

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 276**

51 Int. Cl.:

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

A61K 31/51 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2020 PCT/EP2020/073786**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.03.2021 WO21037874**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2020 E 20758242 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024 EP 4021509**

54 Título: **Forma de dosificación oral sólida que comprende naproxeno y vitamina B12**

30 Prioridad:

26.08.2019 EP 19193618

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

21.08.2024

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**KARPUKHIN, DENIS;
MA, ZHENBO y
SALMON, CONROY CLIVE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 977 276 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

Forma de dosificación oral sólida que comprende naproxeno y vitamina B12

5 Campo técnico

La presente invención se refiere al uso de naproxeno para el tratamiento del dolor.

10 Antecedentes de la invención

Como una de las dolencias más comunes en el mundo, la lumbalgia es la principal causa de limitación de la actividad y ausencia laboral, lo que impone una gran carga económica a los individuos, las familias, las comunidades, la industria y los gobiernos.

15 La parte baja de la espalda incluye las cinco vértebras (denominadas L1-L5) de la región lumbar. Los espacios entre las vértebras se mantienen mediante almohadillas gomosas redondas denominadas discos intervertebrales, que actúan como amortiguadores a lo largo de la columna vertebral para amortiguar los huesos cuando el cuerpo se mueve. Bandas de tejido conocidas como ligamentos mantienen las vértebras en su lugar, y los tendones unen los músculos a la columna vertebral. Treinta y un pares de nervios tienen sus raíces en la médula espinal, y controlan los movimientos del cuerpo y transmiten señales del cuerpo al cerebro (véase "Low Back Pain Fact Sheet", National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Publicación NIH N° 15-5161, 2014).

20 Las directrices de práctica clínica mundiales actualmente establecidas recomiendan sistemáticamente el uso de paracetamol como tratamiento de primera línea. Como tratamiento de segunda línea para la lumbalgia, la administración de naproxeno es una opción destacable.

Si bien tanto el paracetamol como el naproxeno tienen perfiles de eficacia y seguridad bien establecidos, existe una importante necesidad insatisfecha para los pacientes cuyo dolor permanece incontrolado a pesar del tratamiento máximo.

30 Investigaciones recientes han destacado el papel de las vitaminas B para atender la lumbalgia y mejorar los resultados clínicos generales. Las vitaminas del complejo vitamínico B están disponibles comercialmente en DSM® Nutritional Products, Suiza.

35 Si bien los mecanismos exactos de la eficacia del complejo vitamínico B en el tratamiento de la lumbalgia aún se desconocen en gran medida, la hipótesis predominante implica el aumento del control inhibitor aferente de las neuronas nociceptivas en la médula espinal, la mejora de la velocidad de conducción de los nervios sensoriales, y la reducción de la hiperexcitabilidad neuronal mediante la alteración de las corrientes de sodio en ganglios de la raíz dorsal lesionados (Q. Fu et al. B Vitamins Suppress Spinal Dorsal Horn Nociceptive Neurons en *Cat. Neurosci Lett* 1988;95:192-197; C. Jolivald et al. B Vitamins Alleviate Indices of Neuropathic Pain in Diabetic Rats. *Eur J Pharmacol* 2009;612:41-47; X. Song et al. Thiamine Suppresses Thermal Hyperalgesia Inhibits Hyperexcitability, and Lessens Alterations of Sodium Currents in Injured Dorsal Root Ganglion Neurons in Rats. *Anesthesiology* 2009; 110:387-400). Tanto el naproxeno como las vitaminas del complejo vitamínico B están disponibles comercialmente. Para mejorar el cumplimiento por parte del paciente, es necesaria una combinación de dosis fija (CDF) de naproxeno y al menos una vitamina del complejo vitamínico B. La CDF deberá ser una forma de dosificación oral sólida que trate la lumbalgia de forma más eficaz que el naproxeno solo, que mejore el cumplimiento por parte del paciente, que tenga pocos o ningún efecto secundario, sea estable en almacenamiento, sea fácil de tragar, sea fácil de fabricar y/o cumpla patrones de calidad de la industria farmacéutica tales como la uniformidad de contenido. Se conocen CDF de naproxeno y vitamina B, por ejemplo, por el documento US2015/157585 A1.

50 Sumario de la invención

La compresión de naproxeno como tal para producir un comprimido es muy difícil, o incluso imposible. Por lo tanto, el naproxeno se granula antes de comprimirlo para producir un comprimido.

55 La forma más sencilla de proporcionar una combinación de dosis fija (CDF) de naproxeno y vitamina B12 sería granular naproxeno sódico soluble en agua junto con cristales de vitamina B12 solubles en agua, utilizando agua como disolvente de procesamiento para la granulación húmeda. Los gránulos así obtenidos se podrían entonces comprimir para producir comprimidos. La granulación húmeda acuosa es más rentable y más sostenible que el uso de un disolvente orgánico como disolvente de procesamiento. Además, no existe riesgo de explosión al usar agua en lugar de un disolvente orgánico.

Sin embargo, los inventores de la presente invención han elegido un enfoque diferente.

65 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una forma de dosificación oral sólida, comprendiendo dicho procedimiento la adición extragranular de vitamina B12 a una composición intragranular, en el

que dicha composición intragranular comprende naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Si se sigue este enfoque, se puede fabricar una forma de dosificación oral sólida que tenga la dureza, la friabilidad y/o la uniformidad de contenido requeridas de modo que cumpla con los patrones de calidad de la industria farmacéutica, tales como la uniformidad de contenido.

Al aplicar el procedimiento de la invención, se obtiene una mezcla que comprende a) gránulos y b) vitamina B12, en la que dichos gránulos comprenden naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aglutinante. Después, dicha mezcla se puede introducir en cápsulas o recipientes, o se puede comprimir para producir comprimidos.

Al fabricar una forma de dosificación farmacéutica, es preferible o incluso obligatorio que cada una de las formas de dosificación farmacéuticas fabricadas (por ejemplo, cada comprimido) contenga la misma cantidad de vitamina B12. Esto se conoce como "uniformidad de contenido de vitamina B12". Debido a la baja cantidad de vitamina B12 por comprimido, cápsula, etc., esta es una tarea muy complicada. Los inventores han descubierto que la uniformidad de contenido de vitamina B12 se puede mejorar significativamente si en el proceso de fabricación se utiliza una formulación secada por pulverización de vitamina B12 en lugar de cristales de vitamina B12. Las formulaciones de vitamina B12 secadas por pulverización disponibles comercialmente son polvos que normalmente comprenden menos del 1% en peso de cianocobalamina, con respecto al peso total del polvo.

Sorprendentemente, la uniformidad de contenido de vitamina B12 solo aumenta si la formulación comercialmente secada por pulverización de vitamina B12 se añade después de la granulación de naproxeno. Por lo tanto, una forma de realización de la invención se refiere a un procedimiento para preparar una forma de dosificación oral sólida, comprendiendo dicho procedimiento la adición extragranular de una formulación secada por pulverización de vitamina B12 a una composición intragranular, en el que dicha composición intragranular comprende naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aglutinante.

La combinación de dosis fija (CDF) de la invención trata la lumbalgia de forma más eficaz que el naproxeno solo, y/o mejora el cumplimiento por parte del paciente. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a la dosificación oral sólida descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de la lumbalgia.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

La presente invención se refiere a naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una sal de un metal alcalino). La forma de realización preferida de la presente invención se refiere al naproxeno sódico. El naproxeno sódico es un polvo cristalino de color blanco a blanco cremoso que es soluble en agua. Los comprimidos de naproxeno comercialmente disponibles, tales como Aleve® y Naprosyn®, contienen naproxeno sódico.

La compresión directa es la forma más corta, más eficaz y menos compleja de producir comprimidos. El fabricante puede comprimir una mezcla del fármaco con excipientes. No se requieren etapas de procesamiento adicionales. Desafortunadamente, algunos polvos son difíciles de comprimir incluso si en la mezcla se incluye un aglutinante/adhesivo fácilmente compactable, pero los gránulos de los mismos polvos a menudo se comprimen más fácilmente.

Los "gránulos" se forman mediante granulación. La granulación es el proceso de formación de gránulos, e implica la aglomeración de partículas finas en gránulos más grandes. La granulación húmeda y la granulación seca son dos tipos de tecnologías de granulación. Los gránulos de la presente invención se forman preferentemente mediante granulación húmeda. La granulación húmeda requiere un disolvente de procesamiento. En el contexto de la presente invención, el agua es el disolvente de procesamiento preferido. Para la aglomeración de partículas finas en gránulos más grandes, puede ser necesario un aglutinante. Al realizar la granulación húmeda, el aglutinante debe adaptarse al disolvente de procesamiento escogido. Los gránulos de la presente invención se forman preferentemente mediante granulación húmeda, en la que se usa agua como disolvente de procesamiento, y en la que se usa un aglutinante adecuado para la granulación húmeda acuosa. Normalmente, tales aglutinantes son solubles en agua. Los aglutinantes preferidos son PVP (polivinilpirrolidona, también denominada comúnmente polividona o povidona) y HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa; abreviado: hipromelosa).

Cuando se fabrica una forma de dosificación farmacéutica sólida, un compuesto particular puede mezclarse con otros ingredientes antes de la granulación, y así puede incorporarse dentro de los gránulos obtenidos. Esto se denomina "adición intragranular". Alternativamente, un compuesto particular (o una mezcla de compuestos) se puede mezclar con gránulos prefabricados, ya existentes. Esto se denomina "adición extragranular". Después de la adición extragranular, la mezcla obtenida se puede procesar adicionalmente (por ejemplo, se puede comprimir para producir comprimidos, o se puede envasar en bolsitas). Por lo tanto, un compuesto "extragranular" no forma parte de un gránulo (es decir, está fuera de un gránulo), mientras que un compuesto "intragranular" forma parte de un gránulo. Un "composición intragranular" es una composición obtenida mediante un proceso de granulación. Un ejemplo de una composición intragranular son los gránulos descritos en el presente documento.

La presente invención se refiere a una combinación de dosis fija (CDF) que comprende al menos una vitamina B. En el contexto de la presente invención, los términos "**vitamina B**" y "**vitamina del complejo B**" se usan indistintamente y se refieren preferentemente a vitamina B1, vitamina B6 y vitamina B12.

"**Vitámeros**" de una vitamina particular son compuestos químicos que alivian una deficiencia vitamínica particular en un sistema biológico deficiente en vitaminas. De este modo, son compuestos que poseen una actividad vitamínica dada. A menudo, los vitámeros de una vitamina particular tienen una estructura molecular similar.

En el contexto de la presente invención, el término "**vitamina B1**" se refiere a cualquier vitámero de la vitamina B1. Así, el término "vitamina B1" incluye tiamina, derivados fosforilados de tiamina, y derivados sintéticos de tiamina, tales como benfotiamina. Normalmente, un derivado es un compuesto que se deriva de un compuesto similar mediante una reacción química. En una forma de realización preferida de la invención, el término "vitamina B1" se refiere a clorhidrato de tiamina, mononitrato de tiamina, benfotiamina, o una mezcla de los mismos. La vitamina B1 más preferida es el clorhidrato de tiamina.

En el contexto de la presente invención, el término "**vitamina B6**" se refiere a cualquier vitámero de la vitamina B6. De este modo, el término "vitamina B6" incluye piridoxina, sales de piridoxina y derivados de piridoxina. En una forma de realización preferida de la invención, el término "vitamina B6" se refiere a una sal de piridoxina. De la forma más preferida, el término "vitamina B6" se refiere a clorhidrato de piridoxina.

La vitamina B12 es una vitamina soluble en agua bien conocida. En el contexto de la presente invención, el término "**vitamina B12**" se refiere a cualquier vitámero de la vitamina B12 e incluye derivados de vitamina B12 y/o metabolitos de vitamina B12. Preferentemente, sin embargo, el término "vitamina B12" se refiere a cianocobalamina. La cianocobalamina se puede producir mediante fermentación usando microorganismos adecuados. La "vitamina B12 cristalina" comprende al menos el 98% en peso de vitamina B12, con respecto al peso total de los cristales. Preferentemente, la mezcla de la presente invención no comprende ninguna vitamina B12 cristalina. Una forma de realización preferida de la invención se refiere a una mezcla que comprende una formulación de vitamina B12 secada por pulverización. La expresión "**formulación secada por pulverización de vitamina B12**" se refiere a un polvo que se puede obtener mediante secado por pulverización de una solución acuosa que comprende vitamina B12 y al menos un excipiente, en el que dicho, al menos un, excipiente se selecciona preferentemente del grupo que consiste en citrato de sodio, citrato de trisodio, ácido cítrico, maltodextrina y almidón alimentario modificado. En una forma de realización preferida de la invención, la expresión "formulación secada por pulverización de vitamina B12" se refiere a un polvo que se puede obtener secando por pulverización una solución acuosa que comprende cianocobalamina y al menos un excipiente, en el que dicho, al menos un, excipiente se selecciona preferentemente del grupo que consiste en citrato de sodio, citrato de trisodio, ácido cítrico, maltodextrina y almidón alimentario modificado.

Debido a la presencia de al menos un excipiente, la formulación de vitamina B12 secada por pulverización comprende menos del 90% en peso de vitamina B12, con respecto al peso total de la formulación secada por pulverización. La concentración exacta de vitamina B12 en la formulación de vitamina B12 secada por pulverización depende de la cantidad de excipiente en la formulación secada por pulverización. Preferentemente, la formulación de vitamina B12 secada por pulverización de la invención comprende el 1% en peso o menos de vitamina B12, con respecto al peso total de la formulación secada por pulverización. El experto en la técnica entiende que están excluidas las formulaciones de vitamina B12 secadas por pulverización que están desprovistas de vitamina B12. Por lo tanto, la formulación de vitamina B12 secada por pulverización comprende preferentemente del 0,01 al 1% en peso, de forma más preferida del 0,05 al 0,5% en peso, y de la forma más preferida el 0,1% en peso de vitamina B12, con respecto al peso total de la formulación de vitamina B12 secada por pulverización. También preferentemente, la formulación de vitamina B12 secada por pulverización, tal como se usa en el contexto de la presente invención, es un polvo soluble en agua o dispersable en agua que comprende el 1% en peso o menos de cianocobalamina, con respecto al peso total del polvo. El experto en la técnica entiende que se excluyen los polvos que estén desprovistos de vitamina B12. Por lo tanto, la formulación de vitamina B12 secada por pulverización es preferentemente un polvo soluble en agua o dispersable en agua que comprende del 0,01 al 1% en peso, de forma más preferida del 0,05 al 0,5% en peso, y de la forma más preferida el 0,1% en peso de cianocobalamina, con respecto al peso total del polvo. En la forma de realización más preferida de la invención, la expresión "formulación de vitamina B12 secada por pulverización" se refiere a un polvo que se puede obtener secando por pulverización una solución acuosa que comprende cianocobalamina y al menos un excipiente, en la que dicho excipiente se selecciona preferentemente del grupo que consiste en citrato de sodio, citrato de trisodio, ácido cítrico, maltodextrina, y almidón alimentario modificado, y en la que dicho polvo comprende el 1% en peso o menos de cianocobalamina, con respecto al peso total del polvo. De nuevo, el experto en la técnica entiende que se excluyen los polvos que estén desprovistos de vitamina B12.

"**Requisito promedio estimado (EAR)**" es un valor de ingesta de nutrientes que se estima que cubre el requerimiento de la mitad de los individuos sanos en una etapa de vida y grupo de género. "**Ingestas dietéticas recomendadas (RDA)**" es el nivel de ingesta dietética que es suficiente para satisfacer las necesidades de nutrientes de casi todos (97 a 98 por ciento) los individuos sanos en una etapa de la vida y un grupo de género en particular. $RDA = EAR + 2 SD_{EAR}$, o si no hay datos suficientes para calcular la SD (desviación estándar), se usa un factor de 1,2 para calcular la RDA; $RDA = 1,2 * EAR$. "**Ingesta adecuada (AI)**" es el valor de ingesta recomendado basado en aproximaciones o

estimaciones observadas o determinadas experimentalmente de la ingesta de nutrientes por parte de un grupo (o grupos) de personas sanas que se supone que es adecuada; se utiliza cuando no se puede determinar una RDA. "Nivel de ingesta superior tolerable (UL)" es el nivel más alto de ingesta de nutrientes que probablemente no presente ningún riesgo de efectos adversos para la salud de casi todos los individuos de la población general.

Algunas leyes exigen que un producto que comprende una vitamina contenga, como mínimo, el 100% de la cantidad de vitamina declarada en el prospecto ("**cantidad declarada en el prospecto**"). Para garantizar que el contenido de vitamina en el producto cumpla con el requisito del 100% de la cantidad declarada en el prospecto durante toda la vida útil del producto, los fabricantes generalmente formulan productos que contengan vitaminas en cantidades superiores a la cantidad declarada en el prospecto (es decir, cantidades en exceso o excedentes) para compensar la pérdida debida a la degradación de la vitamina durante la vida útil del producto, y para compensar la variabilidad inherente del procedimiento de fabricación y los ensayos del producto. Normalmente, esto no se aplica a los principios activos farmacéuticos (API). Para los API, la cantidad declarada en el prospecto corresponde a la cantidad real (es decir, sin excedentes).

Las formas de dosificación oral sólidas son las formas de dosificación más importantes para los productos farmacéuticos, e incluyen comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, geles semisólidos, polvos, bolsitas, paquetes de barra, polvos listos para mezclar, inhaladores de polvo seco, y productos masticables. En una forma de realización preferida de la invención, el término "forma de dosificación oral sólida" se refiere a un comprimido, una cápsula o un polvo. Preferentemente, el polvo es un polvo soluble en agua o dispersable en agua. El polvo de la presente invención está preferentemente encerrado en un recipiente tal como una bolsa, bolsita, frasco, o paquete de barra.

Forma de dosificación oral sólida de la invención

La forma de dosificación oral sólida de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que se administra por vía oral a un paciente que necesita naproxeno. En el caso en el que la forma de dosificación oral sólida de la invención sea un polvo soluble en agua o dispersable en agua, se administra por vía oral a un paciente que necesita naproxeno una disolución o dispersión acuosa que comprende dicho polvo.

La forma de dosificación oral sólida de la invención es una combinación de dosis fija (CDF) que comprende naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vitamina B12 y opcionalmente al menos una vitamina B adicional. En una forma de realización preferida de la invención, la forma de dosificación oral sólida comprende (además de vitamina B12 y naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) también vitamina B1 y/o vitamina B6. De la forma más preferida, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende naproxeno sódico, vitamina B6, vitamina B1 y vitamina B12.

La cantidad de vitamina B1, vitamina B12 y vitamina B6 en la forma de dosificación oral sólida de la invención se guía por las cantidades dietéticas recomendadas (RDA) de la respectiva vitamina B, tal como se publica en: Institute of Medicine. 1998. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/6015>.

En una forma de realización de la invención, la forma de dosificación oral sólida de la invención comprende preferentemente el 50-120%, de forma más preferida el 50-100%, y de la forma más preferida el 80-100% de la RDA de vitamina B6. Un paciente puede tomar hasta 3 comprimidos de naproxeno (por ejemplo, Aleve®) en 24 horas. Los inventores sugieren sustituir estos 3 comprimidos de naproxeno por 3 formas de dosificación de combinación de dosis fija, comprendiendo cada una aproximadamente 1/3 de la RDA de la respectiva vitamina B. De este modo, en una forma de realización preferida de la invención, la forma de dosificación oral sólida de la invención comprende preferentemente el 20-50%, de forma más preferida el 20-35%, y de la forma más preferida el 25-33,3% de la RDA de vitamina B6. En una forma de realización de la invención, la forma de dosificación oral sólida de la invención comprende naproxeno sódico y vitamina B6, con una cantidad declarada en el prospecto de 200 mg de vitamina B6.

Esto se aplica *mutatis mutandis* también a la vitamina B1 y a la vitamina B12. En una forma de realización de la invención, la forma de dosificación oral sólida de la invención comprende preferentemente el 50-120%, de forma más preferida el 50-100%, y de la forma más preferida el 80-100% de la RDA para la vitamina B1, y/o comprende preferentemente el 50-120%, de forma más preferida el 50-100%, y de la forma más preferida el 80-100% de la RDA para la vitamina B12. En una forma de realización preferida de la invención, la forma de dosificación oral sólida de la invención comprende preferentemente el 20-50%, de forma más preferida el 20-35%, y de la forma más preferida el 25-33,3% de la RDA para la vitamina B1, y/o comprende preferentemente el 20-50%, de forma más preferida el 20-35%, y de la forma más preferida el 25-33,3% de la RDA para la vitamina B12.

La fuente preferida de vitamina B12 es la cianocobalamina. Las formulaciones de cianocobalamina secadas por pulverización están disponibles de calidad farmacéutica en DSM® Nutritional Products, Suiza. En una forma de realización de la invención, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende naproxeno sódico y 10 µg-1000 µg, preferentemente 100 µg-500 µg y de la forma más preferida 180 µg-300 µg de vitamina B12. En esta forma de realización, la forma de dosificación oral sólida de la invención es preferentemente un comprimido prensado.

La fuente preferida de vitamina B6 es clorhidrato de piridoxina. El clorhidrato de piridoxina de calidad farmacéutica también está disponible en DSM® Nutritional Products, Suiza. El nivel de vitamina B6 puede variar de 0,5 mg a 300 mg, correspondiente a un nivel de clorhidrato de piridoxina de 0,67 mg a 401,12 mg por porción. En una forma de realización de la invención, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende naproxeno sódico y 100 mg-400 mg, preferentemente 150 mg-300 mg, y de la forma más preferida 200 mg-270 mg de clorhidrato de piridoxina. En esta forma de realización, la forma de dosificación oral sólida de la invención es preferentemente un comprimido prensado.

En una forma de realización también preferida de la invención, la forma de dosificación oral sólida de la invención es un polvo soluble en agua o dispersable en agua que comprende preferentemente al menos un agente enmascarante del sabor tal como un edulcorante (por ejemplo, sucralosa), un ácido (por ejemplo, ácido cítrico o ácido málico) y/o un sabor (por ejemplo, sabor a limón o sabor a frambuesa). De este modo, una forma de realización de la invención se refiere a un polvo que comprende naproxeno sódico y de 0,67 mg a 401,12 mg de clorhidrato de piridoxina y preferentemente al menos un agente enmascarante del sabor.

En una forma de realización también preferida de la invención, la forma de dosificación oral sólida de la invención es una cápsula, en la que cada cápsula comprende preferentemente 110 mg de naproxeno sódico. El tamaño de la porción es de 2 cápsulas, lo que suma 220 mg de naproxeno sódico (cantidad declarada en el prospecto). De este modo, una forma de realización de la invención se refiere a una cápsula que comprende de 100 a 120 mg de naproxeno sódico y 10 mg-250 mg, preferentemente 75 mg-150 mg, y de la forma más preferida 100 mg-135 mg de clorhidrato de piridoxina.

En una forma de realización de la invención, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende preferentemente naproxeno sódico (cantidad declarada en el prospecto de 220 mg de naproxeno sódico o cantidad declarada en el prospecto de 200 mg de naproxeno), vitamina B1 (cantidad declarada en el prospecto de 100 mg), vitamina B6 (cantidad declarada en el prospecto de 200 mg) y vitamina B12 (cantidad declarada en el prospecto de 200 µg). En el caso de las vitaminas, los excedentes por encima de la cantidad declarada en el prospecto son aceptables o incluso recomendados. Para algunas vitaminas, los excedentes por encima de los indicados en la cantidad declarada en el prospecto pueden incluso ser esenciales.

Algunas vitaminas (y en particular la vitamina B12) son sensibles a la luz. Por lo tanto, se recomienda proteger de la luz a la forma de dosificación oral sólida de la invención. En una forma de realización, el comprimido de la invención está revestido con un revestimiento que proporciona protección contra la luz, tales como los revestimientos Opadry® (disponibles comercialmente en Colorcon). Una forma de realización preferida de la invención se refiere a un comprimido revestido que comprende naproxeno sódico, vitamina B6, vitamina B1 y vitamina B12, en el que el revestimiento del comprimido comprende al menos un agente fotoprotector que es preferentemente dióxido de titanio.

Esto se aplica *mutatis mutandis* a la cápsula de la invención. En una forma de realización, la cápsula de la invención comprende una cubierta de cápsula que proporciona protección contra la luz. Las cubiertas de cápsulas que tienen colores personalizados están disponibles en Capsugel®.

Adicionalmente o como alternativa, se puede usar un material de envasado que proteja de la luz. Ejemplos de materiales de envasado que proporcionan protección contra la luz son el aluminio y el polietileno de alta densidad (HDPE). Por tanto, una forma de realización se refiere a frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) que comprenden la forma de dosificación oral sólida de la invención. Otra forma de realización se refiere a un blíster, en el que dicho blíster proporciona protección contra la luz, y en el que dicho blíster encierra los comprimidos o cápsulas de la presente invención.

La mayor parte de las bolsitas y de los paquetes de barra también proporcionan protección contra la luz. Esto se aplica en particular a bolsitas, bolsas y paquetes de barra que contienen al menos una capa de aluminio. De este modo, una forma de realización se refiere a una bolsita, bolsa o paquete de barra que encierra la forma de dosificación oral sólida de la invención, en la que dicha bolsita, bolsa o paquete de barra protege de la luz a la forma de dosificación oral sólida encerrada, y en la que la forma de dosificación oral sólida es preferentemente un polvo soluble en agua o dispersable en agua.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento, en el que la forma de dosificación oral sólida de la invención se administra a un paciente que necesita naproxeno sódico, tal como un paciente que sufre dolor. Una forma de realización preferida de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento, en el que la forma de dosificación oral sólida de la invención se administra a un paciente que sufre dolor artrítico, cefalea, dolores musculares, dolor de muelas, dolor de espalda, lumbalgia, y/o calambres menstruales. De la forma más preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento, en el que la forma de dosificación oral sólida de la invención se administra a un paciente que sufre lumbalgia.

Otra forma de realización se refiere a la forma de dosificación oral sólida de la invención para su uso como medicamento. Una forma de realización preferida se refiere a la forma de dosificación oral sólida de la invención para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita naproxeno sódico y/o para su uso en el tratamiento del dolor.

Una forma de realización más preferida se refiere a la forma de dosificación oral sólida de la invención para su uso en el tratamiento del dolor artrítico, cefalea, dolores musculares, dolor de muelas, dolor de espalda, lumbalgia, y/o calambres menstruales. Una forma de realización aún más preferida se refiere a la forma de dosificación oral sólida de la invención para su uso en el tratamiento de la lumbalgia. La forma de realización más preferida se refiere a la forma de dosificación oral sólida de la invención para su uso en el tratamiento de la lumbalgia, en la que dicha forma de dosificación oral sólida es un comprimido que comprende al menos 220 mg de naproxeno sódico, de 90 mg a 150 mg de vitamina B1, de 180 mg a 300 mg de vitamina B6 y de 180 µg a 300 µg de vitamina B12.

Mezcla de la invención

La presente invención también se refiere a una mezcla que es adecuada para preparar la forma de dosificación oral sólida descrita en el presente documento. Dicha mezcla comprende gránulos y al menos una fuente de vitamina B12 extragranular, en la que dichos gránulos comprenden naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aglutinante. Por lo tanto, la mezcla es normalmente una mezcla de al menos dos compuestos sólidos.

En el caso en el que la forma de dosificación oral sólida sea un comprimido, el comprimido se puede obtener comprimiendo la mezcla de la invención para producir un comprimido. Para la compresión, se puede usar una prensa Piccola "B" equipada con herramientas cóncavas estándar redondas de 3/8", o cualquier otra prensa para comprimidos. En el caso en el que la forma de dosificación oral sólida sea una cápsula, la cápsula se puede obtener introduciendo la mezcla de la invención en cubiertas de cápsulas vacías, tales como cubiertas de cápsulas de tamaño "00" o tamaño "0". En el caso en el que la forma de dosificación oral sólida sea un polvo, la mezcla de la invención se introduce en recipientes, siendo dichos recipientes preferentemente bolsas, bolsitas o paquetes de barra.

Una forma de realización de la invención se refiere a una mezcla que comprende:

- a) gránulos, y
- b) vitamina B12, siendo preferentemente cianocobalamina

en la que dichos gránulos comprenden naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aglutinante, y en la que dicha mezcla comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El experto en la técnica entiende que, en esta forma de realización, la vitamina B12 es vitamina B12 extragranular. De este modo, alternativamente, la misma forma de realización puede reformularse como una mezcla que comprende:

- a) gránulos, y
- b) vitamina B12 extragranular, siendo preferentemente cianocobalamina extragranular

en la que dichos gránulos comprenden naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aglutinante, y en la que dicha mezcla comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Esto se aplica *mutatis mutandis* también a las siguientes formas de realización.

Una forma de realización preferida de la invención se refiere a una mezcla que comprende:

- a) gránulos, y
- b) al menos una formulación secada por pulverización de vitamina B12

en la que dichos gránulos comprenden naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aglutinante, y en la que dicha mezcla comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se encuentran disponibles comercialmente varios tipos de formulaciones de vitamina B12 secadas por pulverización. Aunque la mezcla de la invención puede comprender una mezcla de diferentes tipos de formulaciones de vitamina B12 secadas por pulverización, se prefiere que la mezcla de la invención comprenda solo un tipo de formulación de vitamina B12 secada por pulverización.

Una forma de realización también preferida de la invención se refiere a una mezcla que comprende:

- a) gránulos, y
- b) una formulación secada por pulverización de vitamina B12

en la que dichos gránulos comprenden naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aglutinante, y en la que dicha mezcla comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y en la que dicha formulación secada por pulverización de vitamina B12 es preferentemente un polvo soluble en agua o dispersable en agua, y en la que dicho polvo soluble en agua o

dispersable en agua comprende preferentemente del 0,01 al 1% en peso, de forma más preferida del 0,05 al 0,5% en peso y de la forma más preferida el 0,1% en peso de cianocobalamina, con respecto al peso total del polvo. Por lo tanto, la formulación secada por pulverización de vitamina B12 contiene preferentemente solo un poco de vitamina B12. Sin embargo, debido al bajo contenido de vitamina B12 de la formulación secada por pulverización, preferentemente se añade a la mezcla de la invención una cantidad relativamente grande de la formulación secada por pulverización. Una forma de realización preferida de la invención se refiere a una mezcla que comprende:

a) gránulos, y

b) una formulación secada por pulverización de vitamina B12

en la que dichos gránulos comprenden naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aglutinante, y en la que dicha mezcla comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y en la que dicha mezcla comprende del 1 al 40% en peso, preferentemente del 1 al 30% en peso, de forma más preferida del 5 al 25% en peso, y de la forma más preferida del 10 al 20% en peso de una formulación secada por pulverización de vitamina B12, con respecto al peso total de la mezcla.

La elección del excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables depende del uso de la mezcla.

En el caso en el que la mezcla esté destinada a comprimirse para producir comprimidos, la mezcla comprende además preferentemente al menos un diluyente (tal como celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, lactosa, maltodextrina, manitol, y mezclas de los mismos), opcionalmente al menos un disgregante (tal como croscarmelosa sódica, almidón, crospovidona, glicolato de almidón sódico, y mezclas de los mismos), y al menos un lubricante (tal como estearato de magnesio, polietilenglicol (PEG), estearato de calcio, talco, estearilfumarato de sodio, y mezclas de los mismos). De este modo, una forma de realización preferida de la invención se refiere a una mezcla que comprende:

a) gránulos, y

b) una formulación secada por pulverización de vitamina B12

en la que dichos gránulos comprenden naproxeno sódico y al menos un aglutinante, y en la que dicha mezcla comprende además al menos un diluyente (preferentemente celulosa microcristalina) y al menos un lubricante (preferentemente estearato de magnesio).

En el caso en el que la mezcla esté destinada a introducirse en cubiertas de cápsulas, la mezcla comprende opcionalmente al menos un agente de fluidez, tal como dióxido de silicio; la adición de un lubricante también es opcional. De este modo, una forma de realización preferida de la invención se refiere a una mezcla que comprende:

a) gránulos, y

b) una formulación secada por pulverización de vitamina B12

en la que dichos gránulos comprenden naproxeno sódico y al menos un aglutinante, y en la que dicha mezcla no contiene preferentemente ningún lubricante.

En el caso de que la mezcla esté destinada a envasarse en bolsitas, paquetes de barra, o similares, la mezcla comprende además preferentemente al menos un diluyente soluble en agua, tal como manitol, y/o al menos un agente enmascarante del sabor, tal como un edulcorante (por ejemplo, sucralosa), un ácido (por ejemplo, ácido cítrico o ácido málico) o un sabor (por ejemplo, sabor a limón o sabor a frambuesa). De este modo, una forma de realización también preferida de la invención se refiere a una mezcla que comprende:

a) gránulos, y

b) una formulación secada por pulverización de vitamina B12

en la que dichos gránulos comprenden naproxeno sódico y al menos un aglutinante, y en la que dicha mezcla comprende además al menos un diluyente soluble en agua y al menos un agente enmascarante del sabor, siendo dicho agente enmascarante del sabor preferentemente una combinación de un edulcorante, al menos un ácido comestible y al menos un sabor farmacéuticamente aceptable.

Normalmente, el tamaño de los gránulos no depende del uso de la mezcla.

En una forma de realización, al menos el 80% en peso, preferentemente al menos el 85% en peso, y de la forma más preferida al menos el 90% en peso de los gránulos pasan por la malla 16, con respecto al peso total de los gránulos, y/o al menos el 80% en peso, preferentemente al menos el 85% en peso, y de la forma más preferida al menos el 90%

- 5 en peso de los gránulos son retenidos por la malla 200, con respecto al peso total de los gránulos. En una forma de realización alternativa, al menos el 80% en peso, preferentemente al menos el 85% en peso, y de la forma más preferida al menos el 90% en peso de los gránulos pasan por la malla 18, con respecto al peso total de los gránulos, y/o al menos el 80% en peso, preferentemente al menos el 85% en peso, y de la forma más preferida al menos el 90% en peso de los gránulos son retenidos por la malla 200, con respecto al peso total de los gránulos. En otra forma de realización más, al menos el 80% en peso, preferentemente al menos el 85% en peso, y de la forma más preferida al menos el 90% en peso de los gránulos pasan por la malla 16, con respecto al peso total de los gránulos, y/o al menos el 80% en peso, preferentemente al menos el 85% en peso, y de la forma más preferida al menos el 90% en peso de los gránulos son retenidos por la malla 170, con respecto al peso total de los gránulos. En otra forma de realización más, al menos el 80% en peso, preferentemente al menos el 85% en peso, y de la forma más preferida al menos el 90% en peso de los gránulos pasan por la malla 18, con respecto al peso total de los gránulos, y/o al menos el 80% en peso, preferentemente al menos el 85% en peso, y de la forma más preferida al menos el 90% en peso de los gránulos son retenidos por la malla 170, con respecto al peso total de los gránulos.
- 10
- 15 A continuación se proporciona una tabla de conversión de tamaños de partículas.

Designación de tamiz		Abertura de tamiz nominal		
Medida	Malla	Pulgadas	mm	Micrómetros
4,76 mm	Nº 4	0,187	4,76	4760
4,00 mm	Nº 5	0,157	4,00	4000
3,36 mm	Nº 6	0,132	3,36	3360
2,83 mm	Nº 7	0,111	2,83	2830
2,38 mm	Nº 8	0,0937	2,38	2380
2,00 mm	Nº 10	0,0787	2,00	2000
1,68 mm	Nº 12	0,0661	1,68	1680
1,41 mm	Nº 14	0,0555	1,41	1410
1,19 mm	Nº 16	0,0469	1,19	1190
1,00 mm	Nº 18	0,0394	1,00	1000
0,841 mm	Nº 20	0,0331	0,841	841
0,707 mm	Nº 25	0,0278	0,707	707
0,595 mm	Nº 30	0,0234	0,595	595
0,500 mm	Nº 35	0,0197	0,500	500
0,420 mm	Nº 40	0,0165	0,420	420
0,354 mm	Nº 45	0,0139	0,354	354
0,297 mm	Nº 50	0,0117	0,297	297
0,250 mm	Nº 60	0,0098	0,250	250
0,210 mm	Nº 70	0,0083	0,210	210
0,177 mm	Nº 80	0,0070	0,177	177
0,149 mm	Nº 100	0,0059	0,149	149
0,125 mm	Nº 120	0,0049	0,125	125
0,105 mm	Nº 140	0,0041	0,105	105
0,088 mm	Nº 170	0,0035	0,088	88
0,074 mm	Nº 200	0,0029	0,074	74
0,063 mm	Nº 230	0,0025	0,063	63
0,053 mm	Nº 270	0,0021	0,053	53
0,044 mm	Nº 325	0,0017	0,044	44
0,037 mm	Nº 400	0,0015	0,037	37

- 20 Según el procedimiento de la invención, la vitamina B12 es un compuesto extragranular. Sin embargo, aunque no se prefiere, esto no excluye la posibilidad de que los gránulos descritos en el presente documento comprendan una pequeña cantidad de vitamina B12. En una forma de realización, los gránulos descritos en el presente documento comprenden menos del 1% en peso, preferentemente menos del 0,1% en peso, de forma más preferida menos del 0,01% en peso, y de la forma más preferida menos del 0,001% en peso de vitamina B12, con respecto al peso total de los gránulos. Una forma de realización preferida de la invención se refiere a una mezcla que comprende:
- 25
- a) gránulos, y
 - b) una formulación secada por pulverización de vitamina B12
- 30 en la que dichos gránulos comprenden naproxeno sódico y al menos un aglutinante, y en el que los gránulos comprenden menos del 0,01% en peso y preferentemente menos del 0,001% en peso de vitamina B12, y en la que dicha mezcla comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Puede usarse cualquier aglutinante adecuado para la granulaci3n de naproxeno. En el caso del naproxeno s3dico, se prefiere la granulaci3n h3meda con agua como disolvente de procesamiento, y por tanto, el aglutinante es preferentemente hidrosoluble. Un aglutinante particularmente preferido es polivinilpirrolidona hidrosoluble, tal como PVP K30.

5 En una forma de realizaci3n preferida, la mezcla de la invenci3n comprende, adem3s de vitamina B12, al menos una vitamina B adicional, tal como vitamina B1 o vitamina B6.

10 Si est3 presente, la vitamina B1 es preferentemente un compuesto intragranular. Al comprimir dicha mezcla en comprimidos, la adici3n intragranular de vitamina B1 aumenta la dureza del comprimido obtenido. Adem3s, el tama1o del comprimido se puede reducir omitiendo el diluyente, o reduciendo la cantidad de diluyente.

15 Si est3 presente, la vitamina B6 es preferentemente un compuesto extragranular. De este modo, una forma de realizaci3n de la invenci3n se refiere a una mezcla que comprende:

- 20 a) gr3nulos,
- b) vitamina B12 extragranular,
- c) opcionalmente vitamina B6 extragranular, y

25 en la que dichos gr3nulos comprenden naproxeno s3dico, vitamina B1 y al menos un aglutinante. Preferentemente, los gr3nulos de la invenci3n comprenden del 5% en peso al 80% en peso, preferentemente del 20% en peso al 60% en peso, de forma m3s preferida del 30% en peso al 55% en peso, y de la forma m3s preferida del 35% en peso al 50% en peso de vitamina B1, con respecto al peso total de los gr3nulos.

30 Seg3n el procedimiento preferido de la invenci3n, la vitamina B6 es un compuesto extragranular, mientras que la vitamina B1 es un compuesto intragranular. Sin embargo, aunque no se prefiere, esto no excluye la posibilidad de que la mezcla comprenda una peque1a cantidad de vitamina B6 intragranular y/o una peque1a cantidad de vitamina B1 extragranular. En una forma de realizaci3n, los gr3nulos descritos en el presente documento comprenden menos del 10% en peso, preferentemente menos del 5% en peso, de forma m3s preferida menos del 1% en peso, y de la forma m3s preferida menos del 0,1% en peso de vitamina B6, con respecto al peso total de los gr3nulos. En otra forma de realizaci3n, la mezcla descrita en el presente documento comprende menos del 10% en peso, preferentemente menos del 5% en peso, de forma m3s preferida menos del 1% en peso, y de la forma m3s preferida menos del 0,1% en peso de vitamina B1 extragranular, con respecto al peso total de la mezcla. Una forma de realizaci3n preferida de la invenci3n se refiere a una mezcla que comprende:

- 40 a) gr3nulos,
- b) vitamina B12 extragranular, y
- b) vitamina B6 extragranular,

45 en la que dichos gr3nulos comprenden naproxeno s3dico, vitamina B1 y al menos un aglutinante, y

en la que los gr3nulos comprenden menos del 1% en peso y preferentemente menos del 0,1% en peso de vitamina B6, con respecto al peso total de los gr3nulos, y

50 en la que dicha mezcla comprende menos del 1% en peso y preferentemente menos del 0,1% en peso de vitamina B1 extragranular.

Una forma de realizaci3n m3s preferida de la invenci3n se refiere a una mezcla que comprende:

- 55 a) gr3nulos, y
- b) cianocobalamina extragranular, y
- c) clorhidrato de piridoxina extragranular,

60 en la que dichos gr3nulos comprenden naproxeno s3dico, vitamina B1 y al menos un aglutinante soluble en agua, y

65 en la que los gr3nulos comprenden menos del 1% en peso y preferentemente menos del 0,1% en peso de vitamina B6, con respecto al peso total de los gr3nulos, y en la que dicha mezcla comprende menos del 1% en peso y preferentemente menos del 0,1% en peso de vitamina extragranular B1, con respecto al peso total

de la mezcla, y en la que dicha mezcla comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La adición de vitamina B12 a una combinación de dosis fija representa un desafío. La vitamina B12 cristalina está disponible comercialmente pero es muy sensible a la luz. De este modo, a menos que se use un envase muy grande, no se alcanzará la vida útil requerida cuando se utilice vitamina B12 cristalina. Además, la cantidad de vitamina B12 que se debe añadir (según la RDA) es muy pequeña. En la mayor parte de los casos, 200 µg o menos son suficientes. Debido a la pequeña cantidad, es muy difícil o incluso imposible alcanzar una uniformidad de contenido aceptable. Así, al añadir vitamina B12 cristalina, existe un alto riesgo de que el contenido de vitamina B12 varíe de un comprimido a otro. La adición extragranular de vitamina B12 permite usar una formulación de vitamina B12 secada por pulverización. El uso de una formulación de vitamina B12 secada por pulverización, tal como "vitamina B12 0,1% WS" (disponible en DSM® Nutritional Products, Suiza) aumenta la uniformidad de contenido de vitamina B12 y la estabilidad. De este modo, una forma de realización preferida de la invención se refiere a una mezcla que comprende:

- a) gránulos,
- b) una formulación secada por pulverización de vitamina B12, y
- c) clorhidrato de piridoxina extragranular, y

en la que dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante hidrosoluble, y en la que dicha formulación secada por pulverización de vitamina B12 es preferentemente un polvo soluble en agua o dispersable en agua, y en la que dicho polvo soluble en agua o dispersable en agua comprende preferentemente del 0,01 al 1% en peso, de forma más preferida del 0,05 al 0,5% en peso y de la forma más preferida el 0,1% en peso de cianocobalamina, con respecto al peso total del polvo.

La forma de dosificación oral sólida más preferida de la invención es un comprimido que comprende al menos 220 mg de naproxeno sódico y que se puede obtener comprimiendo una mezcla, en la que dicha mezcla comprende:

- a) gránulos,
- b) una formulación secada por pulverización de vitamina B12, y
- c) clorhidrato de piridoxina extragranular, y

en la que dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante soluble en agua, y

en la que dicha vitamina B1 es preferentemente clorhidrato de tiamina, mononitrato de tiamina o benfotiamina, y en la que dicha vitamina B1 es muy preferentemente clorhidrato de tiamina, y

en la que dicha formulación secada por pulverización de vitamina B12 es preferentemente un polvo soluble en agua o dispersable en agua, y en la que dicho polvo soluble en agua o dispersable en agua comprende preferentemente del 0,01 al 1% en peso, de forma más preferida del 0,05 al 0,5% en peso y de la forma más preferida el 0,1% en peso de cianocobalamina, con respecto al peso total del polvo.

en la que dicha mezcla comprende del 1 al 40% en peso, preferentemente del 1 al 30% en peso, de forma más preferida del 5 al 25% en peso y de la forma más preferida del 10 al 20% en peso de una formulación secada por pulverización de vitamina B12, con respecto al peso total de la mezcla, y

en la que dicha mezcla comprende además al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un lubricante.

Procedimiento de preparación de la forma de dosificación oral sólida de la invención

La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de una forma de dosificación oral sólida que comprende naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vitamina B12, y opcionalmente al menos una vitamina B adicional. De este modo, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar una combinación de dosis fija (CDF) de naproxeno y al menos una vitamina del complejo vitamínico B.

El procedimiento de la presente invención se refiere preferentemente a la granulación húmeda, que usa preferentemente agua como disolvente de procesamiento. Para la granulación, se puede usar cualquier equipo adecuado, tal como la granulación húmeda que se realizó usando una mezcladora KitchenAid Professional 600.

El procedimiento de la presente invención comprende la adición extragranular de vitamina B12 a una composición intragranular, en el que dicha composición intragranular comprende naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo y al menos un aglutinante. En esta forma de realización, el procedimiento comprende preferentemente las etapas siguientes:

- 5 a) granular en húmedo, con agua como disolvente de procesamiento, naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en presencia de al menos un aglutinante, para obtener gránulos
- b) secar los gránulos obtenidos en la etapa a)
- 10 c) opcionalmente moler los gránulos obtenidos en la etapa b)
- d) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa c) con vitamina B12 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y
- 15 e) opcionalmente comprimir la mezcla obtenida en la etapa d) para producir comprimidos, o introducir la mezcla obtenida en la etapa d) en cápsulas, o introducir la mezcla obtenida en la etapa d) en recipientes, siendo dichos recipientes preferentemente bolsas, bolsitas, o paquetes de barra.

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una forma de dosificación oral sólida que comprende naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vitamina B12, vitamina B1 y opcionalmente al menos una vitamina B adicional. En esta forma de realización, el procedimiento de la presente invención comprende la adición extragranular de vitamina B12 a una composición intragranular, en el que dicha composición intragranular comprende naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vitamina B1 y al menos un aglutinante. Así, el procedimiento comprende preferentemente las etapas siguientes:

- 25 a) granular en húmedo, con agua como disolvente de procesamiento, naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en presencia de al menos un aglutinante y vitamina B1, para obtener gránulos
- b) secar los gránulos obtenidos en la etapa a)
- 30 c) opcionalmente moler los gránulos obtenidos en la etapa b)
- d) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa c) con vitamina B12 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y
- 35 e) opcionalmente comprimir la mezcla obtenida en la etapa d) para producir comprimidos, o introducir la mezcla obtenida en la etapa d) en cápsulas, o introducir la mezcla obtenida en la etapa d) en recipientes, siendo dichos recipientes preferentemente bolsas, bolsitas, o paquetes de barra.

Preferentemente, se añade una formulación secada por pulverización de vitamina B12 en la etapa d) del procedimiento de la presente invención. Por lo tanto, un procedimiento preferido comprende las etapas siguientes:

- a) granular en húmedo, con agua como disolvente de procesamiento, naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en presencia de al menos un aglutinante, para obtener gránulos
- 45 b) secar los gránulos obtenidos en la etapa a)
- c) opcionalmente moler los gránulos obtenidos en la etapa b)
- d) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa c) con vitamina B6, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos una formulación de vitamina B12 secada por pulverización, y
- 50 e) opcionalmente comprimir la mezcla obtenida en la etapa d) para producir comprimidos, o introducir la mezcla obtenida en la etapa d) en cápsulas, o introducir la mezcla obtenida en la etapa d) en recipientes, siendo dichos recipientes preferentemente bolsas, bolsitas, o paquetes de barra.

En una forma de realización más preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una forma de dosificación oral sólida que comprende naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vitamina B6, vitamina B1 y vitamina B12. En esta forma de realización, el procedimiento de la presente invención comprende la adición extragranular de vitamina B6 y vitamina B12 a una composición intragranular, en el que dicha composición intragranular comprende naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vitamina B1 y al menos un aglutinante. Así, el procedimiento comprende preferentemente las etapas siguientes:

- a) granular en húmedo, con agua como disolvente de procesamiento, naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en presencia de al menos un aglutinante y vitamina B1, para obtener gránulos
- 65 b) secar los gránulos obtenidos en la etapa a)

c) opcionalmente moler los gránulos obtenidos en la etapa b)

5 d) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa c) con vitamina B6, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos una formulación de vitamina B12 secada por pulverización, y

10 e) opcionalmente comprimir la mezcla obtenida en la etapa d) para producir comprimidos, o introducir la mezcla obtenida en la etapa d) en cápsulas, o introducir la mezcla obtenida en la etapa d) en recipientes, siendo dichos recipientes preferentemente bolsas, bolsitas, o paquetes de barra.

15 El naproxeno preferido es naproxeno sódico. La vitamina B6 preferida es clorhidrato de piridoxina. La vitamina B1 es preferentemente clorhidrato de tiamina, mononitrato de tiamina, benfotiamina, o una mezcla de los mismos. La vitamina B1 más preferida es el clorhidrato de tiamina. La formulación secada por pulverización de vitamina B12 comprende cianocobalamina. Así, el procedimiento de la presente invención comprende preferentemente las etapas siguientes:

a) granular en húmedo, con agua como disolvente de procesamiento, naproxeno sódico en presencia de al menos un aglutinante y clorhidrato de tiamina, para obtener gránulos

20 b) secar los gránulos obtenidos en la etapa a)

c) opcionalmente moler los gránulos obtenidos en la etapa b)

25 d) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa c) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, clorhidrato de piridoxina y al menos una formulación de vitamina B12 secada por pulverización, y

30 e) opcionalmente comprimir la mezcla obtenida en la etapa d) para producir comprimidos, o introducir la mezcla obtenida en la etapa d) en cápsulas, o introducir la mezcla obtenida en la etapa d) en recipientes, siendo dichos recipientes preferentemente bolsas, bolsitas, o paquetes de barra.

35 En la etapa d) de los procedimientos descritos anteriormente, se añade preferentemente una formulación secada por pulverización de vitamina B12, en la que la formulación secada por pulverización de vitamina B12 es preferentemente un polvo soluble en agua o dispersable en agua, y en la que dicho polvo soluble en agua o dispersable en agua comprende preferentemente del 0,01 al 1% en peso, de forma más preferida del 0,05 al 0,5% en peso y de la forma más preferida el 0,1% en peso de cianocobalamina, con respecto al peso total del polvo. Por lo tanto, la cantidad de una formulación secada por pulverización de vitamina B12 que se añade en la etapa d) se elige preferentemente de forma que se obtenga una mezcla que comprenda del 1 al 40% en peso, preferentemente del 1 al 30% en peso, de forma más preferida del 5 al 25% en peso, y de la forma más preferida del 10 al 20% en peso de una formulación secada por pulverización de vitamina B12, con respecto al peso total de la mezcla.

40 **Figuras**

La FIGURA 1 muestra los comprimidos fabricados en el ejemplo 9.

45 La FIGURA 2 muestra la bebida preparada en el ejemplo 11

Ejemplos

50 **Ejemplo 1 (control; naproxeno sódico únicamente)**

El ejemplo 1 es un experimento de control que se refiere a naproxeno sódico únicamente (es decir, sin vitaminas). En primer lugar, se evaluaron las propiedades físicas del naproxeno sódico (fuente: Xi'an Wharton Biological Technology Co., Ltd., China). El resultado de esta evaluación se muestra en la tabla 1 siguiente.

55 **Tabla 1.** Caracterizaciones físicas del naproxeno sódico

Material	DA (g/ml)	DC (g/ml)	Índice Carr	Descripción
Naproxeno sódico	0,30	0,55	45	muy grumoso

60 La tabla 1 muestra la densidad aparente (DA), la densidad compactada (DC) y el índice Carr. El índice Carr se calcula mediante la fórmula $100 \times (1 - DA/DC)$, y se usa como indicación de la fluidez. Un índice Carr superior a 25 se considera una indicación de una fluidez deficiente. Como se puede observar en la tabla 1, el naproxeno sódico es un polvo grumoso con una fluidez deficiente. Esta evaluación preliminar indica que el naproxeno sódico no es adecuado para la compresión directa.

Por lo tanto, el naproxeno sódico se granuló en húmedo usando PVP (polivinilpirrolidona) como aglutinante. Para ello, el naproxeno sódico seco se colocó en un granulador. Después, se añadió gradualmente una disolución acuosa de aglutinante que comprendía PVP K30 (disponible en Ashland) y agua, y se dejó algo de tiempo para amasar los gránulos. La masa granular húmeda se transfirió entonces para esparcirla sobre una bandeja. Los gránulos se secaron en primer lugar a 86°C durante 2,5 horas, y después se secaron a 50°C durante la noche. Los valores de pérdida por secado (LCD) de los gránulos se encontraron entre el 3-4% en peso, con respecto al peso total de los gránulos húmedos. Finalmente, los gránulos secos se molieron usando un molino Fitz equipado con un tamiz de 4 mm (velocidad de molienda: 20-30 Hz; cuchilla de movimiento hacia adelante). Las partículas se clasificaron hasta que las retenciones por encima de la malla 20 fueron inferiores al 30%. La composición de los gránulos de naproxeno sódico así obtenidos se muestra en la tabla 2 siguiente, indicada como mg/comprimido cuando se refiere a un comprimido que comprende 221,11 mg de naproxeno sódico (correspondiente a una cantidad declarada en el prospecto de 220 mg de naproxeno).

15 **Tabla 2.** Formulación de ensayo de granulación (mg/comprimido)

Material	mg/comprimido	Cantidad declarada en el prospecto (mg)	Pureza (%)	Excedente (% en peso)	mg/comprimido
Naproxeno sódico	221,11	220	99,5	0	221,11
PVP K30	4,42				
Total	225,53				

La pureza es un factor adimensional.

20 Los gránulos secos así obtenidos tenían una densidad significativamente mayor y un índice Carr mucho más pequeño que el naproxeno sódico no granulado. El resultado del ensayo aplicable se muestra en la tabla 3 siguiente.

Tabla 3. Propiedades físicas de los ensayos de granulación húmeda y de la materia prima

Descripción	PVP mg/comprimido	DA (g/ml)	DC (g/ml)	Índice Carr
Naproxeno sódico	0	0,30	0,55	45
Gránulos de naproxeno sódico	4,42	0,57	0,66	14

25 Para producir comprimidos, los gránulos de naproxeno sódico obtenidos se mezclaron con excipientes adecuados: celulosa microcristalina (MCC) como diluyente; croscarmelosa sódica como disgregante; y estearato de magnesio como lubricante. Los comprimidos se produjeron en una prensa giratoria para comprimidos Piccola B equipada con herramientas redondas cóncavas estándar de 3/8", a una velocidad de prensa de 25 rpm. Comprimidos de naproxeno (cantidad declarada en el prospecto: 200 mg) se comprimieron con diferentes fuerzas de compresión (1000 lbs, 2000 lbs. y 3000 lbs.). El resultado de este ensayo de formación de comprimidos se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Ensayo de formación de comprimidos de gránulos de naproxeno sódico

ingrediente	mg/comprimido	
Gránulos de naproxeno sódico	Naproxeno sódico	221,11
	PVP K30	4,42
MCC 200	71,47	
Croscarmelosa sódica	1,50	
Estearato de magnesio	1,50	
Total (mg/comprimido)	300,00	
Perfil de compresión	Dureza (kp)	
1000 lbs. (4448,2 N)	4,9	
2000 lbs. (8896,4 N)	8,5	

ingrediente	mg/comprimido
3000 lbs. (13344,6 N)	9,0

La dureza de los comprimidos de naproxeno así obtenidos se midió con un durómetro Sotax HT10 comprobando la fuerza de rotura, y varió entre 4,9 kp y 9,0 kp (1 kp = 1 kg de fuerza = 9,8 N). El ejemplo 1 muestra que los excipientes, el equipo y las condiciones del procedimiento escogidos son adecuados para fabricar una forma de dosificación oral sólida que comprende naproxeno sódico.

Ejemplo 2 (adición intragranular de vitamina B6)

En el ejemplo 2, se repitió el ensayo de formación de comprimidos del ejemplo 1. Sin embargo, en el ejemplo 2, el naproxeno sódico se granuló junto con vitamina B6. Como fuente de vitamina B6, se usó clorhidrato de piridoxina (disponible en DSM® Nutritional Products, Suiza). La composición de los gránulos así obtenidos se muestra en la tabla 5 siguiente, indicada como mg/comprimido.

Tabla 5. Formulación de ensayo de granulación (mg/comprimido)

Material	mg/comprimido	Cantidad declarada en el prospecto (mg)	Pureza (%)	Factor de conversión	Excedente (% en peso)	mg/comprimido
Naproxeno sódico	221,11	220	99,5	NA	0	221,11
Clorhidrato de piridoxina	267,41	200	100	0,8227	10	267,41
PVP K30	4,42					
Total	492,94					

El excedente es la cantidad de ingredientes dietéticos, tales como vitaminas, que supera la cantidad diana. Se indica como % en peso, con respecto al peso de la cantidad diana. En la tabla 5 anterior, se han puesto en cada comprimido 267,41 mg de clorhidrato de piridoxina * 0,8227 = 220 mg de clorhidrato de piridoxina. Esto corresponde a un excedente del 10% en peso (200 mg + 10% en peso = 220 mg). Normalmente, los excedentes están destinados a compensar las pérdidas debidas a la degradación durante la fabricación o el almacenamiento.

Los gránulos secos así obtenidos tenían una densidad significativamente mayor y un índice Carr mucho más pequeño que tanto el naproxeno sódico no granulado como el clorhidrato de piridoxina no granulado. El resultado se muestra en la tabla 6 siguiente.

Tabla 6. Propiedades físicas de los ensayos de granulación húmeda y de la materias primas

Descripción	PVP mg/comprimido	DA (g/ml)	DC (g/ml)	Índice Carr
Naproxeno sódico	0	0,30	0,55	45
Gránulos de naproxeno sódico	4,42	0,57	0,66	14
Clorhidrato de piridoxina	0	0,44	0,62	30
Gránulos que contienen naproxeno sódico y clorhidrato de piridoxina	4,42	0,51	0,65	22

La evaluación preliminar indica que los gránulos obtenidos que comprenden naproxeno sódico y clorhidrato de piridoxina son adecuados para la compresión directa. Los comprimidos se comprimieron entonces de la misma manera que en el ejemplo 1. El resultado de este ensayo de formación de comprimidos se muestra en la tabla 7 siguiente.

Tabla 7. Ensayo de formación de comprimidos de gránulos que comprenden naproxeno sódico y clorhidrato de piridoxina

Material		mg/comprimido
Gránulos que comprenden naproxeno sódico y clorhidrato de piridoxina	Naproxeno sódico	221,11
	Clorhidrato de piridoxina	267,41
	PVP K30	4,42
MCC 200		71,47
Croscarmelosa sódica		1,50
Estearato de magnesio		1,50
Total (mg/comprimido)		567,41
Perfil de compresión		Dureza (kp)
1000 lbs.		Laminación
2000 lbs.		Laminación
3000 lbs.		Laminación

Aunque se había medido un índice Carr inferior a 25 (lo que indica que los gránulos deberían ser adecuados para la compresión directa), sorprendentemente no fue posible comprimir comprimidos sin laminación. Debido a la laminación, no se pudo medir la dureza de los comprimidos.

5

Ejemplo 3 (adición extragranular de vitamina B6)

Se repitió el ejemplo 2. Sin embargo, en el ejemplo 3, el clorhidrato de piridoxina no se granuló junto con naproxeno sódico. En su lugar, se usaron los gránulos de naproxeno sódico del ejemplo 1, y después se añadió clorhidrato de piridoxina junto con los excipientes requeridos. El resultado de este ensayo de formación de comprimidos se muestra en la tabla 8 siguiente.

10

Tabla 8. Ensayo de formación de comprimidos de gránulos que comprenden únicamente naproxeno sódico; posteriormente se añadió clorhidrato de piridoxina junto con los excipientes necesarios.

15

Material		mg/comprimido
Gránulos de naproxeno sódico	Naproxeno sódico	221,11
	PVP K30	4,42
Clorhidrato de piridoxina		267,41
MCC 200		71,47
Croscarmelosa sódica		1,50
Estearato de magnesio		1,50
Total (mg/comprimido)		567,41
Perfil de compresión		Dureza (kp)
1000 lbs.		6,3
2000 lbs.		9,7
3000 lbs.		10,1

En el ejemplo 3, no se observó ninguna laminación aunque se usaron las mismas cantidades de los mismos ingredientes (es decir, como en el ejemplo 2). Además de este resultado sorprendente, la dureza del comprimido fue ligeramente mayor en comparación con el control (véase el ejemplo 1, tabla 4) en todas las fuerzas de compresión sometidas a ensayo.

20

Ejemplo 4 (adición extragranular de vitamina B1)

En el ejemplo 4, se preparó una combinación de dosis fija de naproxeno sódico y vitamina B1. Como fuente de vitamina B1, se usó clorhidrato de tiamina (disponible en DSM® Nutritional Products, Suiza). Teniendo en cuenta el fracaso del ejemplo 2, se repitió el enfoque del ejemplo 3. Así, se usaron gránulos de naproxeno sódico del ejemplo 1, y después se añadió clorhidrato de tiamina junto con los excipientes requeridos. El resultado de este ensayo de formación de comprimidos se muestra en la tabla 9 siguiente.

Tabla 9. Ensayo de formación de comprimidos de gránulos que comprenden únicamente naproxeno sódico; posteriormente se añadió clorhidrato de tiamina junto con los excipientes necesarios.

Material		mg/comprimido
Gránulos de naproxeno sódico	Naproxeno sódico	221,11
	PVP K30	4,42
Clorhidrato de tiamina		147,18
MCC 200		71,47
Croscarmelosa sódica		1,50
Estearato de magnesio		1,50
Total (mg/comprimido)		447,18
Perfil de compresión		
Dureza (kp)		
1000 lbs.	La mezcla era demasiado esponjosa para comprimirla para producir un comprimido con herramientas estándar	
2000 lbs.	La mezcla era demasiado esponjosa para comprimirla para producir un comprimido con herramientas estándar	
3000 lbs.	La mezcla era demasiado esponjosa para comprimirla para producir un comprimido con herramientas estándar	

El ejemplo 4 no tuvo éxito debido a que la mezcla es demasiado esponjosa para alcanzar el peso diana del comprimido con herramientas redondas cóncavas estándar de 3/8". Así, el enfoque del ejemplo 3 fracasó al sustituir la vitamina B6 por vitamina B1.

Ejemplo 5 (adición intragranular de vitamina B1)

En el ejemplo 5, se repitió el ensayo de formación de comprimidos del ejemplo 2, en el que se reemplazó la vitamina B6 por vitamina B1. Así, se granuló naproxeno sódico junto con vitamina B1. Se sometieron a ensayo tres fuentes diferentes de vitamina B1: se usaron clorhidrato de tiamina, mononitrato de tiamina (ambos disponibles en DSM® Nutritional Products, Suiza) y benfotiamina (disponible en Xi'an Wharton Biological Technology Co., Ltd., China). La composición de los gránulos así obtenidos se muestra en la tabla 10 siguiente, indicada como mg/comprimido. La cantidad declarada en el prospecto de B1 es 100 mg. El factor de conversión correspondiente se basa en los pesos moleculares, la potencia, y el contenido de humedad de los lotes históricos. Hay un excedente del 10% en peso para todas las formas de B1.

Tabla 10. Formulaciones de ensayos de granulación (mg/comprimido)

Material	Formulación 1 mg/comprimido	Formulación 2 mg/comprimido	Formulación 3 mg/comprimido	Cantidad declarada en el prospecto (mg)	Pureza (%)	Factor de conversión	Excedente (% en peso)	mg/comprimido
Naproxeno sódico	221,11	221,11	221,11	220	99,5	NA	0	221,11
Clorhidrato de tiamina	147,18	/	/	100	100	0,7474	10	147,18
Mononitrato de tiamina	/	135,70	/	100	100	0,8106	10	135,70

Material	Formulación 1 mg/comprimido	Formulación 2 mg/comprimido	Formulación 3 mg/comprimido	Cantidad declarada en el prospecto (mg)	Pureza (%)	Factor de conversión	Excedente (% en peso)	mg/comprimido
Benfotiamina	/	/	194,73	100	100	0,5649	10	194,73
PVP K30	4,42	4,42	4,42					
Total	372,71	361,23	420,26					

Los gránulos secos así obtenidos tenían una densidad significativamente mayor y un índice Carr mucho más pequeño que tanto el naproxeno sódico no granulado como la vitamina B1 no granulada. El resultado se muestra en la tabla 11 siguiente.

5

Tabla 11. Propiedades físicas de los ensayos de granulación húmeda y de la materias primas

Descripción	PVP mg/comprimido	DA (g/ml)	DC (g/ml)	Índice Carr
Naproxeno sódico	0	0,30	0,55	45
Clorhidrato de tiamina	0	0,26	0,46	44
Gránulos que comprenden naproxeno sódico y clorhidrato de tiamina	4,42	0,59	0,69	14,5
Gránulos que comprenden naproxeno sódico y mononitrato de tiamina	4,42	0,54	0,64	15,6
Gránulos que comprenden naproxeno sódico y granulación de benfotiamina	4,42	0,55	0,69	20,3

10

La evaluación indica que los gránulos obtenidos que comprenden naproxeno sódico y vitamina B1 son adecuados para la compresión directa, independientemente de qué fuente de vitamina B1 se use. Los comprimidos se comprimieron entonces de la misma manera que en los ejemplos 1 y 2. Las composiciones de los tres tipos de comprimidos se muestran en las tablas 12a, 12b y 12c siguientes.

15

Tabla 12a. Ensayo de formación de comprimidos de gránulos que comprenden naproxeno sódico y clorhidrato de tiamina

Material	mg/comprimido	
Gránulos que comprenden naproxeno sódico y clorhidrato de tiamina	Naproxeno sódico	221,11
	Clorhidrato de tiamina	147,18
	PVP K30	4,42
MCC 200	71,47	
Croscarmelosa sódica	1,50	
Estearato de magnesio	1,50	
Total (mg/comprimido)	447,18	

20

Tabla 12b. Ensayo de formación de comprimidos de gránulos que comprenden naproxeno sódico y mononitrato de tiamina

Material	mg/comprimido	
Gránulos que comprenden naproxeno sódico y mononitrato de tiamina	Naproxeno sódico	221,11
	Mononitrato de tiamina	135,7
	PVP K30	4,42

Material	mg/comprimido
MCC 200	71,47
Croscarmelosa sódica	1,50
Estearato de magnesio	1,50
Total (mg/comprimido)	435,70

Tabla 12c. Ensayo de formación de comprimidos de gránulos que comprenden naproxeno sódico y benfotiamina

Material	mg/comprimido	
Gránulos que comprenden naproxeno sódico y benfotiamina	Naproxeno sódico	221,11
	Benfotiamina	194,73
	PVP K30	4,42
MCC 200	71,47	
Croscarmelosa sódica	1,50	
Estearato de magnesio	1,50	
Total (mg/comprimido)	494,73	

5 Los ensayos de formación de comprimidos tuvieron éxito, independientemente de la fuente de vitamina B1 usada. Sorprendentemente, la compresibilidad mejora significativamente cuando la vitamina B1 se granula junto con naproxeno sódico. Este efecto se produjo para todas las fuentes analizadas de vitamina B1, pero fue particularmente fuerte cuando se usó clorhidrato de tiamina o benfotiamina como fuente de vitamina B1. A 2000 lbs., la dureza del comprimido obtenido aumentó de 8,5 kp (control; ejemplo 1, tabla 4) hasta 16 kp para clorhidrato de tiamina y hasta 17,2 kp para benfotiamina. Este es un aumento de aproximadamente el 100%, en comparación con el control.

Ejemplo 6 (reducción del tamaño del comprimido; vitamina B1)

15 En el ejemplo 6, se repitió el ensayo de formación de comprimidos del ejemplo 5. Sin embargo, al descubrir que la B1 mejoraba la compresibilidad del naproxeno, el diluyente (MCC 200) se eliminó completamente de la formulación del comprimido. Se usaron las fuentes más prometedoras de vitamina B1 (es decir, clorhidrato de tiamina y benfotiamina; véase el ejemplo 5). El resultado de este ensayo ambicioso de formación de comprimidos se muestra en las tablas 13a y 13b siguientes.

20 **Tabla 13a.** Ensayo de formación de comprimidos de gránulos que contienen naproxeno sódico y clorhidrato de tiamina, pero no MCC 200

Material	mg/comprimido	
Gránulos que comprenden naproxeno sódico y clorhidrato de tiamina	Naproxeno sódico	221,11
	Clorhidrato de tiamina	147,18
	PVP K30	4,42
MCC 200	0,00	
Croscarmelosa sódica	1,50	
Estearato de magnesio	1,50	
Total (mg/comprimido)	375,71	
Perfil de compresión		
	Dureza (kp)	
1000 lbs.	7,1	
2000 lbs.	11,8	
3000 lbs.	12,5	

Tabla 13b. Ensayo de formación de comprimidos de gránulos que comprenden naproxeno sódico y benfotiamina, pero no MCC 200

Material	mg/comprimido	
Gránulos que comprenden naproxeno sódico y benfotiamina	Naproxeno sódico	221,11
	Benfotiamina	194,73
	PVP K30	4,42
MCC 200	0,00	
Croscarmelosa sódica	1,50	
Estearato de magnesio	1,50	
Total (mg/comprimido)	423,26	
Perfil de compresión		
	Dureza (kp)	
1000 lbs.	8,3	
2000 lbs.	13,3	
3000 lbs.	15,7	

Los ensayos de formación de comprimidos del ejemplo 6 tuvieron éxito, independientemente de si se usó clorhidrato de tiamina o benfotiamina como fuente de vitamina B1. A pesar de la falta de diluyente, los comprimidos obtenidos tenían todavía una dureza mayor que el control (véase ejemplo 1, tabla 4). Así, el ejemplo 6 muestra que es posible reducir drásticamente la cantidad de diluyente cuando se granula naproxeno sódico junto con vitamina B1. Una reducción de la cantidad de diluyente es muy significativa para una combinación de dosis fija que comprende una cantidad relativamente grande de diversos principios activos farmacéuticos (API). En el caso del clorhidrato de tiamina como fuente de vitamina B1, el peso del comprimido pudo reducirse de 447,18 mg a 375,71 mg sin cambiar la cantidad declarada en el prospecto. Esto corresponde a una reducción del peso del comprimido del 16%. En el caso de la benfotiamina como fuente de vitamina B1, la reducción del peso de los comprimidos fue menor pero aún significativa (reducción del 14,4%, de 494,73 mg a 423,26 mg sin cambiar la cantidad declarada en el prospecto). Por lo tanto, en el contexto de la presente invención, el clorhidrato de tiamina es la fuente preferida de vitamina B1.

Ejemplo 7 (ejemplo comparativo; adición intragranular de vitamina B12)

Los cristales de vitamina B12 están comercialmente disponibles en DSM® Nutritional Products, Suiza. DSM® también ofrece formas de vitamina B12 secadas por pulverización. En el ejemplo 7, una formulación de vitamina B12 secada por pulverización se usó (i) para aumentar la vida útil de la combinación de dosis fija, y (ii) para mejorar la uniformidad de contenido.

En el ejemplo 7, se repitió el ensayo de formación de comprimidos del ejemplo 2. Sin embargo, en el ejemplo 7, la vitamina B6 se reemplazó por una formulación de vitamina B12 secada por pulverización. Así, naproxeno sódico se granuló junto con la formulación de vitamina B12 secada por pulverización.

El ejemplo 7 fracasó debido a que la formulación de vitamina secada por pulverización se fundió en la etapa de secado, es decir, los gránulos formaron una pasta inutilizable en la etapa de secado. De este modo, la formulación de vitamina B12 secada por pulverización sometida a ensayo no es adecuada para la granulación húmeda debido a que la granulación húmeda implica una etapa de secado.

Ejemplo 8 (adición extragranular de vitamina B12)

En el ejemplo 8, se preparó una combinación de dosis fija de naproxeno sódico y vitamina B12. Como fuente de vitamina B12, se usó una formulación de vitamina B12 secada por pulverización (disponible en DSM® Nutritional Products con el nombre comercial vitamina B12 0,1% WS). Teniendo en cuenta el fracaso del ejemplo 7, se repitió el enfoque del ejemplo 3. Así, se usaron gránulos de naproxeno sódico del ejemplo 1, y después se añadió la formulación de vitamina B12 secada por pulverización junto con los excipientes necesarios. El resultado de este ensayo de formación de comprimidos se muestra en la tabla 14 siguiente.

Tabla 14. Ensayo de formación de comprimidos de gránulos que comprenden únicamente naproxeno sódico; posteriormente se añadió una fuente de vitamina B12 junto con los excipientes necesarios.

Material		mg/comprimido
Gránulos de naproxeno sódico	Naproxeno sódico	221,11
	PVP K30	4,42
Formulación de vitamina B12 secada por pulverización		50
MCC 200		71,47
Croscarmelosa sódica		1,50
Estearato de magnesio		1,50
Total (mg/comprimido)		350,00
Perfil de compresión		Dureza (kp)
1000 lbs.		4,3
2000 lbs.		8,0
3000 lbs.		11,2

El ejemplo 8 tuvo éxito. Se obtuvieron comprimidos razonablemente duros, independientemente de si se aplicaba una fuerza de compresión de 1000 lbs., 2000 lbs., o 3000 lbs.

5 **Ejemplo 9 (comprimido con muesca de rotura)**

En el ejemplo 9, se preparó un comprimido que comprendía naproxeno y tres vitaminas B diferentes. En primer lugar, se prepararon gránulos que comprendían naproxeno sódico y vitamina B1, de forma similar al ejemplo 5 (véase la tabla 10). Los gránulos así obtenidos se mezclaron entonces con vitamina B6, una formulación de vitamina B12 secada por pulverización, y los excipientes necesarios. Después, la mezcla se comprimó para producir comprimidos que tenían un peso diana de comprimido de 1100 mg. La composición de los comprimidos así obtenidos se muestra en la tabla 15 siguiente.

15 **Tabla 15.** Comprimido que comprende naproxeno (200 mg), vitamina B1 (100 mg), vitamina B6 (200 mg) y vitamina B12 (200 µg)

Material	Cantidad declarada (mg)	Factor de conversión	Concentración (% en peso, con respecto al peso total del compuesto)	Excedente (% en peso)	mg/comprimido
Gránulos de naproxeno y vitamina B1					372,71
Clorhidrato de piridoxina	200	0,8227		10	267,41
Vitamina B12 0,1% WS	0,2		0,001	30	260,00
MCC 200					186,38
Croscarmelosa sódica					5,00
Dióxido de silicio					3,00
Estearato de magnesio					5,50
Total					1100,00

20 Los comprimidos se produjeron en una prensa Piccola "B" equipada con herramientas de forma ovalada de 0,3543x0,7480" con el logotipo DSM®. La fuerza de compresión fue de 4000 lbs. La dureza del comprimido fue de 12,9 kp, y la friabilidad fue del 0,49%.

La friabilidad se midió poniendo un mínimo de 10 comprimidos y un mínimo de 6,5 g de comprimidos en un friabilador Sotax F1, y haciendo girar entonces los comprimidos durante 100 revoluciones. La pérdida de peso/peso inicial x100% es la friabilidad. Esto está de acuerdo con el capítulo 1216 de la USP, año 2017.

La disgregación se midió en un aparato de disgregación Sotax DT2 (agua purificada, de acuerdo con el capítulo 701 de la USP, año 2017). El tiempo de disgregación es tan corto como 1 min 50 s. La variación del peso de los comprimidos individuales (RSD) es del 1,57% (calculada en base a 10 comprimidos). En la figura 1 se muestra la imagen de los comprimidos del ejemplo 9.

Ejemplo 10 (cápsula)

En el ejemplo 10, se prepararon cápsulas duras que comprendían naproxeno y tres vitaminas B diferentes. En primer lugar, se prepararon gránulos que comprendían naproxeno sódico y vitamina B1, de forma similar al ejemplo 5. Los gránulos así obtenidos se mezclaron entonces con vitamina B6, una formulación de vitamina B12 secada por pulverización, y los excipientes necesarios. La mezcla se introdujo entonces en cápsulas. La composición de las cápsulas así obtenidas se muestra en la tabla 16 siguiente.

Tabla 16. Cápsula que comprende naproxeno (200 mg), vitamina B1 (100 mg), vitamina B6 (200 mg) y vitamina B12 (200 µg)

Material	Cantidad declarada (mg)	Factor de conversión	Concentración (% en peso, con respecto al peso total del compuesto)	Excedente (% en peso)	mg/cápsula
Gránulos de naproxeno y vit B1					372,71
Clorhidrato de piridoxina	200	0,8227		10	267,41
Vitamina B12 0,1% WS	0,2		0,001	30	260,00
MCC 200					6,88
Dióxido de silicio					3,00
Total					910,00

A diferencia de la formulación de comprimidos del ejemplo 9, la cantidad de MCC 200 se reduce significativamente debido a que es una formulación de cápsulas duras en lugar de un comprimido. Se omitieron por completo la croscarmelosa sódica y el estearato de magnesio. El tamaño de la porción es de 910 mg de polvo en una o más cápsulas. El intervalo de peso de llenado de la mezcla en cubiertas de cápsulas de tamaño "0" es 335,3 mg a 456,8 mg. El intervalo de peso de llenado de la mezcla en cubiertas de cápsulas de tamaño "00" es 445,6 mg a 615,3 mg. Por lo tanto, el tamaño de la porción de cápsulas es de 2 cápsulas en cubiertas de cápsulas "0" o "00".

Ejemplo 11 (paquete de barra RTM)

En el ejemplo 11, se prepararon paquetes de barra RTM (listos para mezclar) que comprendían naproxeno y tres vitaminas B diferentes. En primer lugar, se prepararon gránulos que comprendían naproxeno sódico y vitamina B1, de forma similar al ejemplo 5. Los gránulos así obtenidos se mezclaron entonces con vitamina B6, una formulación de vitamina B12 secada por pulverización, y otros excipientes adecuados. La mezcla se introdujo entonces en paquetes de barra. La composición de la mezcla en los paquetes de barra así obtenidos se muestra en la tabla 17 siguiente.

Tabla 17. RTM que comprende naproxeno (200 mg), vitamina B1 (100 mg), vitamina B6 (200 mg) y vitamina B12 (200 µg)

Material	Cantidad declarada (mg)	Factor de conversión	Concentración (% en peso, con respecto al peso total del compuesto)	Excedente (% en peso)	mg/RTM
Gránulos de naproxeno y vit B1					372,71
Clorhidrato de piridoxina	200	0,8227		10	267,41
Vitamina B12 0,1% WS	0,2		0,001	30	260,00

Material	Cantidad declarada (mg)	Factor de conversión	Concentración (% en peso, con respecto al peso total del compuesto)	Excedente (% en peso)	mg/RTM
Sabor Limón Nat					44,81
Sabor Frambuesa Nat					56,02
Ácido cítrico					44,81
Ácido málico					33,61
Sucralosa					22,41
Manitol					898,22
Total					2000,00

Además de los compuestos activos, se han añadido sabores y ácidos para mejorar el sabor; se usa manitol como diluyente. El tamaño de la porción es de 2 g/paquete de barra que se dispersa en 8 oz de agua. En la figura 2 se puede observar una imagen de la bebida. El color rosado de la bebida coincide con el sabor.

5

REIVINDICACIONES

1. Mezcla, que comprende:
 5 a) gránulos, y
 b) vitamina B12
 en la que dichos gránulos comprenden naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aglutinante.
2. Mezcla según la reivindicación 1, en la que dicha mezcla comprende:
 10 a) gránulos,
 b) vitamina B12,
 c) vitamina B6, y
 en la que dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante y/o en la que la
 15 vitamina B6 es clorhidrato de piridoxina.
3. Mezcla según la reivindicación 1 o 2, en la que dicha mezcla comprende una formulación secada por pulverización
 de vitamina B12, y en la que dicha formulación secada por pulverización de vitamina B12 es preferentemente un polvo
 soluble en agua o dispersable en agua, y en la que dicho polvo soluble en agua o dispersable en agua comprende
 20 preferentemente del 0,01 al 1% en peso, de forma más preferida del 0,05 al 0,5% en peso y de la forma más preferida
 el 0,1% en peso de cianocobalamina, con respecto al peso total del polvo.
4. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha mezcla comprende del 1 al 40% en peso,
 preferentemente del 1 al 30% en peso, de forma más preferida del 5 al 25% en peso, y de la forma más preferida del
 25 10 al 20% en peso de una formulación secada por pulverización de vitamina B12, con respecto al peso total de la
 mezcla.
5. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha mezcla comprende además al menos
 un excipiente farmacéuticamente aceptable, y en la que dicha mezcla comprende además preferentemente al menos
 30 un diluyente, al menos un disgregante, al menos un lubricante, al menos un agente de fluidez y/o al menos un agente
 enmascarante del sabor, y en la que de forma más preferida dicha mezcla comprende además celulosa microcristalina,
 manitol, croscarmelosa sódica y/o estearato de magnesio.
6. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que al menos el 80% de los gránulos pasan por
 una malla 16, y/o en la que al menos el 80% de los gránulos son retenidos por una malla 200, con respecto al peso
 35 total de los gránulos comprendidos en la mezcla.
7. Mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dichos gránulos comprenden o consisten en
 una sal alcalina de naproxeno y al menos un aglutinante soluble en agua, y en la que dichos gránulos comprenden
 40 preferentemente naproxeno sódico y/o polivinilpirrolidona.
8. Forma de dosificación oral sólida que comprende la mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 8, en la que dicha forma de dosificación oral sólida es un
 comprimido, y en la que dicho comprimido se obtiene preferentemente comprimiendo la mezcla según una cualquiera
 45 de las reivindicaciones 1 a 7.
10. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 8, en la que dicha forma de dosificación oral sólida es
 una cápsula o un polvo, y en la que dicho polvo es preferentemente un polvo soluble en agua o dispersable en agua,
 50 y en la que dicho polvo es preferentemente un polvo soluble en agua que comprende al menos un agente
 enmascarante del sabor.
11. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, para su uso en el tratamiento
 de la lumbalgia.
- 55 12. Procedimiento de preparación de una forma de dosificación oral sólida,
 comprendiendo dicho procedimiento la adición extragranular de una formulación secada por pulverización de vitamina
 B12 a una composición intragranular, en el que dicha composición intragranular comprende naproxeno o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aglutinante.
- 60 13. Procedimiento según la reivindicación 12, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
 a) granular en húmedo, con agua como disolvente de procesamiento, naproxeno o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo en presencia de al menos un aglutinante, para obtener gránulos
 b) secar los gránulos obtenidos en la etapa a)
 c) moler los gránulos obtenidos en la etapa b)
 65 d) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa c) con al menos una formulación secada por pulverización de vitamina
 B12 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Procedimiento según la reivindicación 12 o 13, comprendiendo dicho procedimiento las etapas siguientes:
- a) granular en húmedo, con agua como disolvente de procesamiento, naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en presencia de al menos un aglutinante y vitamina B1, para obtener gránulos
 - b) secar los gránulos obtenidos en la etapa a)
 - c) moler los gránulos obtenidos en la etapa b)
 - d) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa c) con al menos una formulación secada por pulverización de vitamina B12, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente vitamina B6.
- 5
- 10
15. Procedimiento según la reivindicación 13 o 14, comprendiendo además dicho procedimiento la etapa siguiente:
- e) comprimir la mezcla obtenida en la etapa d) para obtener comprimidos, o introducir la mezcla obtenida en la etapa d) en cápsulas, o introducir la mezcla obtenida en la etapa d) en recipientes, siendo dichos recipientes preferentemente bolsas, bolsitas, o paquetes de barra.



Figura 1

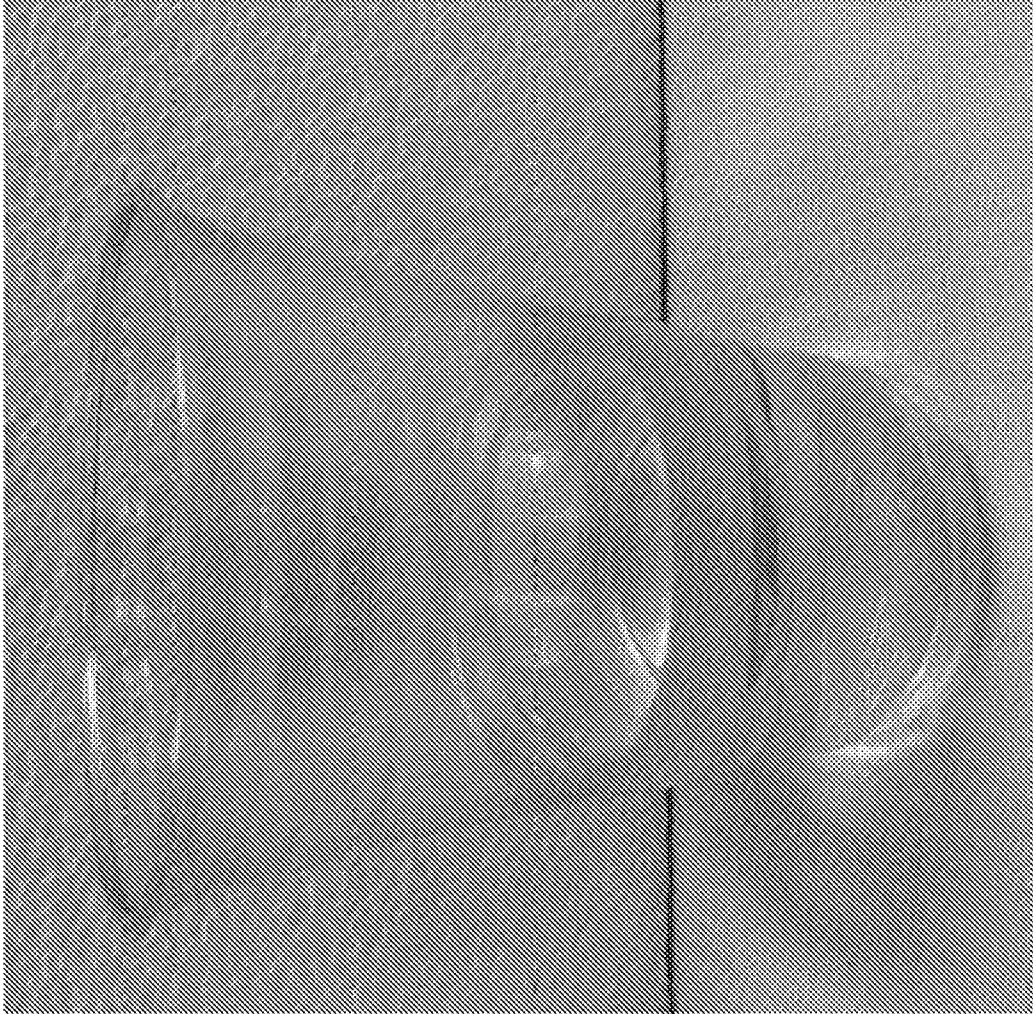


Figura 2