

800.153
L. 153
2004

**INFORME
TECNICO**

ESTADO FINAL

PROYECTO N° 203 - 3626

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 2 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobenzaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

1. RESUMEN EJECUTIVO

1.1 Antecedentes de la empresa

Empresa Solicitante: LABORATORIOS SAVAL

Rut Empresa: 91.650.000-9

Entidad Ejecutora: LABORATORIOS SAVAL

Código Proyecto: 203-3626

Título Proyecto: "Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobenzaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad".

1.2 Síntesis del proyecto de innovación

1.2.1 Objetivo General del Proyecto

Desarrollar una forma farmacéutica sólida de liberación prolongada de Ciclobenzaprina cuya eficacia sea evaluada mediante estudios "in vivo", realizando estudios farmacocinéticos y de biodisponibilidad.

1.2.2 Objetivos específicos

Para el desarrollo de la nueva formulación fue necesaria la planificación y ejecución de una serie de etapas bien definidas, las cuales tuvieron como objetivo lograr una formulación que cumpla con todos los estándares requeridos para un producto farmacéutico.

Etapas	Descripción
A	Caracterización del principio activo, excipientes y planificación global.
B	Etapas de preformulación y prueba in vitro
C	Formulación y Elaboración definitiva a escala de laboratorio
D	Pruebas Piloto y Estudio de Estabilidad Acelerado
E	Escalamiento Industrial del Proceso de manufactura
F	Estudios "in vivo" (Bioequivalencia/Biodisponibilidad)

1.3 Principales resultados del proyecto y conclusiones

Etapas A: Caracterización del principio activo, excipientes y planificación global.

Se realizó una completa caracterización físico-química del principio activo Ciclobenzaprina HCL y de los probables excipientes a emplear en el diseño de la formulación.

Etapas B. Etapas de preformulación y prueba in vitro

Se formularon y elaboraron a escala de laboratorio comprimidos de liberación prolongada de Ciclobenzaprina. Se evaluó "in vitro" la liberación del principio activo desde las formulaciones propuestas. Finalmente se seleccionó la formulación que cumple con las especificaciones establecidas.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 1 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

PROYECTO FONTEC

Tabla de Contenidos

	Páginas
1. - Resumen Ejecutivo	2 – 3
2. - Exposición del Problema	4 – 5
3. - Metodología y Plan de Trabajo	6 – 13
4. -Resultados Obtenidos	14 – 19
5. -Impacto del Proyecto	21 – 22
Referencias	23
Anexos	24

INFORME PROYECTO FONTEC
Agosto 2005

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 3 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

Etapas C. Formulación y Elaboración definitiva a escala de laboratorio.

Se confirmó la robustez de la fórmula desarrollada y se concluye que las variables estudiadas no afectan a la reproducibilidad de los parámetros reológicos, físico – químicos y farmacéuticos establecidos.

Etapas D. Pruebas Piloto y Estudio de Estabilidad Acelerado (EEA).

Se desarrolló y validó una metodología analítica aplicable a estudios de estabilidad para la "Determinación cualicuantitativa de Ciclobenzaprina Clorhidrato en comprimidos de liberación prolongada". El EEA aplicado a la formulación y su comportamiento en potencia del principio activo, nivel de producto de degradación y cumplimiento en: apariencia, atributos físicos y test de liberación, se mantienen dentro de las especificaciones establecidas, lo que permitió predecir un período de eficacia preliminar de 24 meses, el material de envase y las recomendaciones de condiciones de almacenaje.

Etapas E. Escalamiento Industrial del Proceso de manufactura.

Se definió un método de manufactura a escala industrial y los puntos críticos del proceso de fabricación. Se establecieron las especificaciones de calidad definitivas del producto.

Etapas F. Estudios "in vivo" (Bioequivalencia/Biodisponibilidad)

Se demostró que la forma desarrollada muestra efectivamente un comportamiento in vivo acorde a las características de un producto de liberación prolongada. Los estudios "in vivo" realizados permiten concluir:

- Un mejor control de los niveles plasmáticos, con disminución de fluctuaciones.
- El comportamiento farmacocinético in vivo del producto estudiado es consecuente con el comportamiento in vitro de una forma farmacéutica de liberación prolongada.
- Permite mejorar el cumplimiento del tratamiento, reduciendo el número de administraciones al día.

1.4 Impacto del proyecto

El desarrollo tecnológico de un comprimido de liberación prolongada de Ciclobenzaprina y su evaluación a través de estudios in vivo, permite plantear una alternativa en su administración disminuyendo el número de tomas al día mejorando el cumplimiento del tratamiento, lo cual es un directo beneficio para el paciente.

El mercado de Ciclobenzaprina crecerá, puesto que la forma de liberación prolongada permitirá a pacientes que estaban imposibilitados de ingerir la forma convencional incorporarlos a la terapia de relajantes musculares. Se espera que la forma de liberación prolongada desplace de manera significativa a la prescripción de la forma de liberación convencional.

Por otro lado la documentación recopilada en la etapa de desarrollo es un respaldo necesario para la obtención del registro sanitario en Chile y en otros países, trámite indispensable para el inicio de la comercialización de un producto farmacéutico.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 4 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobenzaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

2. EXPOSICIÓN DEL PROBLEMA

La Ciclobenzaprina HCl es un relajante de la musculatura esquelética que actúa a nivel del SNC (Sistema Nervioso Central) y que está relacionado estructural y farmacológicamente con los antidepresivos tricíclicos.

Se utiliza en contracturas músculo esqueléticas de diverso origen, desgarro, distensión muscular, tortícolis, esguinces y luxaciones. En bruxismo y disfunción témporo-mandibular. En fibromialgias agudas y crónicas, cefalea de origen tensional, síndrome tensional de localización occipital, suboccipital y cervical. Coadyuvante en la fisioterapia de rehabilitación.

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran la somnolencia, sequedad bucal y mareos, los cuales se reportan en el 16-39, 7-27 y 3-11% de los pacientes, respectivamente (1).

Actualmente la forma farmacéutica de elección para el tratamiento con Ciclobenzaprina HCl es el comprimido convencional de liberación inmediata. Esta forma produce muchas fluctuaciones plasmáticas debido a su rápida desintegración y absorción lo que podría originar los efectos adversos ya descritos.

Experiencias anteriores con otras drogas (ej. psicofármacos como Venlafaxina HCl), permiten plantear el desarrollo de una forma farmacéutica de liberación prolongada que permita obtener concentraciones plasmáticas más estables y con una disminución de los efectos adversos. Además, las formas farmacéuticas de liberación prolongada permiten disminuir las frecuencias de administración ayudando al cumplimiento de la terapia (1).

Según texto oficiales internacionales una forma farmacéutica de liberación modificada se define como: "la forma farmacéutica en la cual las características de liberación de la droga, en cuanto al transcurso del tiempo o lugar son seleccionadas para cumplir objetivos terapéuticos que no ofrecen formas farmacéuticas convencionales como soluciones, ungüentos o forma farmacéutica de rápida disolución". La Farmacopea Americana (USP) reconoce dos tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada:

- Liberación Prolongada, son aquellas que permiten disminuir a lo menos dos veces la frecuencia de administración en comparación con las drogas que se presentan en forma convencional
- Liberación Retardada, son aquellas que no liberan el principio activo inmediatamente después de la administración (Farmacopea USP 22, 1990) .

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 5 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

La forma farmacéutica desarrollada, consiste en comprimidos de matriz hidrofílica en donde la liberación del principio activo se obtiene por difusión desde la matriz y por erosión de esta misma.

Las ventajas de una matriz hidrofílica son: permitir una cinética de liberación de pseudo orden cero, ser de fácil preparación y permite aplicar procesos de manufactura convencionales.

En la siguiente figura se esquematiza el proceso de liberación del principio activo desde una matriz hidrofílica.

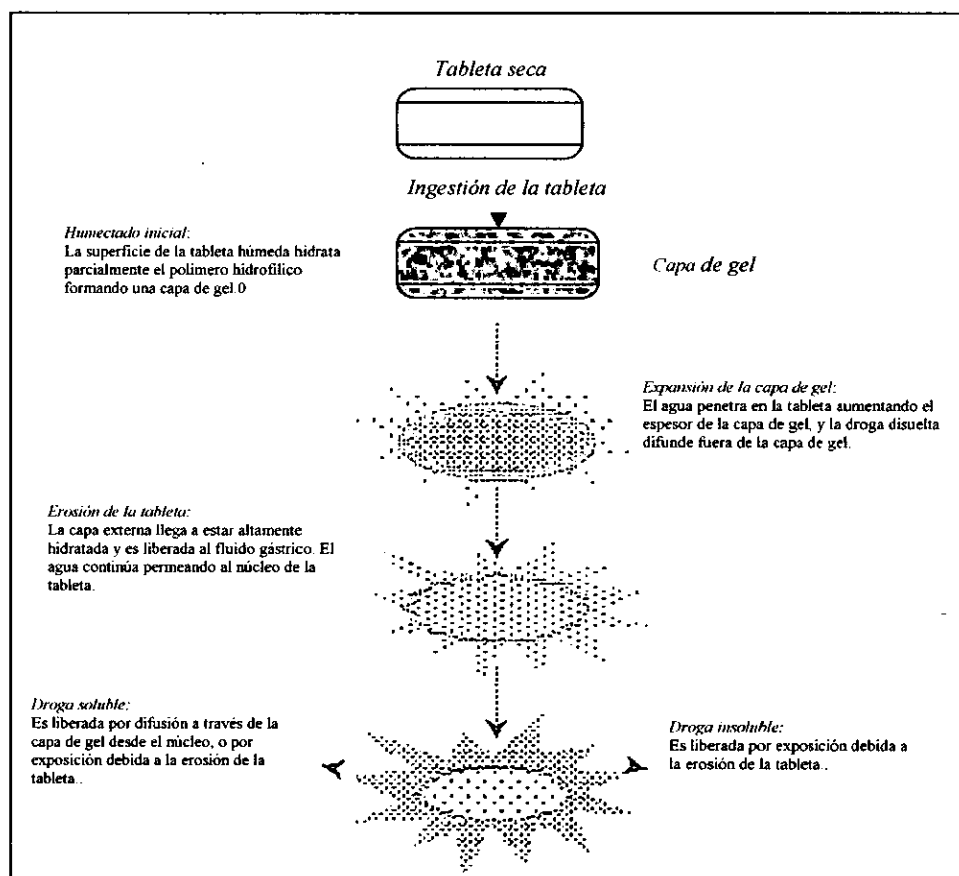


Figura 1. Esquema del comportamiento de un comprimido de matriz polimérica.

Junto con la obtención de la fórmula y los métodos para control de especificaciones de la misma, se debe ejecutar el estudio "in vivo" (Bioequivalencia/Biodisponibilidad)" cuyo objetivo es determinar una serie parámetros farmacocinéticos que permiten definir la eficacia del producto desarrollado.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 6 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

3. METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

Para el desarrollo de la nueva formulación fue necesaria la planificación y ejecución de una serie de etapas bien definidas, que tienen como objetivo lograr una formulación que cumpla con todos los estándares requeridos para un producto farmacéutico.

En la siguiente tabla se detallan cada una de las etapas ejecutadas:

Tabla 1. Etapas de desarrollo

ETAPAS	Descripción
A	Caracterización del principio activo, excipientes y planificación global.
B	Etapas de preformulación y prueba in vitro
C	Formulación y Elaboración definitiva a escala de laboratorio
D	Pruebas Piloto y Estudio de Estabilidad Acelerado
E	Escalamiento Industrial del Proceso de manufactura
F	Estudios "in vivo" (Bioequivalencia/Biodisponibilidad)
G	Etapas de Evaluación y Confección de Informes.

Este plan de trabajo esta representado gráficamente mediante Carta Gantt adjunta en el ANEXO 2.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 7 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

3.1 DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES REALIZADAS

Etapa A: Caracterización del principio activo, excipientes y planificación global.

En esta etapa se llevaron a cabo las siguientes actividades:

a.1 Estudio bibliográfico

a.2 Caracterización del principio activo y excipientes

a.3. Reuniones periódicas con el equipo de trabajo a fin de organizar las actividades del proyecto.

Etapa B: Preformulación y Pruebas in vitro

El orden de las actividades desarrolladas en esta etapa, se esquematiza en el Anexo 1.

b1.Preformulación

b1.1 Definición de la forma farmacéutica a desarrollar.

La forma farmacéutica estudiada, consiste en comprimidos de matriz hidrofílica en donde la liberación del principio activo se obtiene por difusión desde la matriz y por erosión de esta misma.

Como condición cada producto de liberación prolongada debe cumplir con un perfil de liberación in vitro que sea reproducible de lote a lote. En esta etapa se definió el perfil de liberación ideal en base a la información recopilada.

b1.2 Se determinaron las variables que influyen en la velocidad de liberación, las que fueron consideradas en el diseño de las distintas fórmulas preliminares.

Las principales variables influyentes sobre la velocidad de liberación desde una matriz hidrofílica es el tipo de agente retardante utilizado el tipo de diluyente a utilizar. Considerando los aspectos mencionados anteriormente, se desarrollaron diversas fórmulas preliminares.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 8 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobenzaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

b1.3 Fabricación a escala de laboratorio de lotes experimentales de comprimidos, donde se llevó a cabo procesos tales como:

- a) Elaboración de un método preliminar de manufactura.
- b) Proceso de fabricación, obtención y caracterización de la mezcla de polvos.
- c) Selección de la matricería adecuada para un comprimido de liberación prolongada
- d) Proceso de moldeado por compresión
- e) Caracterización fisico-química de los comprimidos

b2. Pruebas in vitro

En esta etapa se analizaron las muestras obtenidas de las pruebas preliminares, realizándose controles Físico Químicos y Biofarmacéuticos.

En paralelo a esta etapa B, se desarrolló e implementó la Metodología Analítica aplicada a producto terminado para la Valoración de Ciclobenzaprina HCl y Test de Liberación.

Etapa C. Formulación y Elaboración definitiva a escala de laboratorio.

En esta etapa se evaluó la reproducibilidad del comportamiento de la fórmula seleccionada en la Etapa B. Para ello se consideraron diversas variables determinando si éstas alteran los parámetros físicos y químicos obtenidos en la etapa de preformulación. Las variables estudiadas fueron las siguientes:

c1. Aumento del tamaño de lote a escala de laboratorio.

El aumento del tamaño de lote puede modificar significativamente los parámetros reológicos de la mezcla de polvos a comprimir. A su vez, los cambios reológicos pueden modificar parámetros físicos de los comprimidos, como dureza, dimensiones, friabilidad, uniformidad de peso, aspecto y porosidad. Para evaluar si este escalamiento representa un problema se evaluó un lote a escala de laboratorio.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 9 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

c2. Robustez de la formulación: Evaluación de diferentes lotes de principio activo y agentes retardantes

La fórmula definitiva debe ser robusta frente a la variación de lote a lote de las materias primas que la componen, ya que pueden afectar parámetros físicos, químicos y de perfil de liberación de la formulación. Para evaluar si existe una desviación importante en las características de los comprimidos, al utilizar diversos lotes de materias primas, se prepararon pruebas utilizando diferentes lotes, tanto de principio activo como de agente retardante, ya que en esta formulación son los componentes de mayor influencia.

Etapas D. Pruebas Piloto y Estudio de Estabilidad Acelerado.

Las pruebas aceleradas de estabilidad en la fase de desarrollo de producto, constituyen una forma de evaluar diferentes formulaciones, materiales de envase o procesos de fabricación en estudio durante un tiempo corto y definido.

De acuerdo a las recomendaciones de las ICH/Q1A, el diseño y protocolo del Estudio de Estabilidad Acelerado incluyó:

- Definición de número y tamaño de lotes
- Definición de la fórmula, material de empaque, método de manufactura y especificaciones Condiciones de almacenaje empleadas en las pruebas aceleradas (25°C ± 2 ° /60% ± 5% HR; 40°C ± 2°/75% ± 5% HR; 30°C ± 2° /70% ± 5%HR)
- Duración del estudio y frecuencia de controles (0,1,2,3,y 6 meses)
- Test Físico – Químicos determinando todas las características del producto con probabilidad de resultar afectadas por las condiciones extremas de almacenaje, por ejemplo: valoración, producto de degradación, propiedades físico-químicas (aspecto, dureza, perfil de liberación).

d.1 Fabricación. En esta etapa se fabricaron 3 pruebas piloto. Cada una de ellas fue caracterizada física y químicamente, para comprobar el cumplimiento de las especificaciones establecidas para este producto en desarrollo.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 10 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

d.2 Estudio de Estabilidad Acelerado (EEA):

Frecuencia de controles y Evaluación de resultados :

En la evaluación de resultados del estudio de estabilidad acelerado (EEA) se considera como cambio significativo:

- Una disminución de un 5% en la potencia del principio activo respecto al inicio del estudio.
- Producto de Degradación (PDG) que exceda el límite
- Cambios en el aspecto y/o atributos físicos
- No cumplimiento de los límites especificados para Test de liberación

Los resultados sirvieron de base para determinar la estabilidad del producto desarrollado. Se pudo establecer un período de eficacia preliminar de 24 meses dado que las características físicas, químicas y farmacéuticas permanecieron dentro de las especificaciones en el período de estudio (6 meses).

Métodos analíticos aplicados a producto terminado :

La etapa de Estudio de estabilidad Acelerada contempló una *Validación a la metodología analítica aplicada a producto terminado*.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 11 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

Etapas E. Escalamiento industrial del proceso de manufactura.

En esta etapa se llevó a cabo la definición del método de manufactura a escala industrial y de los parámetros finales de control y supervisión.

e1. Confección del método de manufactura y fabricación a escala industrial

El detalle de las operaciones, áreas, equipos a utilizar y el tiempo considerado en cada uno de ellos, en el método de manufactura definitivo, se definió en base a los datos de fabricación obtenidos durante las etapas de formulación, prueba piloto y finalmente en la fabricación a escala industrial.

e2. Definición de controles del proceso

En esta etapa se logró establecer los controles necesarios para verificar el proceso de fabricación y asegurar la calidad del producto final. Los controles de proceso se definen de acuerdo a las etapas de fabricación involucradas caracterizando granel, núcleos y comprimidos recubiertos, desde punto de vista reológico y de parámetros farmacéuticos.

Etapas F. Estudios "in vivo" (Bioequivalencia (BE) /Biodisponibilidad (BA))

Según lo indicado en CFR 21 320.24, se puede utilizar varios métodos in vivo e in vitro para medir la Biodisponibilidad del producto y establecer la Bioequivalencia. Estos métodos incluyen estudios farmacocinéticos, estudios farmacodinámicos, estudios clínicos y estudios in vitro.

La Guía para la Industria sobre "Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente – consideraciones generales, recomienda realizar los siguientes estudios para un fármaco de liberación prolongada:

- Un estudio de dosis única, en ayunas, de todas las concentraciones de comprimidos/cápsulas.
- Un estudio de dosis única y el efecto de los alimentos para la concentración más alta.
- Un estudio de estado estacionario para la concentración más alta.

Esta etapa fue dividida en tres partes, las cuales se detallan a continuación:

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 12 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

1º Parte: Estudio de Biodisponibilidad (BD).

Esta etapa tiene por objeto establecer la biodisponibilidad relativa de un comprimido liberación controlada de Ciclobenzaprina de 20 mg, utilizando como referencia el producto de liberación convencional Reflexan de 10 mg.

La definición de **Biodisponibilidad** involucra dos conceptos: uno que se refiere a la cantidad absorbida, eficiencia de absorción o disponibilidad sistémica, y el otro cinético o velocidad de absorción.

- a) Por otro lado se define como **formulaciones bioequivalentes** a aquellas que son formulaciones de equivalentes químicos que al administrarlas al mismo individuo y a la misma dosis, presentan biodisponibilidades comparables (10).

Para determinar si el producto desarrollado cumple in vivo con la característica de unos comprimidos de liberación prologada, fue necesario determinar una serie de parámetros farmacocinéticos:

- a) Concentración máxima (C_{máx}):
- b) ABC (o AUC): El área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo
- c) T_{máx}: Tiempo al que se alcanza la concentración plasmática máxima.
- d) Tiempo Medio de Residencia (TMR)
- e) Tiempo de latencia

2º Parte: Estudio Farmacocinético en dosis múltiple.

La Farmacocinética se define como el estudio de la evolución de las concentraciones plasmáticas del fármaco y sus metabolitos en el tiempo.

Esta etapa tuvo por objeto:

- a) Establecer el comportamiento farmacocinético en dosis múltiple del comprimido desarrollado. Esto se logró comparando índices representativos de fluctuación (de concentraciones plasmáticas) del comprimido de liberación prolongada con las del producto convencional de referencia.
- b) Evaluar el comportamiento de los voluntarios, en cuanto a sus condiciones neurológicas, al recibir esta administración de medicamento, que corresponde a la administración habitual de una terapia. En esta evaluación se consideró:
 - Hábitos de sueño
 - Somnolencia mediante escala de sueño de Epworth
 - Equilibrio y coordinación mediante examen neurológico.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 13 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

- Orientación temporal y espacial mediante examen Minimental State.
- Atención, concentración, distractibilidad, memoria verbal inmediata y de trabajo mediante repetición de series de dígitos del Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition.

3º Parte: Evaluación de la influencia de los alimentos en la biodisponibilidad .

La coadministración de alimentos con productos farmacéuticos orales puede influenciar la BA y/o BE del fármaco desde el punto de vista de liberación del principio activo desde la forma farmacéutica y de su absorción.

En esta etapa se establecen los potenciales cambios en la Biodisponibilidad relativa, cuando el comprimido desarrollado se administra en presencia de una dieta rica en grasas.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 14 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobenzaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

4. RESULTADOS OBTENIDOS

Etapa A. Caracterización del principio activo, excipientes y planificación global.

Durante la Etapa A, se realizó una completa caracterización físico-química del principio activo Ciclobenzaprina HCL y de los probables excipientes a emplear en el diseño de la formulación. La información generada fue relevante para el desarrollo propiamente tal de la fórmula cualicuantitativa comprendida en la Fase B.

Estudios de compatibilidad físico – química:

Los resultados del estudio de compatibilidad física del principio activo con los excipientes, indican que todos los excipientes evaluados son compatibles físicamente con la Ciclobenzaprina, por lo que cada uno de ellos pudo ser utilizado en diversas proporciones en cada una de las preformulaciones de acuerdo lo requerido.

Se determinaron los factores de mayor influencia en la estabilidad del principio activo tales con la temperatura, hidrólisis ácida, hidrólisis básica y oxidación.

Se completa la implementación de metodologías analíticas para la evaluación de la materia prima Ciclobenzaprina y otros.

Se definen las especificaciones de sustancia activa y otros probables componentes de la formulación

Etapa B. Etapa de preformulación y prueba in vitro

Formulación preliminar

Durante el desarrollo de las distintas formulaciones preliminares, se evaluó la influencia del agente retardante diferentes proporciones y la influencia de diluyentes de distintas solubilidades sobre el perfil de liberación de Ciclobenzaprina.

Fabricación a escala de laboratorio.

La caracterización física de los comprimidos obtenidos en esta etapa indica que todas las pruebas cumplen con los requerimientos establecidos para este tipo de comprimido, es decir, características organolépticas, peso, dureza, friabilidad y dimensiones.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 15 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobenzaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

Pruebas in vitro

En esta etapa se caracterizó el perfil de liberación de cada una de las fórmulas preliminares. Se determinó el efecto del agente retardante en distintas proporciones y la influencia de los diferentes diluyentes sobre el perfil de liberación. Los resultados de estos ensayos permitieron seleccionar la fórmula más adecuada para ejecutar la siguiente etapa de desarrollo o Etapa C denominada "Formulación y Elaboración definitiva a escala de laboratorio".

Etapa C. Formulación y Elaboración definitiva a escala de laboratorio

c1. Los resultados obtenidos indican que el aumento del tamaño de lote no influye en las características reológicas de la mezcla ni en los parámetros físicos de los comprimidos obtenidos.

c.2 En la caracterización física y Test de liberación de cada una de las pruebas obtenidas en la Etapa c.2, se observa que la desviación entre los resultados de cada una de ellas es mínima cumpliendo con las especificaciones establecidas y reproduciendo los valores obtenidos para la etapa de preformulación (Etapa B).

Además se puede concluir que la formulación es robusta, ya que el estudio de su comportamiento frente a diferentes lotes de principio activo y agente retardante, no influye de manera determinante en las características finales del producto.

Etapa D. Pruebas Piloto y Estudio de Estabilidad Acelerado

Los resultados del estudio de estabilidad acelerado realizado sobre los tres lotes piloto sometidos a las condiciones de stress $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}/75\% \pm 5\% \text{ HR}$ y $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}/70\% \pm 5\% \text{ HR}$. a los 0, 1, 2, 3 y 6 meses, permiten caracterizar la formulación de Ciclobenzaprina 20 mg comprimidos de liberación como estable, mostrando que los parámetros físico-químicos y farmacéuticos establecidos, se mantienen dentro de las especificaciones de calidad definidas.

De acuerdo a los resultados se puede asignar un período de eficacia preliminar de 24 meses, que deberá ser confirmado con el seguimiento del protocolo propuesto y los estudios de estabilidad en condiciones reales (6,7).

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 16 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobenzaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

El parámetro de test de liberación, crítico para la forma farmacéutica de liberación, se controló según protocolo al inicio y al Tiempo 3 meses. Los porcentajes encontrados de Ciclobenzaprina HCL a 1, 4, 8 y 12 horas se mantienen dentro de los rangos establecidos, lo que determina la buena estabilidad físico-química y por lo tanto la eficiencia de la forma farmacéutica.

El estudio de estabilidad acelerado (3 meses) permite definir que el material de elección sería el Tipo III – Barrera a humedad 100%, que mantiene los atributos de calidad de la forma farmacéutica desarrollada, sin cambio, y permitirá comercializar el producto en zona climática II (Subtropical o templada) y en zona climática IV (cálida – húmeda).

Etapa E. Escalamiento industrial del proceso de manufactura

e.1 La prueba de fabricación a escala industrial, permitió obtener datos relevantes para la confección del método de manufactura definitivo, como por ejemplo:

- Horas hombre involucradas en cada proceso.
- Equipos utilizados en las diversas etapas de fabricación.
- Rendimiento de la fabricación, compresión y recubrimiento.

Los resultados encontrados en la etapa de escalamiento industrial deberán ser confirmados con la reproducibilidad lote a lote que permitirá validar el método de manufactura y asegurar la calidad del producto.

e.2 La etapa de definición de controles de proceso y la aplicación de éstos durante el escalamiento industrial, permitió caracterizar el producto en su forma semielaborada y final.

Los resultados obtenidos en la caracterización física - química permiten confirmar las especificaciones predefinidas durante la etapa de preformulación y prueba piloto y establecer en definitiva las especificaciones de calidad para el producto Ciclobenzaprina comprimido de liberación prolongada.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 17 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

Etapa F. Estudios "in vivo" (Bioequivalencia (BE) /Biodisponibilidad (BA))

1° Parte: Estudio de Biodisponibilidad.

INFORME 1: ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD DE UN COMPRIMIDO DE CICLOBENZAPRINA DE LIBERACION CONTROLADA

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en la Biodisponibilidad de Ciclobenzaprina entre ambos productos en estudio.

En este estudio el ABC promedio fue de 92% para el producto de liberación controlada respecto al de liberación convencional. Realizado el análisis estadístico, este parámetro estuvo dentro de los criterios que se aplican en los estudios para establecer Bioequivalencia.

Las Cmax (Concentraciones máximas) obtenidas para el producto de liberación prolongada fueron significativamente menores que para la liberación convencional.

El producto desarrollado muestra efectivamente una liberación prolongada y al ser administrada al organismo proporciona perfiles de concentración plasmáticas atenuados sin la presentación de picos altos de concentración.

2° Parte: Estudio Farmacocinético en dosis múltiple.

INFORME 2: ESTUDIO FARMACOCINETICO EN DOSIS MULTIPLE DE UN COMPRIMIDO DE CICLOBENZAPRINA DE LIBERACION CONTROLADA

El análisis de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en esta etapa permitió determinar que la administración del comprimido de liberación controlada cada 24 horas genera un máximo de concentración más atenuado y que su fluctuación se mantiene en forma intermedia entre los resultados estimados para el producto de liberación convencional en sus dos tipos de proyecciones: 10 mg cada 12 horas y 20 mg cada 24 horas.

3° Parte: Evaluación de la influencia de los alimentos en la biodisponibilidad.

INFORME 3: EVALUACION DE LA INFLUENCIA DE ALIMENTOS EN LA BIODISPONIBILIDAD DE UN COMPRIMIDO DE LIBERACION

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de disposición de Ciclobenzaprina administrada en ayunas y con una dieta grasa.

La cuantía de la absorción, medida a través del ABC(área bajo la curva), fue estadísticamente mayor cuando el producto se administró con la dieta grasa. La Cmax (Concentración máxima)

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 18 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

aumentó y el tmax disminuyó, ambos significativamente, lo que indica una mayor velocidad del proceso de absorción. El parámetro TMR (tiempo medio de residencia) y los tiempos de latencia no demostraron diferencias entre ambas administraciones.

La magnitud de los cambios en la Cmax y en el tmax, no indican la existencia del fenómeno de liberación abrupta o "dumping", ya que el producto sigue mostrando una liberación prolongada en el tiempo.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 19 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobenzaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

CONCLUSIONES GENERALES.

- Se desarrollaron e implementaron las metodologías analíticas destinadas al análisis de las materias primas (principio activo y agente retardante de la liberación) y producto terminado.
- Se completó la caracterización físico-química del principio activo Ciclobenzaprina HCl, así como sus especificaciones de calidad.
- Se formularon y elaboraron a escala de laboratorio comprimidos de liberación prolongada de Ciclobenzaprina.
- Se evaluó in vitro la liberación del principio activo desde las formulaciones propuestas.
- Se caracterizó a través de parámetros físico-químicos cada una de las formas farmacéuticas ensayadas.
- Se seleccionó la formulación que cumple con las especificaciones establecidas.
- Se evaluó y confirmó la robustez de la fórmula desarrollada y seleccionada en la Etapa B (preformulación y Pruebas in vitro). Se concluye que las variables estudiadas no afectan a la reproducibilidad de los parámetros reológicos, físico – químicos y farmacéuticos establecidos, resultados que fueron confirmados con la prueba de escalamiento industrial.
- El protocolo de estudio de estabilidad acelerado aplicado a la formulación y su comportamiento en potencia del principio activo, nivel de producto de degradación, cumplimiento en: apariencia, atributos físicos y test de liberación, se mantienen dentro de las especificaciones establecidas.
- El estudio de estabilidad acelerado realizado a los lotes piloto, permiten predecir un período de eficacia preliminar de 24 meses, el material de envase a emplear y las recomendaciones de condiciones de almacenaje.
- Durante la Fase D, se logró desarrollar y validar una metodología analítica aplicable a estudios de estabilidad para la "Determinación cualicuantitativa de Ciclobenzaprina Clorhidrato en comprimidos de liberación prolongada", que cumple con todos los parámetros de desempeño analítico.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 20 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobenzaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

- Se definió un método de manufactura a escala industrial y los puntos críticos del proceso de fabricación.
- Se establecieron las especificaciones de calidad definitivas del producto, es decir los parámetros reológicos, físico – químicos y farmacéuticos
- Al establecer la biodisponibilidad relativa de la forma desarrollada, se determina que no se presentan diferencias estadísticamente significativas con el producto de liberación convencional de referencia.
- Los resultados obtenidos para los parámetros farmacocinéticos C_{max}, t_{max} y TMR, demuestran que la forma desarrollada efectivamente muestra un comportamiento in vivo acorde a las características de un producto de liberación prolongada, disminuyendo los picos altos de concentración y manteniendo concentraciones estables durante el período de administración.
- No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de Biodisponibilidad de Ciclobenzaprina administrada en ayunas y con una dieta grasa.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 21 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobenzaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

5. IMPACTOS DE PROYECTO

El desarrollo del Proyecto permitió cumplir con los objetivos planteados en cuanto a:

a) Beneficios técnicos – económicos:

Estimamos que el mercado de Ciclobenzaprina crecerá, puesto que la nueva forma farmacéutica de liberación prolongada permitirá a pacientes que estaban imposibilitados de ingerir la forma convencional incorporarlos a la terapia de relajantes musculares aumentando el número de pacientes usuarios.

Se espera que la forma de liberación prolongada de Ciclobenzaprina desplace de manera significativa a la prescripción de la forma de liberación convencional. Actualmente no existe en el mercado el producto de liberación prolongada, por lo cual no tendría mayor competencia ni dificultad para producir el desplazamiento de la forma de disolución convencional.

Laboratorio Saval se encuentra cursando una solicitud de patente en Chile que reivindica esta formulación

La documentación obtenida en el desarrollo permitirá desarrollar un Plan promocional para dar a conocer el producto al cuerpo médico.

b) Respaldo ante la autoridad sanitaria:

Los resultados obtenidos en la etapa de estudios in vivo, constituyen un requisito para la obtención de la Autorización Sanitaria por parte del Instituto de Salud Pública, requerimiento para cualquier producto farmacéutico nuevo que sale al mercado.

Los estudios in vitro e in vivo permitirán cursar la tramitación correspondiente para exportar el producto a otros países que son hoy mercados de interés para la empresa.

c) Beneficios para el paciente:

El diseño de una formulación y el desarrollo tecnológico de un "proceso de fabricación" de una forma farmacéutica - comprimido de liberación prolongada de Ciclobenzaprina - cuya velocidad de liberación del principio activo es más controlada y lenta que comprimidos de liberación convencional lográndose un mejor control de los niveles plasmáticos.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 22 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

En cuanto a la administración del medicamento, la forma farmacéutica desarrollada, permite reducir el número de tomas al día, asegurando una continuidad y cumplimiento del tratamiento

b) Garantías de calidad del producto:

La implementación de metodologías analíticas y test "in vitro" que permiten evaluar la reproducibilidad lote a lote de las especificaciones de calidad definidas para esta forma farmacéutica y controlar el buen funcionamiento de este sistema terapéutico.

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 23 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobenzaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

REFERENCIAS

- 1.American Societe of Hospital Pharmacist. Skeletal muscle Relaxants. Drug Information 92 USA, 2001, Pág. 1327-1328.
- 2.Gregory A., et al: Cyclobezaprine Pharmacokinetics, Including the Effects of Age, Gender, and Hepatic Insufficiency. Journal of Clinical Pharmacology. 2002; 42:61-69.
- 3.Borenstein DG, Korn S: Efficacy of a low-dose regimen of ciclobenzaprine hydrochloride in acute skeletal muscle spasm: results of two placebo-controlled trials. Clinclal Therapy. 2003 Apr; 25(4): 1056-73.
- 4.Santandrea S, et al: A double-bind crossover study of two cyclobenzaprine regiments in primary fibromyalgia syndrome. J Int Med Res. 1993 Mar-Apr; 21(2):74-80.
5. Razaghi A. and Schwartz J: Release of Cyclobenzaprine Hydrochloridre from Osmotically Rupturable Tablets. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2002; 28(6): 695-701
6. "ICH Harmonised Tripartite Guidelaine: Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2)".
7. "ICH Harmonised Tripartite Guidelaine: Evaluation of Stability Data"
8. "Guidance for Industry: *Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation and Application of In Vitro/In Vivo Correlations*"
9. Arancibia A: Biodisponibilidad de medicamentos, Simposio Internacional I. 1992;28.
- 10.Cadórninga R.: Biodisponibilidad de medicamentos, Simposio Internacional I. 1992;287.

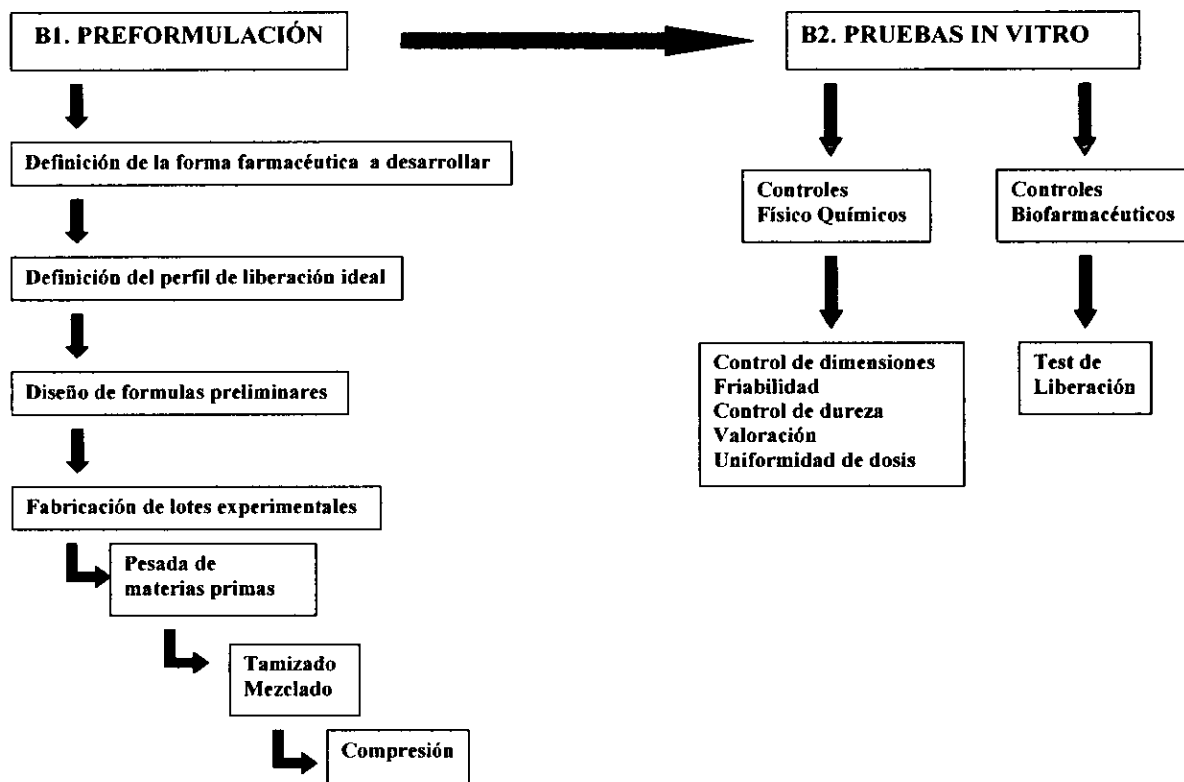
	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 24 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobenzaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobenzaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"

ANEXOS

	Laboratorios Saval S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo	LS-0325
	PROYECTO FONTEC	Página 25 de 25
	"Desarrollo de una forma farmacéutica sólida, de liberación controlada de Ciclobezaprina, y evaluación "in vivo" de su biodisponibilidad"	

ANEXO 1 Diagrama de flujo. Actividades desarrolladas en Etapa B "Preformulación y pruebas in vitro"



ANEXO 2 Carta Gantt: Resumen de actividades desarrolladas.

▼ Inicio ejecución del proyecto

● **Reunión coordinativa proyecto**

Tiempo utilizado en la actividad descrita

[illegible]

Tiempo utilizado en la actividad descrita

ETAPA B

Reunión coordinativa proyecto	Tiempo utilizado en la actividad descrita
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13
14	14
15	15
16	16
17	17
18	18
19	19
20	20
21	21
22	22
23	23
24	24
25	25
26	26
27	27
28	28
29	29
30	30
31	31
32	32
33	33
34	34
35	35
36	36
37	37
38	38
39	39
40	40
41	41
42	42
43	43
44	44
45	45
46	46
47	47
48	48
49	49
50	50
51	51
52	52
53	53
54	54
55	55
56	56
57	57
58	58
59	59
60	60
61	61
62	62
63	63
64	64
65	65
66	66
67	67
68	68
69	69
70	70
71	71
72	72
73	73
74	74
75	75
76	76
77	77
78	78
79	79
80	80
81	81
82	82
83	83
84	84
85	85
86	86
87	87
88	88
89	89
90	90
91	91
92	92
93	93
94	94
95	95
96	96
97	97
98	98
99	99
100	100

[illegible]

- Reunión coordinativa proyecto

Tiempo utilizado en la actividad descrita

[illegible]

● Reunión coordinativa proyecto ■ Tiempo utilizado en la actividad descrita

● Reunión coordinativa proyecto

Tiempo utilizado en la actividad descrita

[illegible]

Tiempo utilizado en la actividad descrita

Estudio Bioequivalencia / Biodisponibilidad