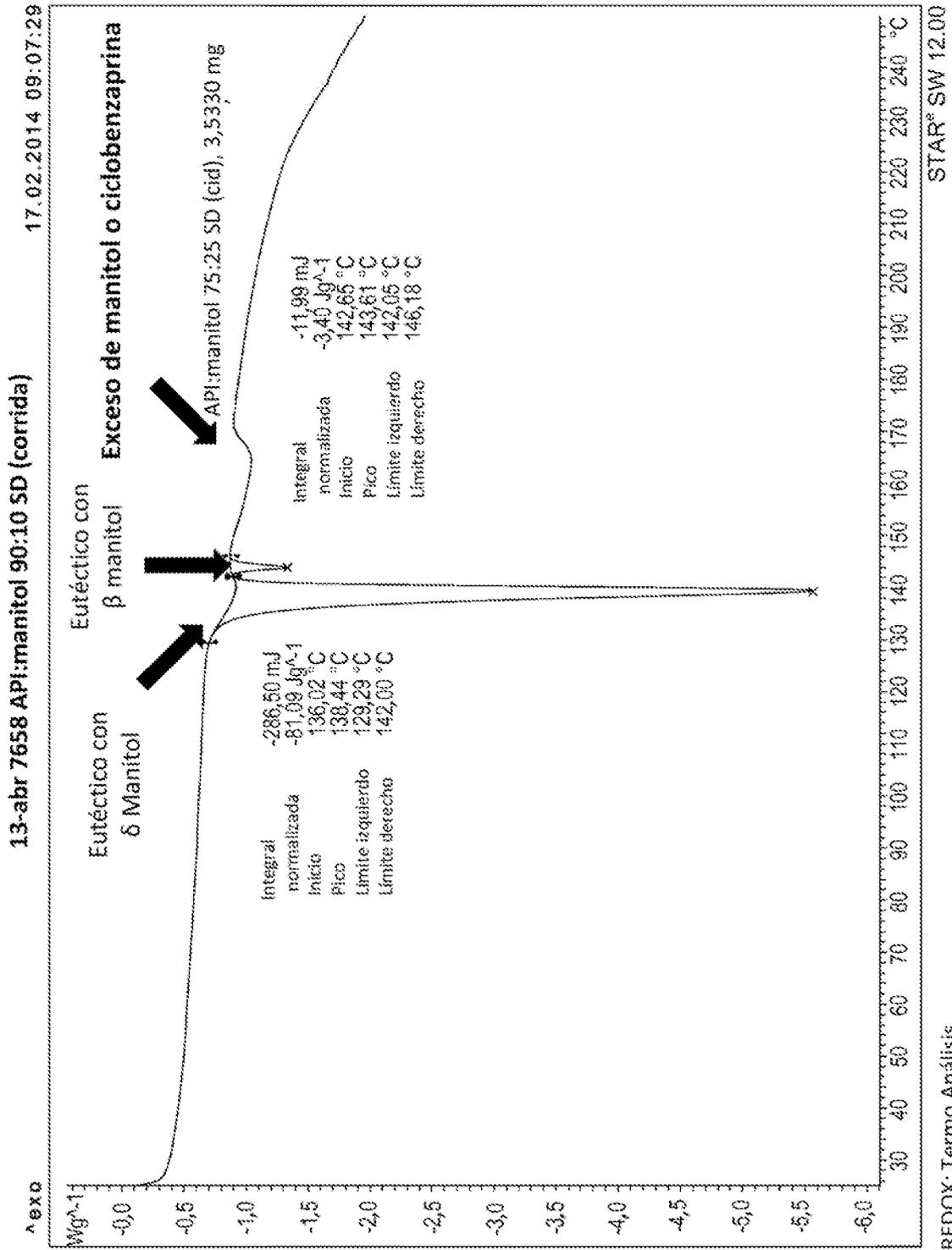


FIGURA 104

REDOX: Termo Análisis

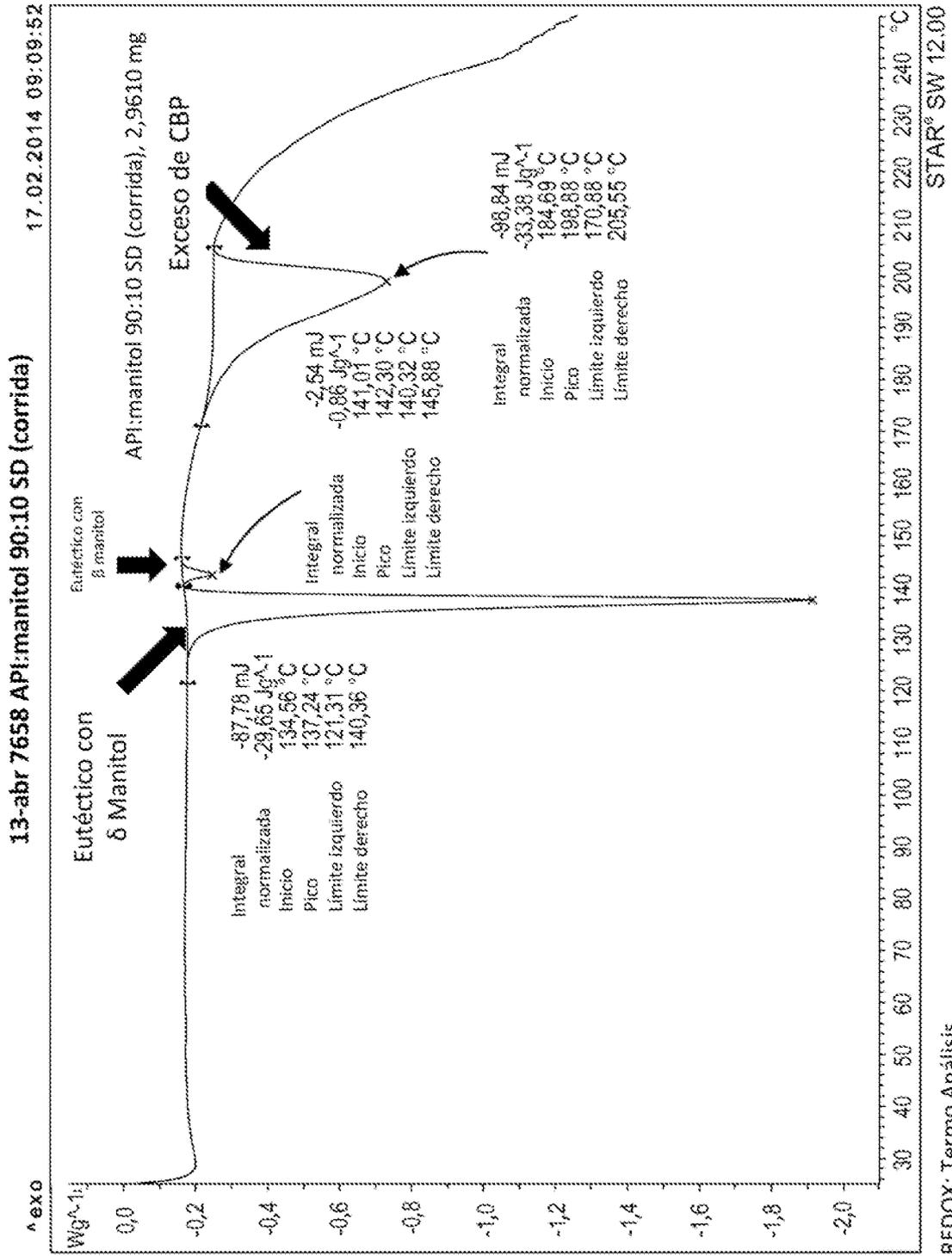


FIGURA 105

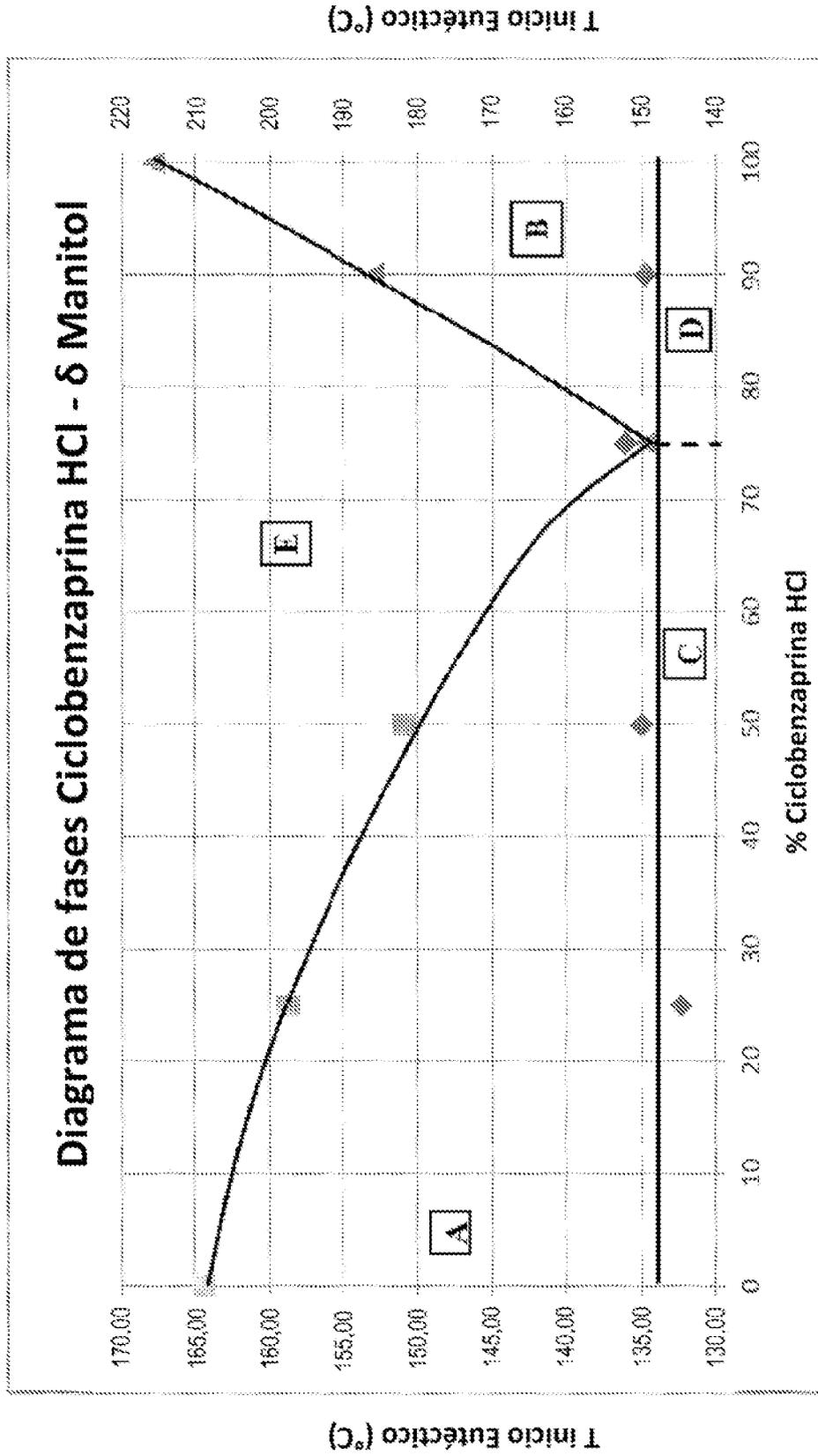


FIGURA 106

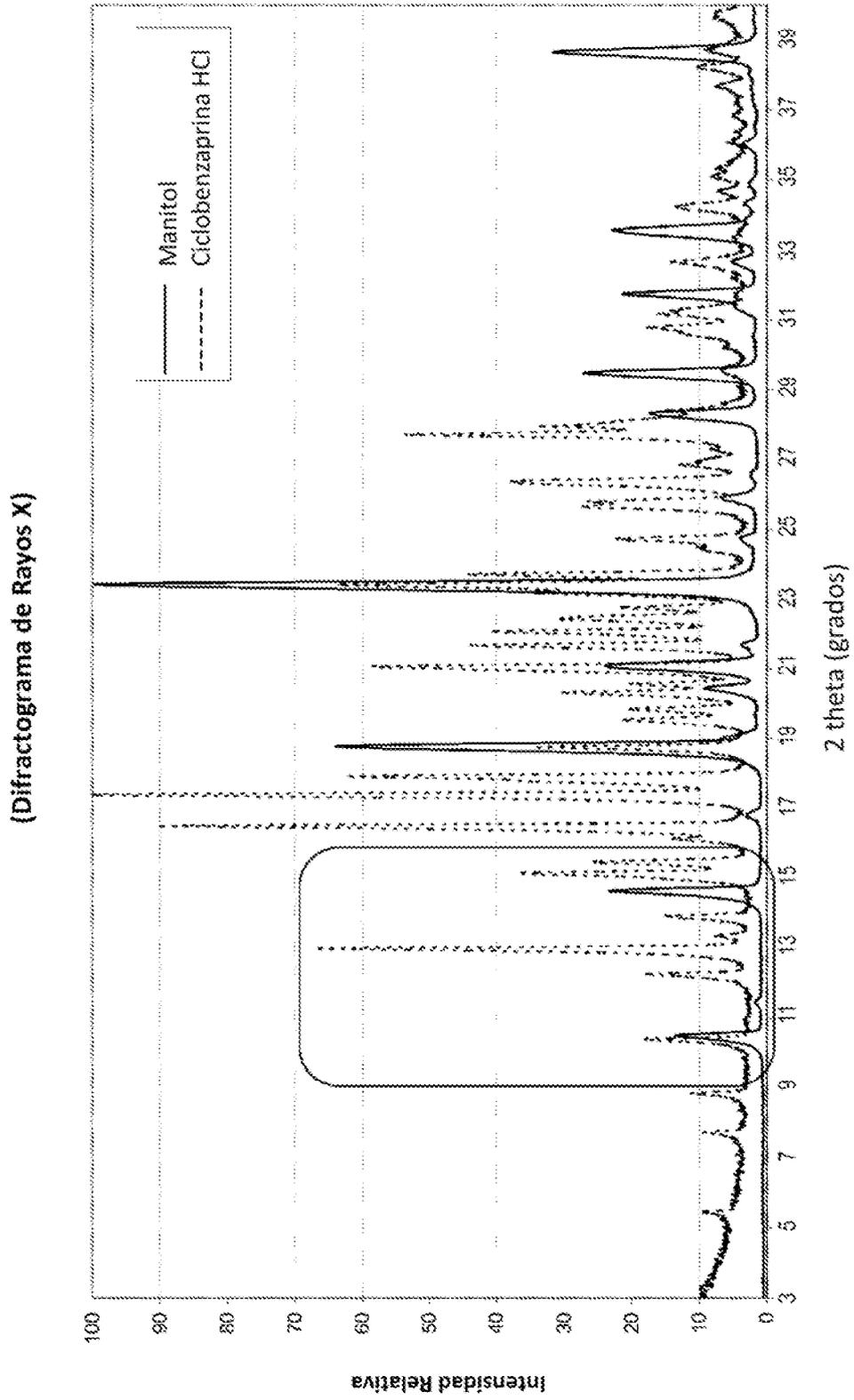


FIGURA 107

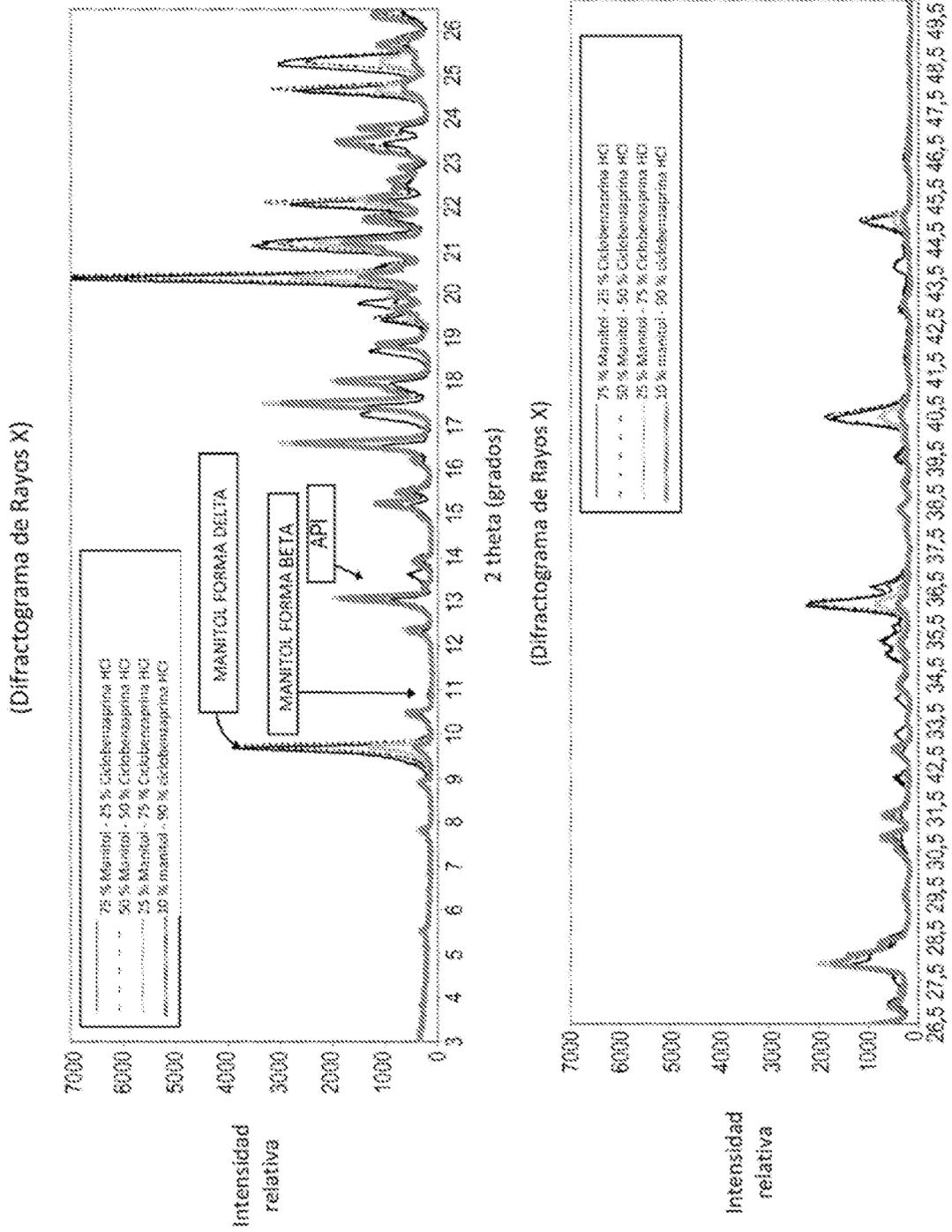


FIGURA 108

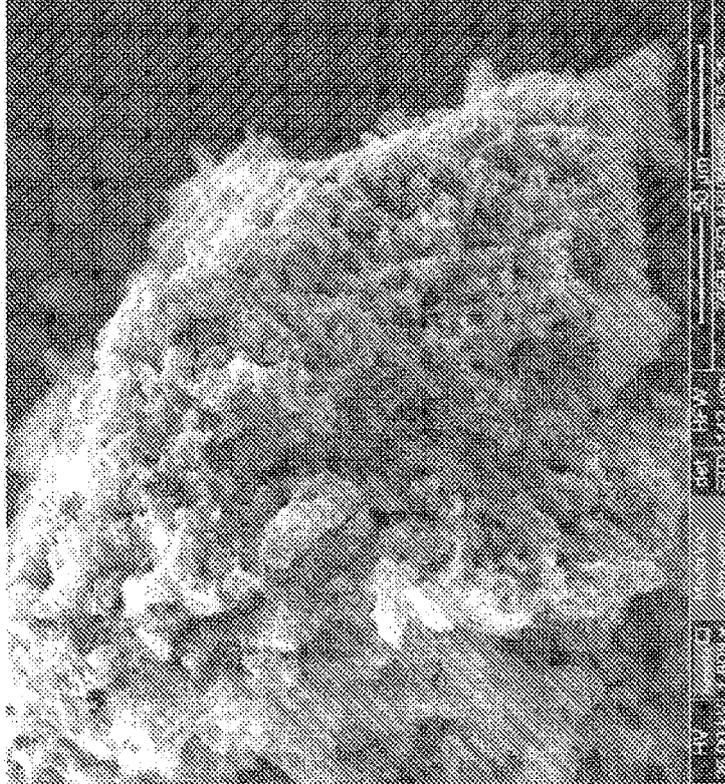


FIGURA 109

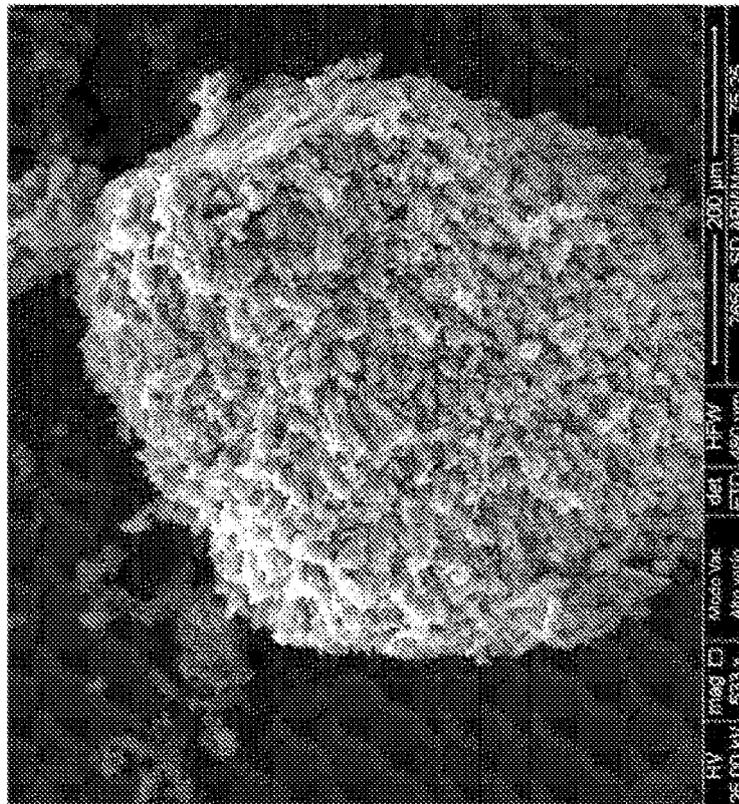


FIGURA 110

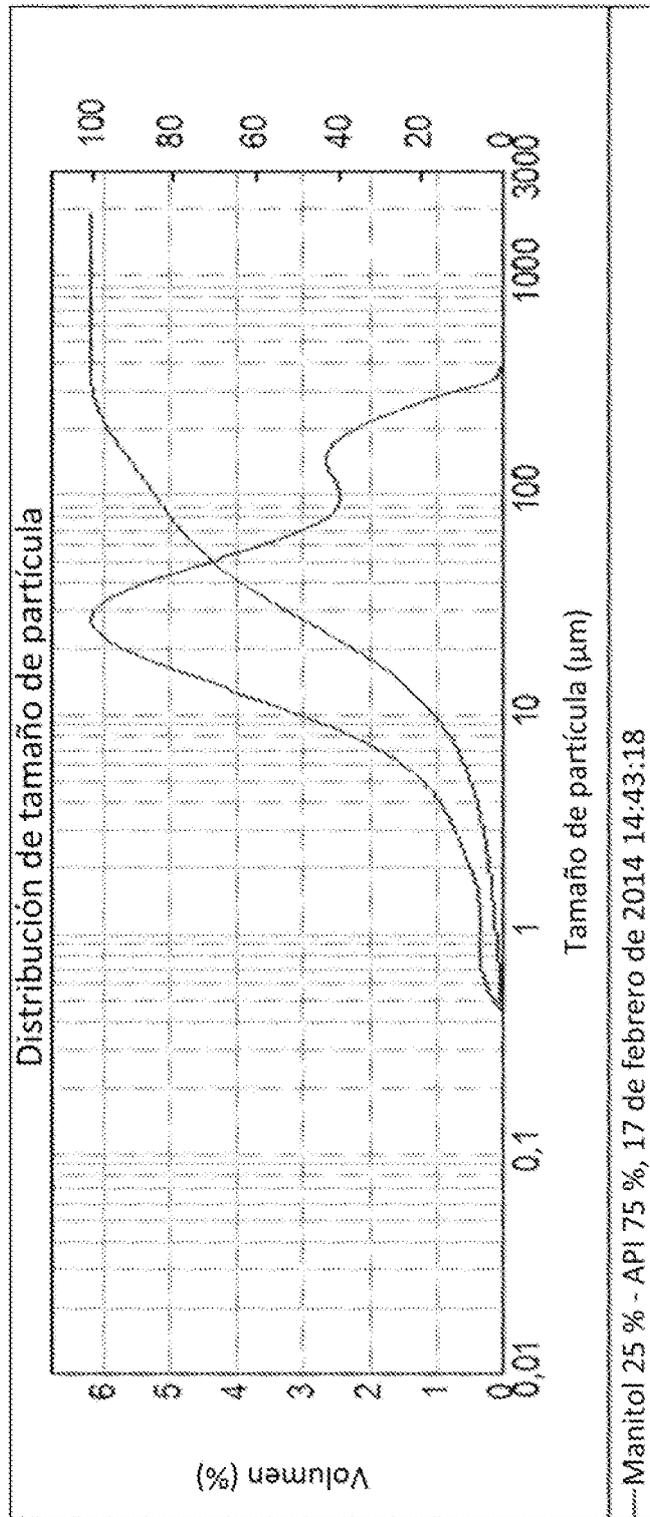


FIGURA 111

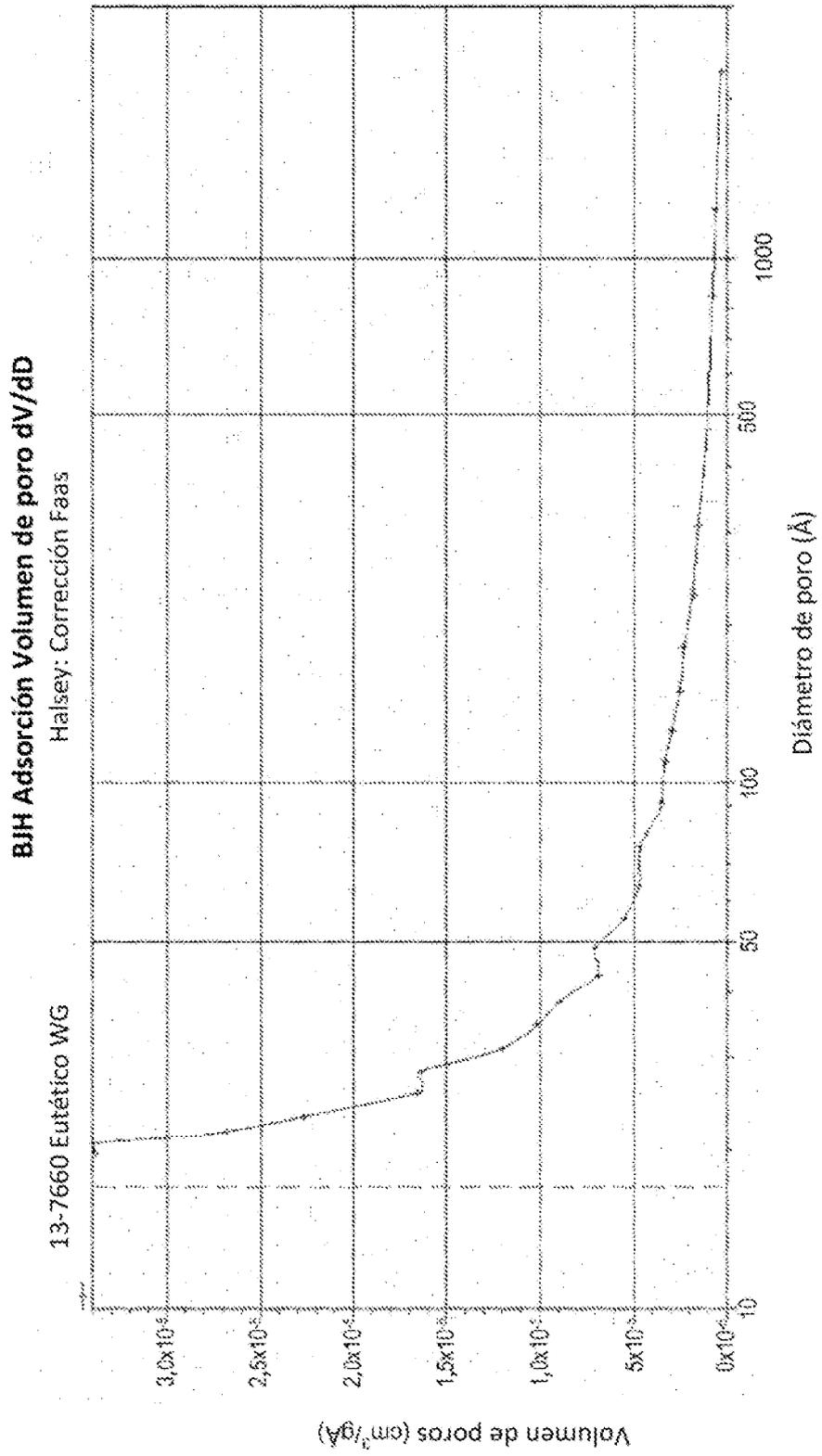


FIGURA 112

(Difractograma de Rayos X)

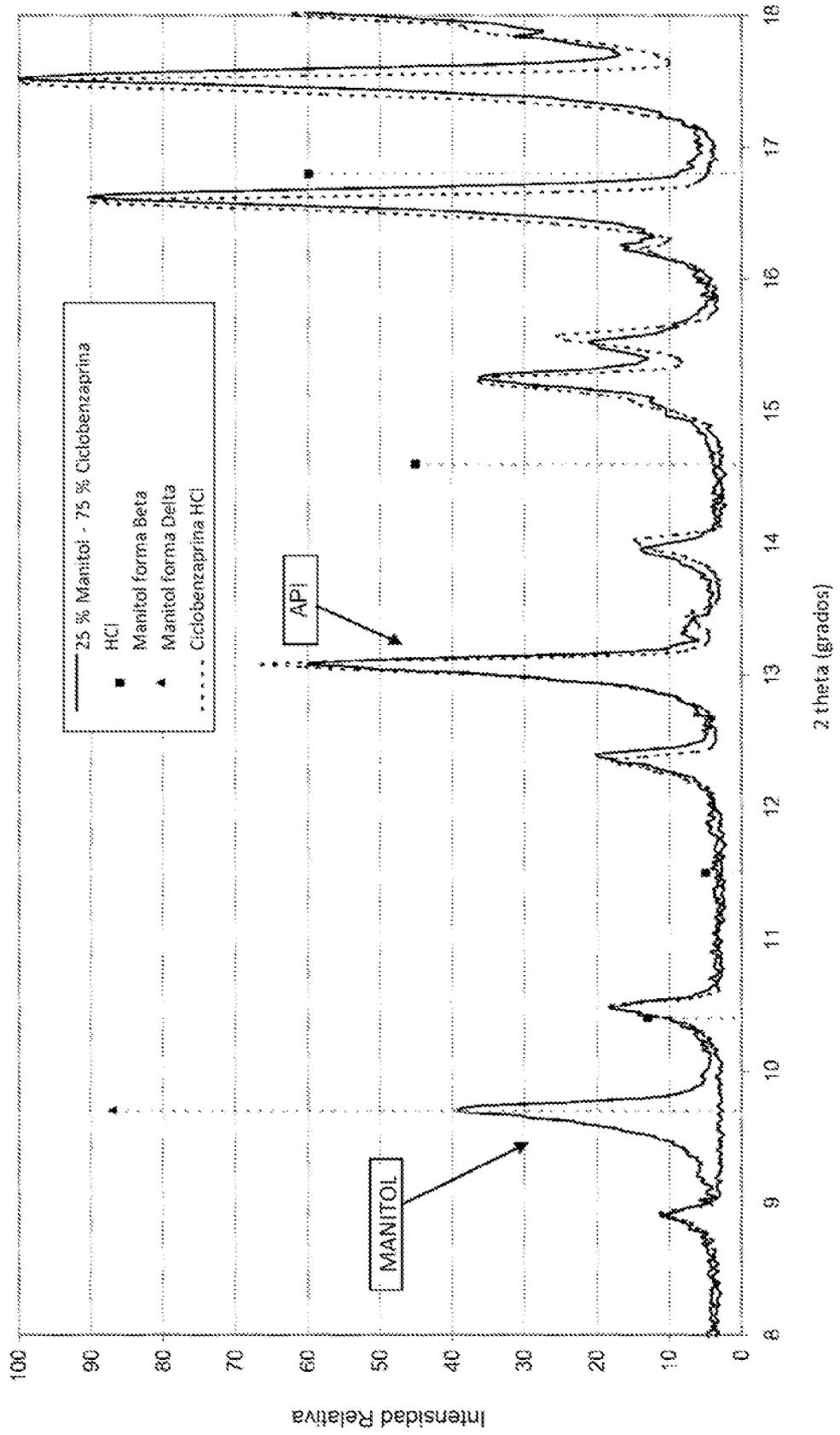


FIGURA 113

(Difractograma de Rayos X)

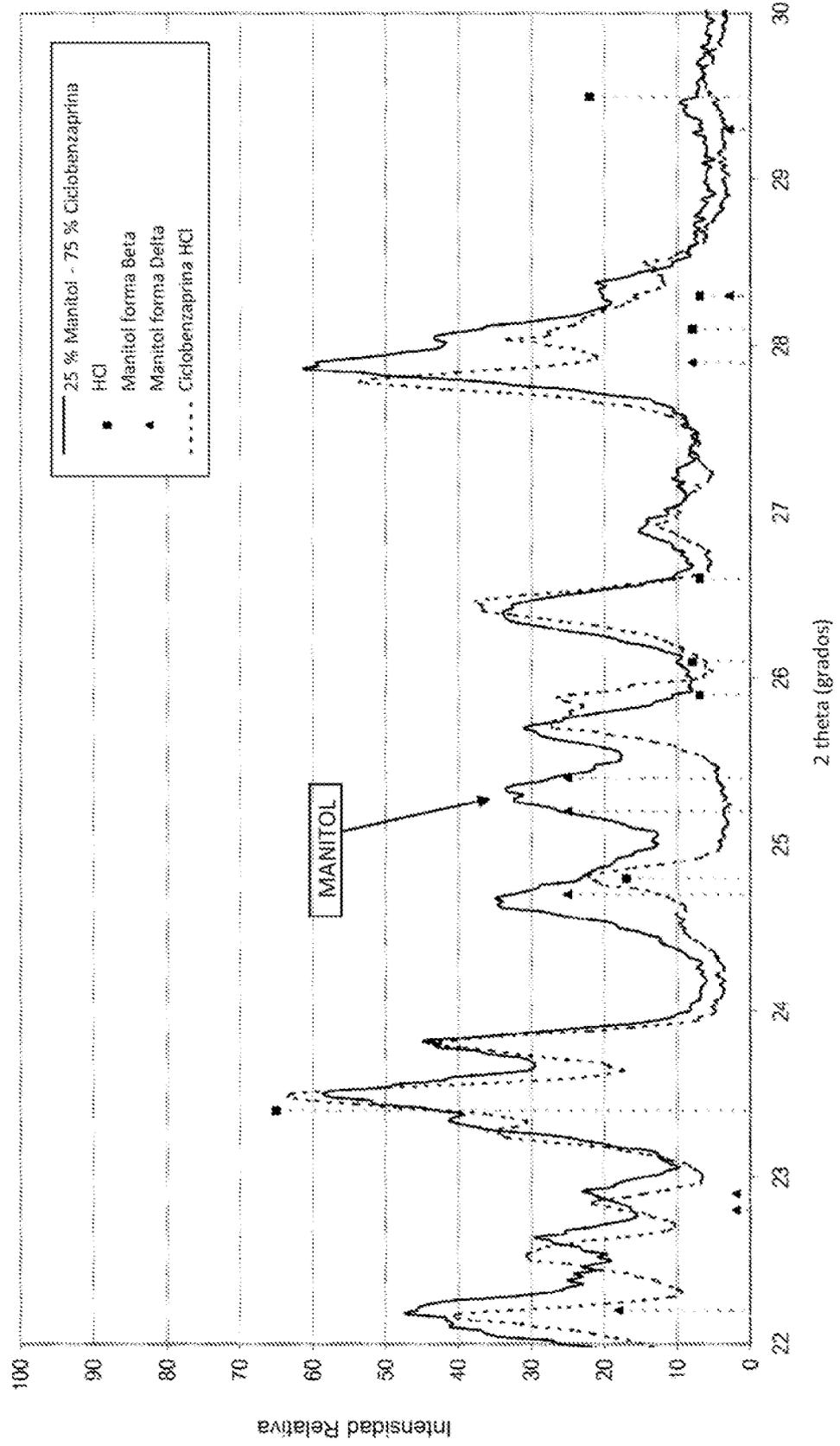


FIGURA 114

(Difractograma de Rayos X)

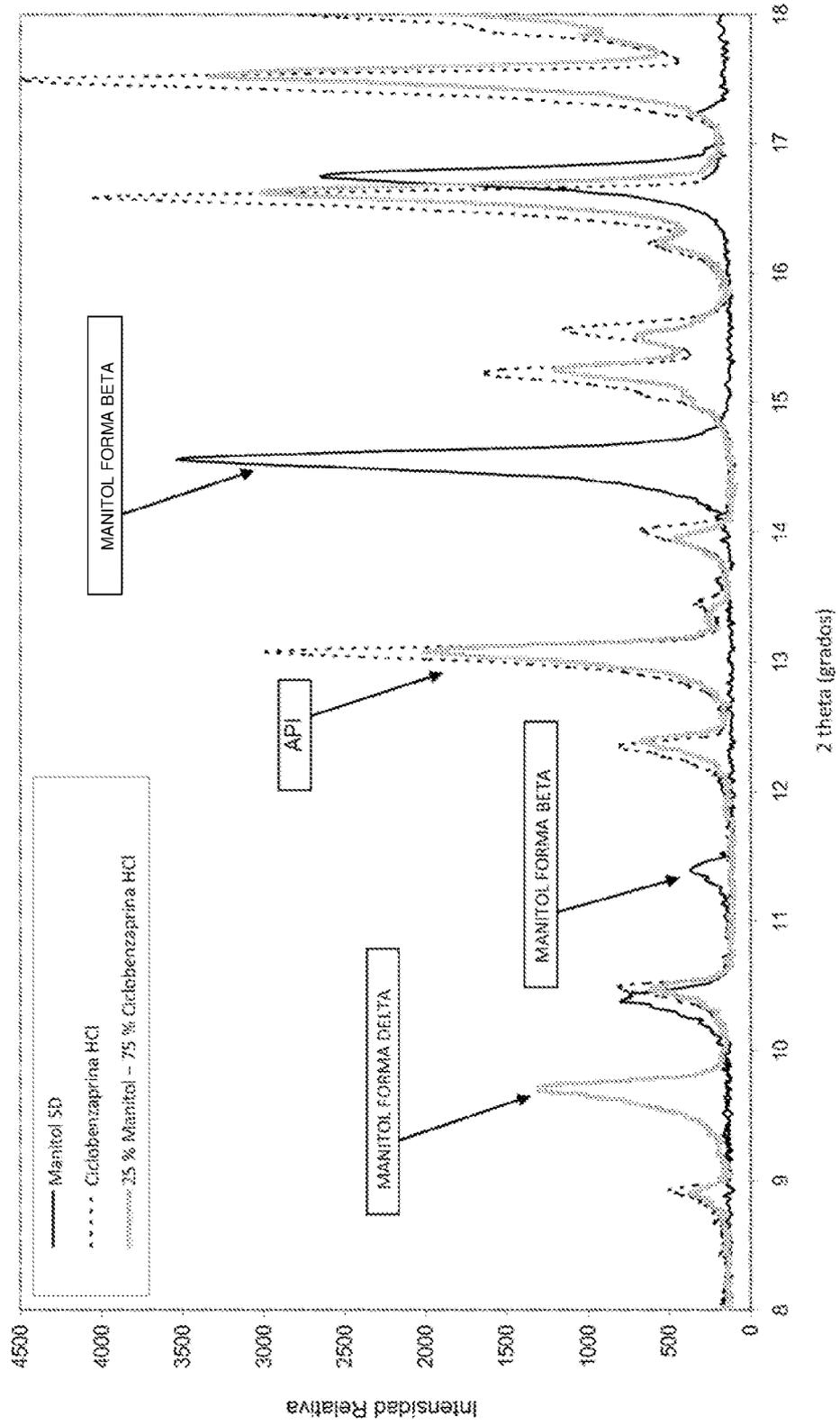


FIGURA 115

(Difractograma de Rayos X)

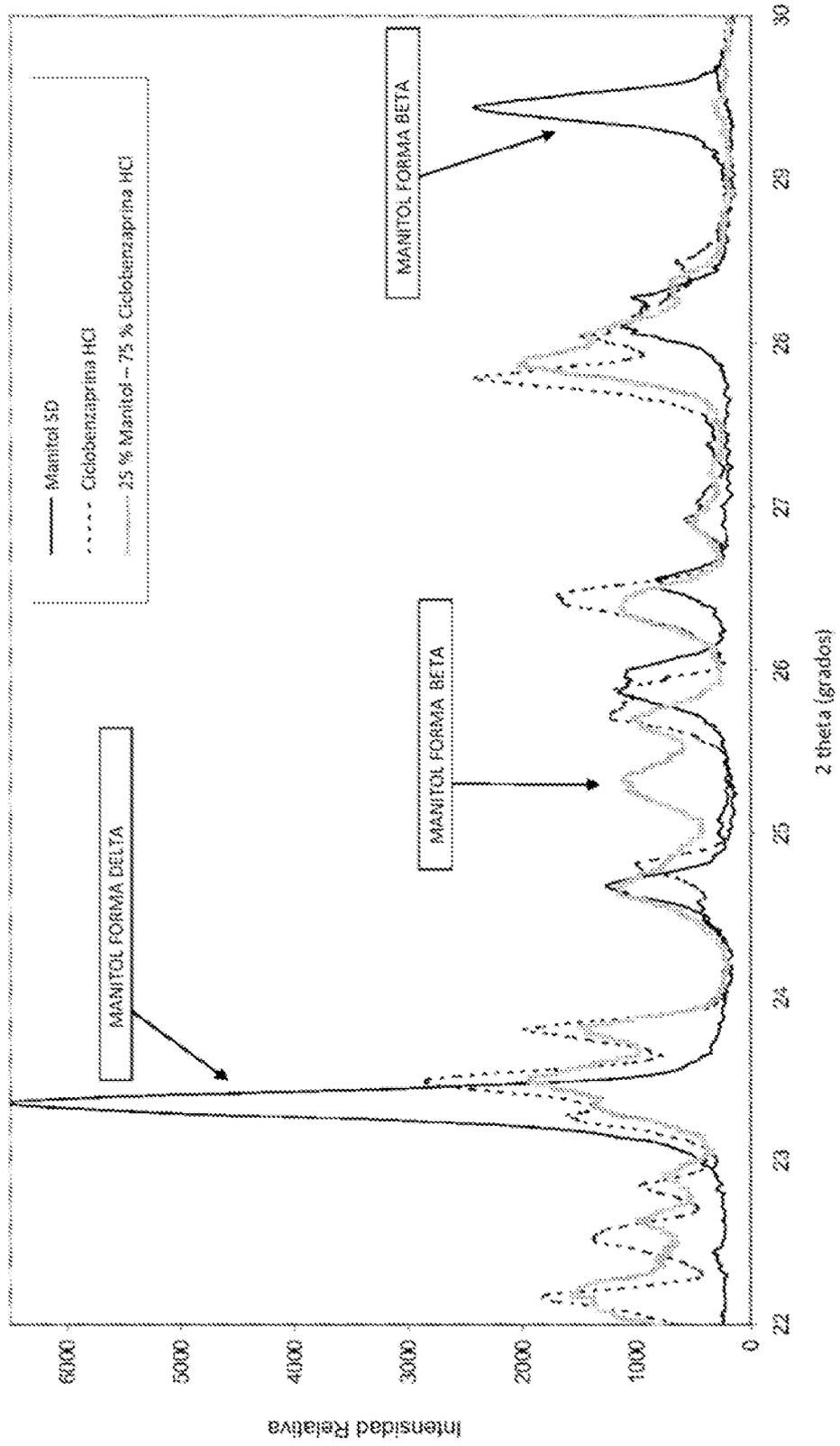


FIGURA 116

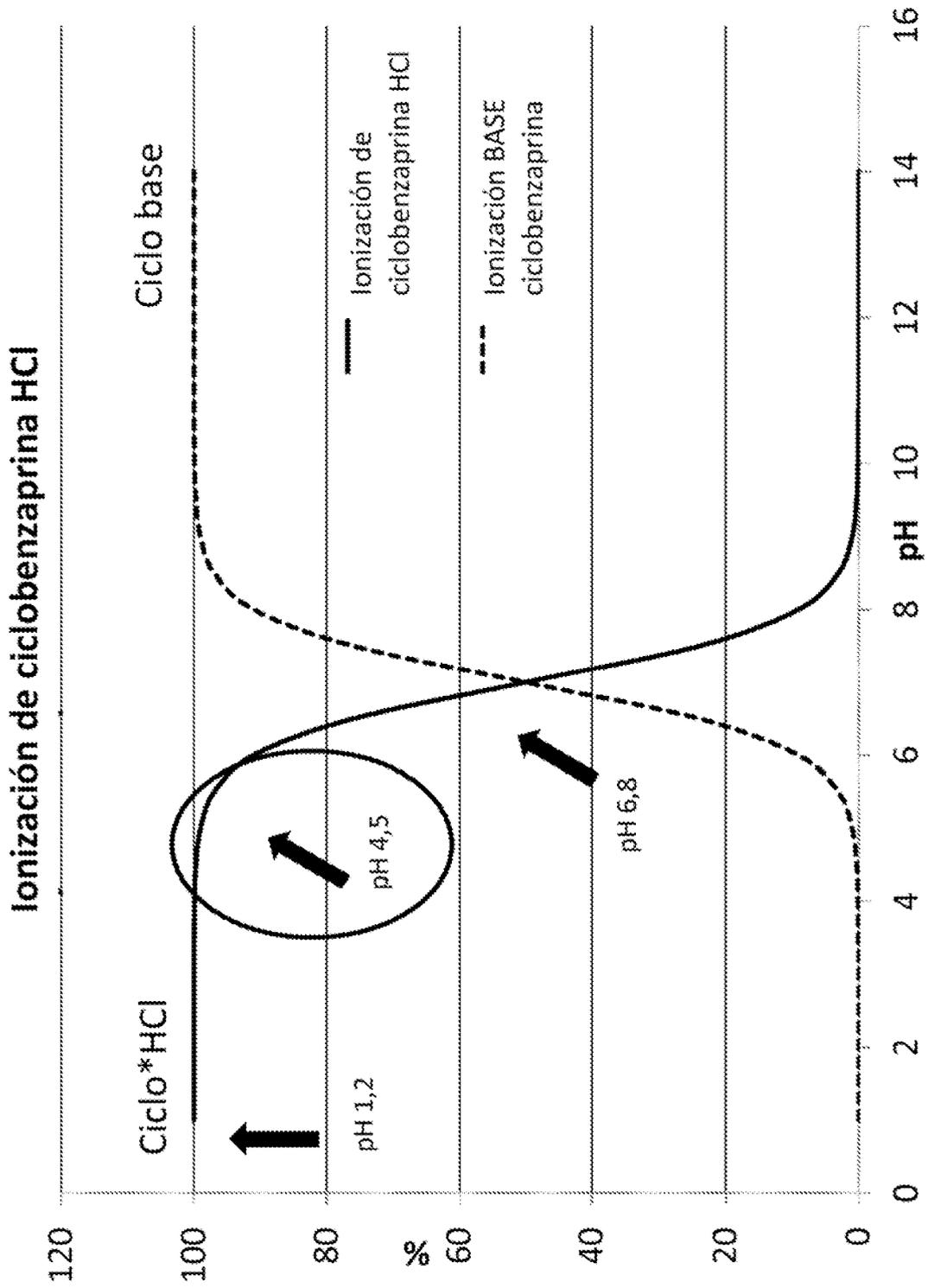


FIGURA 117

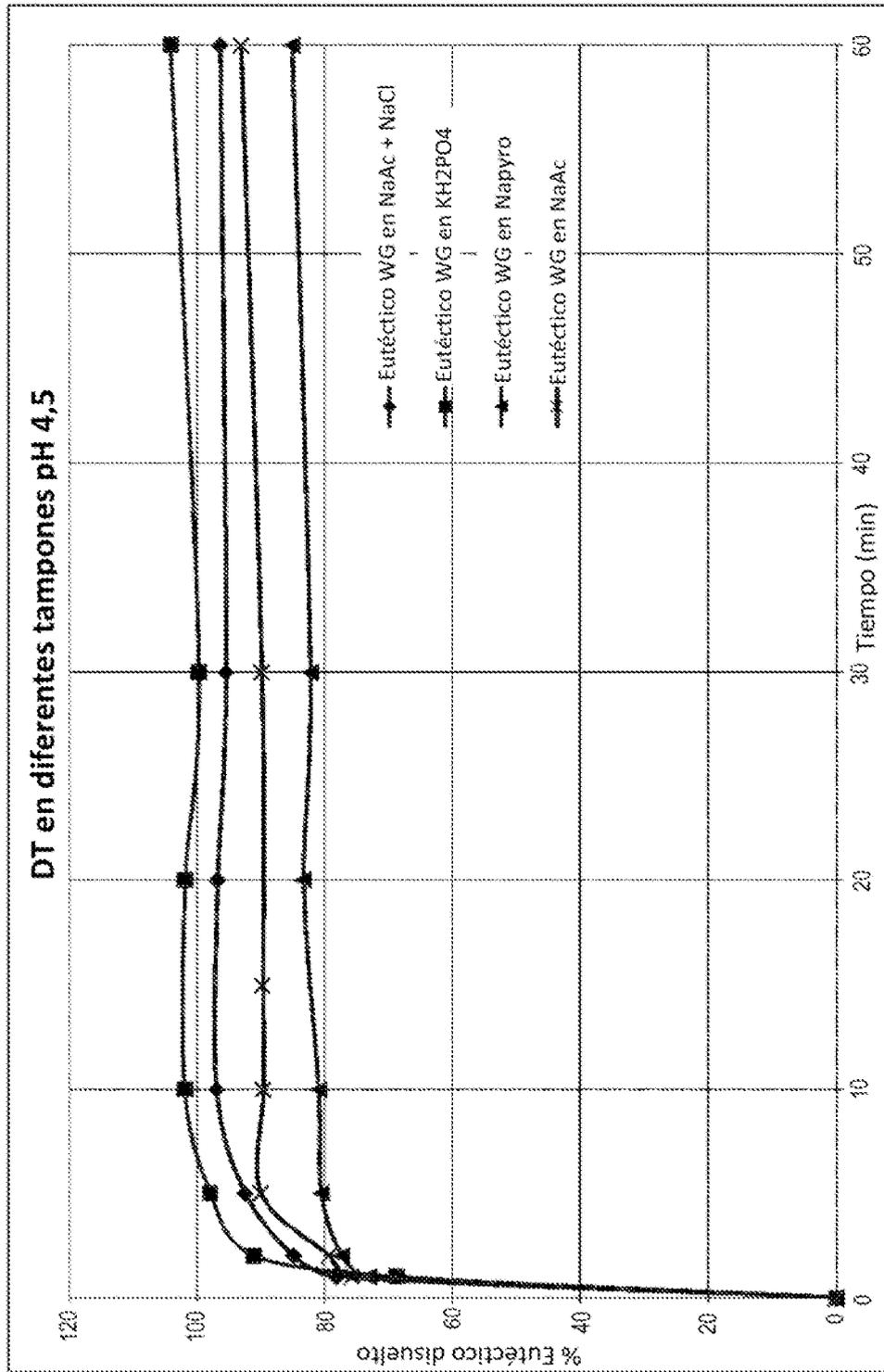


FIGURA 118

Prueba de disolución (Promedio)
Tampón: Pirofosfato de Na + mentocel pH 4,5

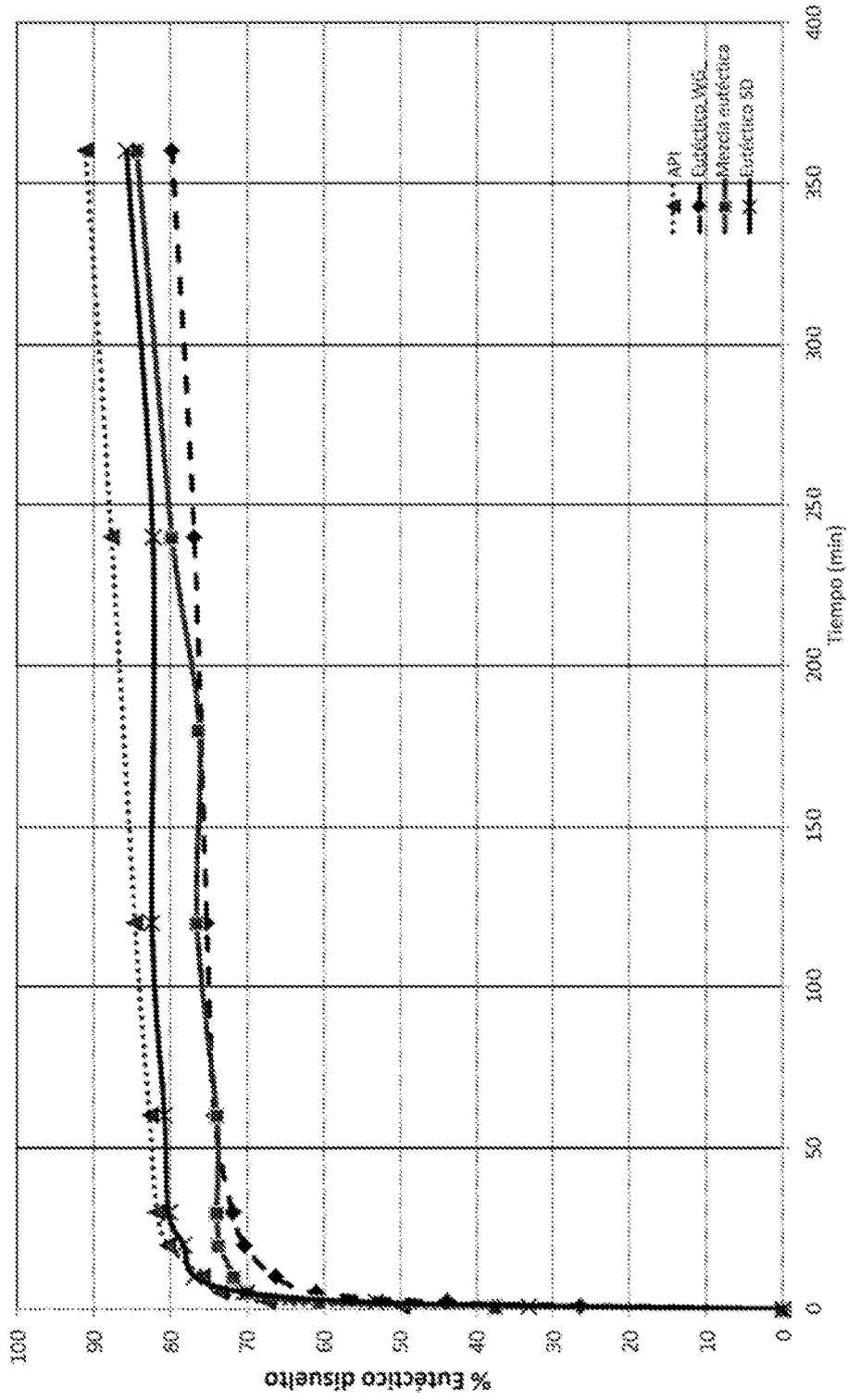


FIGURA 119

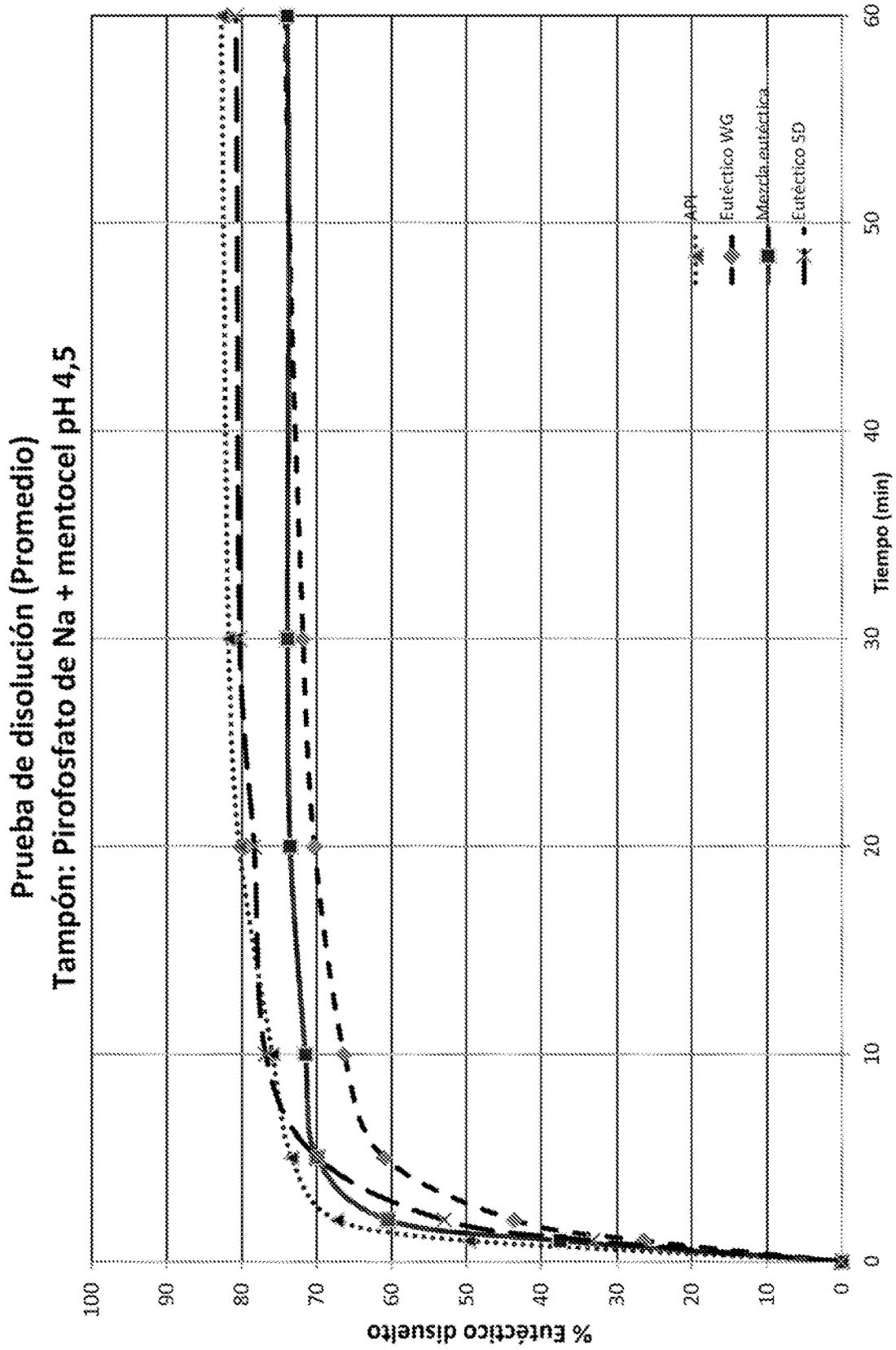


FIGURA 120