

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 111**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/4415** (2006.01)  
**A61K 31/714** (2006.01)  
**A61K 31/51** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2020 PCT/EP2020/073785**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.03.2021 WO21037873**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2020 E 20758241 (2)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024 EP 4021418**

54 Título: **Forma de dosificación oral sólida que comprende naproxeno y vitamina B1**

30 Prioridad:

**26.08.2019 EP 19193620**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.11.2024**

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)  
 Wilhelminasingel 39  
 6221 BE Maastricht, NL**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 988 111 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 B1

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere al uso de gránulos que comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante 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  
20 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). 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  
25 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  
30 máximo.

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). El documento WO 03/004009 A1 describe un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica en comprimidos de un agente farmacéutico poco comprimible, que comprende las etapas de (a) preparar una mezcla  
40 combinando el agente farmacéutico poco comprimible, un componente erosionable hidrófilo y un componente hidrófobo; y (b) comprimir la mezcla en un comprimido. Naproxeno y tiamina están comprendidos en una lista de posibles agentes activos. Cencirici B. describe en *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 2010, 2, 207-211 un tratamiento médico oral de pacientes con síndrome de cirugía de espalda fallida que habían sido operados debido a hernia de disco lumbar. La mejora del dolor se observa en un grupo de pacientes tratados con una medicación  
45 oral que contiene naproxeno sódico, tizanidina y complejo de vitaminas B y C.

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  
50 vitamina del complejo vitamínico B. La CDF debe ser una forma de dosificación oral sólida que trate la lumbalgia de manera más eficaz que el naproxeno solo, que mejore el cumplimiento del paciente, que tenga pocos o ningún efecto secundario, sea estable durante el almacenamiento, sea fácil de tragar, sea fácil de fabricar y/o que cumpla estándares de calidad de la industria farmacéutica.

**Sumario de la invención**

60 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 su posterior procesamiento. Mezclas que comprenden gránulos de naproxeno y componentes farmacéuticamente aceptables adicionales se pueden comprimir en comprimidos o se pueden envasar en cápsulas, envases tubulares (stick-packs) o similares. Uno de estos componentes farmacéuticamente aceptables

adicionales podría ser la vitamina B1. Sin embargo, esto *no* está de acuerdo con la presente invención. Sorprendentemente, las mezclas que comprenden gránulos de naproxeno y vitamina B1 extragranular son difíciles o incluso imposibles de procesar.

5 De acuerdo con la presente invención, el naproxeno se granula junto con vitamina B1 y al menos un aglutinante, preferiblemente utilizando agua como disolvente de procesamiento para la granulación en húmedo. Los gránulos así obtenidos comprenden naproxeno, vitamina B1 y al menos un aglutinante.

10 La presente invención se refiere a un método para preparar una forma de dosificación oral sólida, comprendiendo dicho método la etapa de preparar gránulos que comprenden naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vitamina B1 y al menos un aglutinante.

15 Una realización de la invención se refiere a una mezcla que comprende gránulos, en donde dichos gránulos comprenden naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vitamina B1 y al menos un aglutinante.

20 Mezclas que comprenden gránulos de naproxeno de la invención y componentes farmacéuticamente aceptables adicionales se pueden procesar fácilmente. En caso de que mezclas de este tipo se compriman en comprimidos, los comprimidos obtenidos tienen una dureza excelente y requieren menos excipientes farmacéuticamente aceptables (p. ej., diluyente). Una reducción de la cantidad de excipientes reduce el tamaño de la forma de dosificación, lo que es de particular importancia en el caso de combinaciones de dosis fijas. Las CDF comprenden más de un ingrediente activo (API) y, por lo tanto, a menudo son relativamente grandes. Esto se aplica en particular a una FDC que comprende naproxeno y vitamina B1. Formas de dosificación oral sólidas grandes pueden ser difíciles de tragar, lo que puede afectar negativamente al cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

25 De acuerdo con la presente invención, el naproxeno es naproxeno sódico, mientras que la vitamina B1 es preferentemente hidrocloreuro de tiamina, mononitrato de tiamina, benfotiamina o una mezcla de los mismos. La vitamina B1 más preferida es el clorhidrato de tiamina. Sorprendentemente, los gránulos que comprenden naproxeno sódico e hidrocloreuro de tiamina son particularmente adecuados para la preparación de comprimidos; los comprimidos obtenidos tienen un peso de comprimido reducido y/o una dureza de comprimido aumentada.

30 Una realización preferida de la invención se refiere a una mezcla que comprende gránulos, en donde dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, al menos un aglutinante y de 5 % en peso a 80 % en peso de hidrocloreuro de tiamina, basado en el peso total de los gránulos.

35 La forma de dosificación oral sólida de la invención comprende la mezcla de la invención y está destinada a utilizarse en el tratamiento del dolor lumbar. Para tratar el dolor lumbar de forma más eficaz, la mezcla de la invención también puede comprender vitamina B6 extragranular y/o vitamina B12 extragranular. Por lo tanto, una mezcla preferida de la invención comprende:

- 40 a) gránulos, y  
b) vitamina B6 y/o vitamina B12,

45 en la que dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante. De este modo, la uniformidad del contenido de vitamina B12 se puede mejorar añadiendo una formulación de vitamina B12 secada por pulverización a la mezcla en lugar de añadir cristales de vitamina B12 a la mezcla.

## Descripción detallada de la invención

### 50 **Definiciones**

La presente invención se refiere a 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.

55 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.

60 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 preferiblemente por granulación en húmedo. La granulación en húmedo 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 en húmedo, el aglutinante debe adaptarse al disolvente de procesamiento escogido. Los gránulos de la presente invención se forman preferentemente mediante granulación en húmedo, 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, aglutinantes de este tipo son hidrosolubles. 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. Una "**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 una vitamina B, de la que al menos una vitamina B es vitamina B1. 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, la expresión "**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, la expresión "vitamina B12" se refiere a cualquier vitámero de la vitamina B12, e incluye derivados de vitamina B12 y/o metabolitos de la 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 de vitamina B12 secada por pulverización**" se refiere a un polvo que se puede obtener mediante secado por pulverización de una disolución acuosa que comprende vitamina B12 y al menos un excipiente, en la que dicho al menos un excipiente se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en citrato de sodio, citrato trisódico, 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. 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. El experto en la técnica entiende que están excluidas las formulaciones de vitamina B12 secadas por pulverización que están desprovistas de vitamina B12. 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. 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. El experto en la técnica entiende que se excluyen los polvos que estén desprovistos de vitamina B12. 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 satisface la necesidad de la mitad de las personas sanas en una etapa de la vida y un grupo de género. **"Cantidades 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) de las personas sanas 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 un grupo (o grupos) de personas sanas que se supone que es adecuada - se utiliza cuando no se puede determinar una RDA. **"Nivel máximo de ingesta 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 en la población general.

Algunas leyes exigen que un producto que comprenda una vitamina debe contener, como mínimo, el 100% de la cantidad declarada en la etiqueta de la vitamina (**"declaración de la etiqueta"**). 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, envases tubulares, polvos listos para mezclar, inhaladores de polvo seco, y productos masticables. En una realización preferida de la invención, la expresión **"forma de dosificación oral sólida"** se refiere a un comprimido, una cápsula o a 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 envase tubular.

#### **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 sódico, vitamina B1 y opcionalmente al menos una vitamina B adicional. En una realización preferida de la invención, la forma de dosificación oral sólida comprende (además de vitamina B1 y naproxeno sódico) también vitamina B6 y/o vitamina B12. De la forma más preferida, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende naproxeno sódico, vitamina B1, vitamina B6 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 realización de la invención, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende naproxeno sódico y 10 µg-1000 µg, preferiblemente 100 µg-500 µg, y lo más preferible de 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 hidrocloreuro de piridoxina de calidad farmacéutica 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 mayoría de las bolsitas y envases tubulares también proporcionan protección frente a la luz. Esto se aplica, en particular, a las bolsitas, bolsas y envases tubulares que comprenden al menos una capa de aluminio. Por lo tanto, una realización se refiere a una bolsita, bolsa o envase tubular que encierra la forma de dosificación oral sólida de la invención, en donde dicha bolsita, bolsa o envase tubular protege la forma de dosificación oral sólida encerrada de la luz, y en donde la forma de dosificación oral sólida es un polvo preferiblemente soluble en agua o dispersable en agua.

La presente divulgación también se refiere a un método 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. Las referencias a los métodos de tratamiento por terapia en esta descripción deben interpretarse como referencias a composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en esos métodos. Una realización preferida de la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento, en el que la forma de dosificación oral sólida de la invención se administra a un paciente que sufre dolor por artritis, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor de muelas, dolor de espalda, dolor lumbar y/o calambres menstruales. De la forma más preferida, la presente invención se refiere a un método 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 un 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. La mezcla es típicamente una mezcla de al menos dos compuestos sólidos. Preferentemente, la mezcla de la invención comprende gránulos, en donde dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante.

Puede usarse cualquier aglutinante adecuado para la granulación de naproxeno. En el caso del naproxeno sódico, se prefiere la granulación en húmedo 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.

En una realización preferida, la mezcla de la invención comprende gránulos, en donde dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante, y en donde dicho aglutinante es preferiblemente polivinilpirrolidona hidrosoluble.

En una forma de realización preferida, la mezcla de la invención comprende, además de vitamina B1, al menos una vitamina B adicional, tal como vitamina B6 o vitamina B12. Mientras que la vitamina B1 es un compuesto intragranular, cualquier vitamina B adicional es preferiblemente un compuesto extragranular. Por lo tanto, si está presente, la vitamina B12 es preferiblemente un compuesto extragranular, ya que esto simplifica la granulación del naproxeno sódico. Si está presente, la vitamina B6 también es preferiblemente un compuesto extragranular.

La adición intragranular de vitamina B1 aumenta la dureza del comprimido obtenido. Además, el tamaño y/o el peso del comprimido se pueden reducir omitiendo el diluyente o reduciendo la cantidad de diluyente. Estos efectos se pueden observar para cualquier tipo de vitamina B1, incluyendo hidrocloreuro de tiamina, mononitrato de tiamina y benfotiamina. Sin embargo, estos efectos son particularmente pronunciados en caso de que se utilice hidrocloreuro de tiamina como fuente de vitamina B1.

Por lo tanto, una realización preferida de la invención se refiere a una mezcla que comprende vitamina B6 extragranular y/o vitamina B12 extragranular, tal como una mezcla que comprende:

- a) gránulos, y
- b) vitamina B6 y/o vitamina B12,

en donde dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante, y en donde dicha vitamina B1 es preferiblemente hidrocloreuro de tiamina, mononitrato de tiamina o benfotiamina, y en donde dicha vitamina B1 es más preferiblemente hidrocloreuro de tiamina o benfotiamina, y en donde dicha vitamina B1 es lo más preferiblemente hidrocloreuro de tiamina.

Preferentemente, los gránulos de la invención comprenden del 5% en peso al 80% en peso, preferentemente del 20% en peso al 60% en peso, de forma más preferida del 30% en peso al 55% en peso, y de la forma más preferida del 35% en peso al 50% en peso de vitamina B1, con respecto al peso total de los gránulos.

Por lo tanto, la mezcla de la invención comprende preferiblemente:

a) gránulos, y

5 b) vitamina B6 y/o vitamina B12,

en donde dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, al menos un aglutinante y de 5 % en peso a 80 % en peso, preferiblemente de 20 % en peso a 60 % en peso, más preferiblemente de 30 % en peso a 55 % en peso y lo más preferiblemente de 35 % en peso a 50 % en peso de vitamina B1, basado en el peso total de los gránulos, en donde dicha vitamina B1 es preferiblemente hidrocloreto de tiamina, mononitrato de tiamina o benfotiamina, y en donde dicha vitamina B1 es más preferiblemente hidrocloreto de tiamina o benfotiamina, y en donde dicha vitamina B1 es lo más preferiblemente hidrocloreto de tiamina. 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" (0,95 cm), 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 envases tubulares.

Preferentemente, la mezcla de la invención comprende, además, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, preferiblemente, la mezcla de la invención comprende:

a) gránulos,

25 b) vitamina B6 y/o vitamina B12, y

c) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

30 en la que dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante. 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). Por lo tanto, la mezcla de la invención puede comprender:

40 a) gránulos,

b) vitamina B6 y/o vitamina B12, y

45 c) al menos un lubricante, al menos un diluyente y/o al menos un desintegrante,

en donde dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante y en donde el al menos un lubricante es preferiblemente estearato de magnesio y/o en donde el al menos un diluyente es preferiblemente celulosa microcristalina.

50 En el caso de que la mezcla esté destinada a ser envasada en cápsulas, la mezcla comprende preferiblemente al menos un agente de flujo tal como dióxido de silicio, mientras que la adición de un lubricante es opcional. De este modo, una forma de realización preferida de la invención se refiere a una mezcla que comprende:

55 a) gránulos,

b) vitamina B6 y/o vitamina B12, y

c) al menos un agente de flujo tal como dióxido de silicio,

60 en donde dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante y en donde dicha mezcla preferiblemente no contiene lubricante alguno.

En el caso de que la mezcla esté destinada a envasarse en bolsitas, envases tubulares, 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:

- 5 a) gránulos,  
b) vitamina B6 y/o vitamina B12, y  
c) al menos un diluyente hidrosoluble y/o al menos un agente enmascarador del sabor
- 10 en donde dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante y en donde dicho agente enmascarador del sabor es preferiblemente una combinación de un edulcorante, al menos un ácido comestible y al menos un sabor farmacéuticamente aceptable.

15 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% en peso de los gránulos son retenidos por la malla 200, con respecto al peso total de los gránulos. En una forma de

20 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

25 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

30 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.

A continuación se proporciona una tabla de conversión de tamaños de partículas.

Designación Tamiz		Abertura Nominal Tamiz		
Estándar	Malla	<i>pulgadas</i>	<i>mm</i>	<i>Micras</i>
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

0,250mm	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

Según el procedimiento preferido de la invención, 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 pequeña cantidad de vitamina B6 intragranular y/o una pequeña cantidad de vitamina B1 extragranular. En una forma de realización, los gránulos descritos en el presente documento comprenden menos del 10% en peso, preferentemente menos del 5% en peso, de forma más preferida menos del 1% en peso, y de la forma más preferida menos del 0,1% en peso de vitamina B6, con respecto al peso total de los gránulos. En otra forma de realización, la mezcla descrita en el presente documento comprende menos del 10% en peso, preferentemente menos del 5% en peso, de forma más preferida menos del 1% en peso, y de la forma más preferida menos del 0,1% en peso de vitamina B1 extragranular, con respecto al peso total de la mezcla. 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.

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, y

b) vitamina B6 y/o formulación secada por pulverización de vitamina B12,

en donde dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante preferiblemente hidrosoluble.

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 donde dicha mezcla comprende

a) gránulos, y

b) vitamina B6 y una formulación secada por pulverización de vitamina B12, en donde dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante hidrosoluble, y

en donde dicha vitamina B1 es preferentemente hidrocloruro de tiamina, mononitrato de tiamina o benfotiamina, y en donde dicha vitamina B1 es lo más preferentemente hidrocloruro de tiamina, y

en donde dicha mezcla comprende menos de 1 % en peso, y preferiblemente menos de 0,1 % en peso de vitamina B1 extragranular, basado en el peso total de la mezcla, y

en donde dichos gránulos comprenden menos de 1 % en peso y preferiblemente menos de 0,1 % en peso de vitamina B6, basado en el peso total de los gránulos, y en donde dicha mezcla comprende, además, al menos un diluyente, al menos un desintegrante y al menos un lubricante.

**Método de preparación de la forma de dosificación oral sólida de la invención**

La presente invención también se refiere a un método para preparar una forma de dosificación oral sólida que comprende naproxeno sódico, vitamina B1 y, opcionalmente, al menos una vitamina B adicional. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un método para preparar una combinación de dosis fija (CDF) de naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos una vitamina del complejo de vitamina B.

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

Una realización preferida de la presente invención se refiere a un método para preparar una forma de dosificación oral sólida, que comprende la etapa:

a) preparar gránulos que comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante, en donde dicho al menos un aglutinante es preferiblemente un aglutinante hidrosoluble.

En una realización preferida, la presente invención también se refiere a un método para preparar una forma de dosificación oral sólida que comprende naproxeno sódico, vitamina B1, vitamina B6 y, opcionalmente, al menos una vitamina B adicional. En esta realización, el método de la presente invención comprende la adición extragranular de vitamina B6 a una composición intragranular, en donde dicha composición intragranular comprende naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante. En esta forma de realización, el procedimiento comprende preferentemente las etapas siguientes:

a) preparar gránulos que comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante

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 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y

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 envases tubulares.

En una realización también preferida, la presente invención también se refiere a un método para preparar una forma de dosificación oral sólida que comprende naproxeno sódico, vitamina B1, vitamina B12 y, opcionalmente, al menos una vitamina B adicional. En esta realización, el método de la presente invención comprende la adición extragranular

de vitamina B12 a una composición intragranular, en donde dicha composición intragranular comprende naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante. Así, el procedimiento comprende preferentemente las etapas siguientes:

- 5 a) preparar gránulos que comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante
- 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 al menos una formulación secada por pulverización de 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 envases tubulares.

En una realización más preferida, la presente invención se refiere a un método para preparar una forma de dosificación oral sólida que comprende naproxeno sódico, vitamina B1, vitamina B6 y vitamina B12. En esta realización, el método de la presente invención comprende la adición extragranular de vitamina B6 y vitamina B12 a una composición intragranular, en donde dicha composición intragranular comprende naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante.

Así, el procedimiento comprende preferentemente las etapas siguientes:

- 25 a) preparar gránulos que comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante
- 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 B6, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos una formulación de vitamina B12 secada por pulverización, y
- 35 e) opcionalmente comprimir la mezcla obtenida en la etapa d) para producir comprimidos, o envasar la mezcla obtenida en la etapa d) en cápsulas, o envasar la mezcla obtenida en la etapa d) en recipientes, siendo dichos recipientes preferentemente bolsas, bolsitas, o envases tubulares.

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.

### Figuras

- 45 La FIGURA 1 muestra los comprimidos fabricados en el ejemplo 9.
- La FIGURA 2 muestra la bebida preparada en el ejemplo 11.

### Ejemplos

#### 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.

**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.

5 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).

**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				

20 La pureza es un factor adimensional.

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.

25 **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

30 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 (453, 907 y 1361 Kg). El resultado de este ensayo de formación de comprimidos se muestra en la tabla 4.

35 **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)	
453 Kg. (4448,2 N)	4,9	
907 Kg. (8896,4 N)	8,5	
1361 Kg. (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.

**(Referencia) 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 diaria. Se indica como % en peso, con respecto al peso de la cantidad diaria. 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 de 267,41
	PVP K30 4,42
MCC 200	71,47

Material	mg/comprimido
Croscarmelosa sódica	1,50
Estearato de magnesio	1,50
Total (mg/comprimido)	567,41
<b>Perfil de compresión</b>	
454	Dureza (kp) Laminación
907	Laminación
1361	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

**(Referencia) 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	
<b>Perfil de compresión</b>		
454	Dureza (kp) 6,3	
907	9,7	
1361	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 (ejemplo comparativo; 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.

25

**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.

30

<b>Material</b>		<b>mg/comprimido</b>
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
<b>Perfil de compresión</b>		<b>Dureza (kp)</b>
454		La mezcla era demasiado esponjosa para comprimirla para producir un comprimido con herramientas estándar
907		La mezcla era demasiado esponjosa para comprimirla para producir un comprimido con herramientas estándar
1361		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.

5

#### **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.

10

15

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

Material	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Cantidad declarada en el prospecto (mg)	Pureza (%)	Factor de conversión	Excedente (% en peso)	mg/comprimido
	mg/comprimido	mg/comprimido	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
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	

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

20 **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	

Material	mg/comprimido
Croscarmelosa sódica	1,50
Estearato de magnesio	1,50
Total (mg/comprimido)	494,73

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)**

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.

**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	
<b>Perfil de compresión</b>		<b>Dureza (kp)</b>
453 Kg.		7,1
907 Kg.		11,8
1361 Kg.		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	
<b>Perfil de compresión</b>		<b>Dureza (kp)</b>
453 Kg.		8,3
907 Kg.		13,3

Material	mg/comprimido
1361 Kg.	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.

**(Referencia) Ejemplo 7 (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.

**(Referencia) 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	
<b>Perfil de compresión</b>		
<b>Dureza (kp)</b>		
453 Kg.	4,3	
907 Kg.	8,0	
1361 Kg.	11,2	

El ejemplo 8 tuvo éxito. Se obtuvieron comprimidos razonablemente duros, independientemente de si se aplicaba una fuerza de compresión de 453, 907, o 1361 Kg.

**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.

**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 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

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

Material	Cantidad declarada (mg)	Factor de conversión	Concentración (% en peso, con respecto al peso total del compuesto)	Excedente (% en peso)	mg/cápsula
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 (envase tubular RTM)

En el ejemplo 11, se prepararon envases tubulares 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 envases tubulares 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
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/envase tubular 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.

**REIVINDICACIONES**

1. Mezcla, que comprende:
- 5 a) gránulos,  
en la que dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante.
2. Mezcla según la reivindicación 1, en la que dicha mezcla comprende:
- 10 a) gránulos, y  
b) vitamina B6 y/o vitamina B12,  
en la que dichos gránulos comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante.
- 15 3. Mezcla de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dichos gránulos comprenden de 5 % en peso a 80 % en peso, preferiblemente de 20 % en peso a 60 % en peso, más preferiblemente de 30 % en peso a 55 % en peso y lo más preferiblemente de 35 % en peso a 50 % en peso de vitamina B1, basado en el peso total de los gránulos.
- 20 4. Mezcla de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha vitamina B1 es hidrocloreto de tiamina, mononitrato de tiamina o benfotiamina, y en la que dicha vitamina B1 es preferiblemente hidrocloreto de tiamina o benfotiamina, y en la que dicha vitamina B1 es más preferiblemente hidrocloreto de tiamina.
- 25 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 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.
- 30 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 total de los gránulos comprendidos en la mezcla.
- 35 7. Mezcla de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en la que dicha vitamina B6 es piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en la que dicha vitamina B6 es preferiblemente hidrocloreto de piridoxina.
8. Forma de dosificación oral sólida que comprende la mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 40 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 de las reivindicaciones 1 a 7.
- 45 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, y en la que dicho polvo es preferentemente un polvo soluble en agua que comprende al menos un agente enmascarante del sabor.
- 50 11. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, para su uso en el tratamiento de la lumbalgia.
12. Método de preparar una forma de dosificación oral sólida, que comprende la etapa:  
a) preparar gránulos que comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante.
- 55 13. Método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dichos gránulos se preparan mediante un procedimiento de granulación en húmedo, y en el que se utiliza preferiblemente agua como disolvente de procesamiento y/o en el que dicho al menos un aglutinante es preferiblemente un aglutinante hidrosoluble, siendo preferiblemente polivinilpirrolidona hidrosoluble.
- 60 14. Método de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, comprendiendo dicho método las etapas:  
a) preparar gránulos que comprenden naproxeno sódico, vitamina B1 y al menos un aglutinante  
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 vitamina B6, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y vitamina B12, en donde dicha vitamina B12 es preferiblemente una formulación secada por pulverización de vitamina B12.

- 5 15. Método de acuerdo con la reivindicación 14, comprendiendo dicho método la etapa:
- 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.

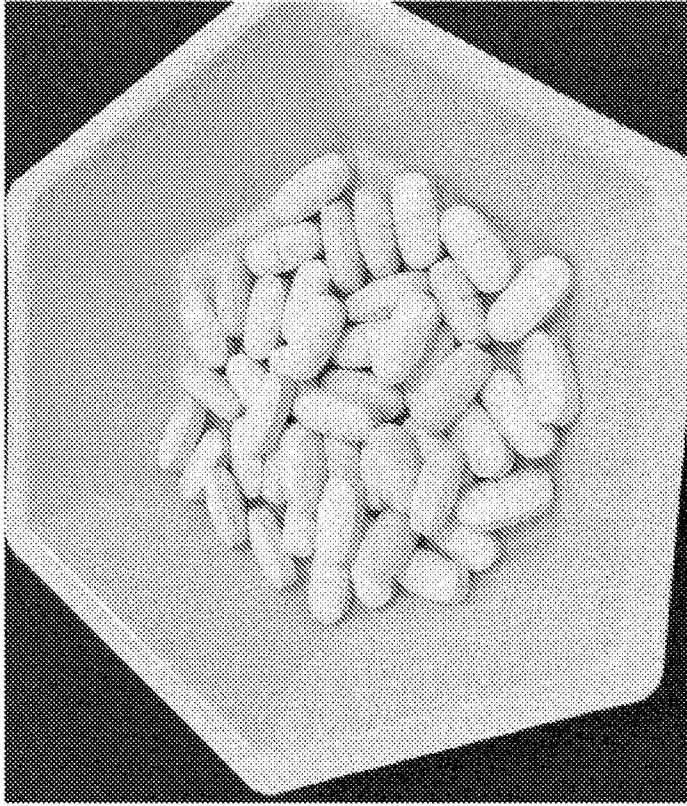


Figura 1

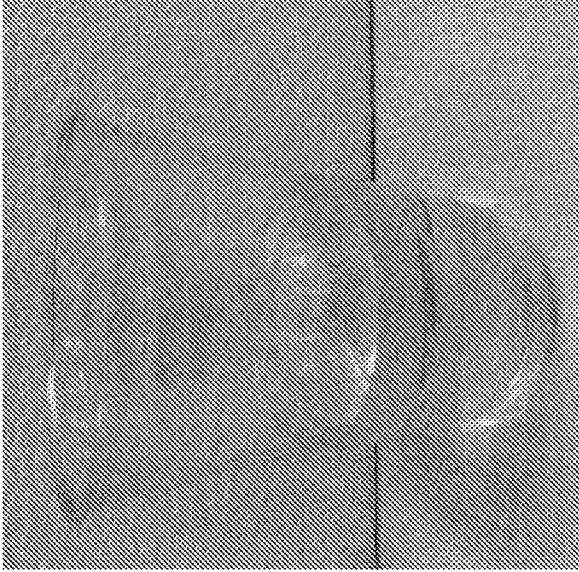


Figura 2