

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 954 452**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2015** **PCT/US2015/054873**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.04.2017** **WO17062027**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2015** **E 15791391 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3359139**

54 Título: **Formulación de liberación modificada de naproxeno sódico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2023

73 Titular/es:
BAYER HEALTHCARE LLC (100.0%)
100 Bayer Boulevard PO Box 915
Whippany, NJ 07981, US

72 Inventor/es:
SIRIHORACHAI, RACHAN y
ROSAR, PAUL

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 954 452 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

Formulación de liberación modificada de naproxeno sódico

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

Esta invención se refiere a composiciones farmacológicas y bioinfluyentes capaces de prevenir, mitigar, tratar o curar afecciones anormales y patológicas del cuerpo vivo al alterar químicamente la fisiología del cuerpo. La invención también se refiere a composiciones farmacológicas y bioinfluyentes definidas en cuanto a la estructura específica, así como a procedimientos de uso y preparación de las mismas. En particular, esta invención se refiere a composiciones antiinflamatorias adaptadas para la liberación sostenida de naproxeno y sus sales en forma de comprimidos de doble capa para administración oral.

Descripción de la técnica anterior

El naproxeno (ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) muy conocido. El naproxeno es un miembro de la familia del ácido 2-arilpropiónico (profeno) de NSAID. El naproxeno es un inhibidor de COX no selectivo, lo que significa que el naproxeno inhibe reversiblemente las enzimas tanto COX-1 como COX-2, y se puede usar para aliviar temporalmente molestias y dolores leves (tales como dolor leve debido a artritis, dolores musculares, lumbago, calambres menstruales, cefalea, dolor de muelas y el resfriado común), así como reducir temporalmente la fiebre.

El naproxeno sódico ha sido el objeto de numerosos estudios diseñados para evaluar la seguridad y la eficacia del fármaco para indicaciones analgésicas. En general, los resultados de los estudios demostraron que 220 mg de naproxeno sódico (equivalentes a 200 mg de naproxeno) son la dosis eficaz más baja para afecciones dolorosas en el entorno de los medicamentos sin receta (de venta libre (OTC)). La evidencia procedente de los estudios dentales, de dismenorrea, cefalea, osteoartritis, dolor muscular y resfriados apoya este régimen de dosificación.

Los estudios de dismenorrea y dentales han sugerido que se podría conseguir un mejor efecto analgésico en algunos pacientes con una dosis inicial superior (dos comprimidos). Además, se encontró que los pacientes que empezaban con 440 mg de naproxeno sódico como la dosis inicial esperaban más antes de remedarse en comparación con los que empezaban con una dosis inicial de 220 mg de naproxeno sódico. Por lo tanto, se consideraba beneficioso para los pacientes darles la opción de tomar una dosis inicial de uno (220 mg) o dos (440 mg) comprimidos de naproxeno sódico.

La semivida plasmática del naproxeno sódico es de aproximadamente 13 horas, lo que apoya un intervalo de dosificación de 8 a 12 horas. En comparación, las semividas de la aspirina, el acetaminofeno y el ibuprofeno son 3,2 horas o menos, lo que apoya un intervalo de dosificación notablemente menor de cada 4 a 6 horas.

A la luz de lo precedente, el naproxeno sódico está disponible en los Estados Unidos como un fármaco OTC solo en 220 mg. Las instrucciones para el producto OTC requieren que los pacientes tomen una dosis cada de 8 a 12 horas mientras duren los síntomas. Aunque un paciente puede tomar 2 dosis para la primera dosis, el paciente no debe superar dos dosis en un período de 8 a 12 horas ni tres dosis en un período de 24 horas. La dosificación máxima en la etiqueta OTC para el naproxeno sódico es 660 mg/día durante 10 días.

Para un dolor que dure al menos 24 horas, el requisito de tomar una dosis de naproxeno sódico cada 8 horas, 3 veces al día, puede dar como resultado un menor cumplimiento por el paciente (p. ej., dosis omitidas u olvidadas), una concentración inconstante del fármaco en la sangre del paciente y un riesgo superior de episodios adversos. Un régimen de dosificación con una frecuencia de administración inferior debe hacer fácil a los pacientes recordar tomar la medicación y reducir la "fatiga farmacológica". Por otra parte, cada dosis puede provocar fluctuaciones en la concentración plasmática del fármaco. El paciente puede experimentar más episodios adversos durante el máximo de concentración plasmática de fármaco, y menos alivio del dolor durante el mínimo de concentración plasmática de fármaco. Así, es deseable una concentración plasmática de fármaco que sea más estable (fluctúe menos).

En general, han estado disponibles durante muchos años productos farmacológicos diseñados para reducir la frecuencia de dosificación al modificar el grado de absorción de fármaco. Se usan muchos términos para describir productos de liberación modificada incluyendo liberación prolongada, liberación extendida, liberación controlada, aporte controlado, liberación lenta y liberación sostenida. Estas preparaciones, por definición, tienen una velocidad reducida de liberación de sustancia activa.

Específicamente para el naproxeno, un problema técnico para las formulaciones de liberación modificada está provocado por la dosis eficaz más baja de fármaco. En particular, una forma de dosificación sólida de liberación modificada que comprende una dosis de "24 horas" de naproxeno sódico (es decir, 660 mg) es demasiado grande para que algunos pacientes la traguen cómodamente.

Otro problema técnico para las formulaciones de liberación modificada de naproxeno está provocado por la semivida relativamente larga del naproxeno. En particular, a menos que una formulación deje de liberar el fármaco después de aproximadamente 16 a 18 horas, habrá un exceso de naproxeno sódico en la sangre del paciente en el momento de la siguiente dosis. De ese modo, las formulaciones de liberación prolongada pueden provocar niveles de naproxeno en sangre inaceptablemente altos.

Otro problema técnico más para las formulaciones de liberación modificada está relacionado con la dosis de carga de naproxeno recomendada. Si la formulación de liberación modificada libera menos de la dosis de carga de naproxeno recomendada, el paciente puede no experimentar alivio inicial del dolor, pero el paciente no tiene la opción de tomar una segunda dosis (como podría haber hecho el paciente si la primera dosis fuera una dosis de 220 mg tradicional). No obstante, si la formulación de liberación modificada libera más de la dosis de carga de naproxeno recomendada, aunque el paciente probablemente experimentará alivio inicial del dolor, la formulación de liberación modificada puede no tener suficiente naproxeno restante para proporcionar al paciente un alivio eficaz del dolor durante 24 horas.

También se crean problemas técnicos relativos a las formulaciones de liberación modificada de naproxeno debido a que el naproxeno tanto (a) exhibe farmacocinética lineal hasta una dosis de aproximadamente 500 mg, como (b) se queda cada vez más corto de linealidad por encima de 500 mg. Así, por una parte, una sola dosis de 220 mg de naproxeno sódico es la mitad de eficaz que una sola dosis de 440 mg de naproxeno sódico. No obstante, al mismo tiempo, tres dosis de 220 mg de naproxeno sódico (una dosis cada 8 horas) son más eficaces que una sola dosis de "24 horas" de liberación inmediata tradicional de 660 mg de naproxeno sódico.

Runkel y cols., Clin. Pharmacol Ther 15:261-266, 1974, presentaron en primer lugar que la superficie bajo la curva de concentración plasmática de fármaco-tiempo (AUC) para dosis individuales de naproxeno era razonablemente lineal hasta 500 mg. La superficie bajo la curva de concentración plasmática de fármaco-tiempo (AUC) refleja la exposición real del cuerpo al fármaco después de la administración de una dosis del fármaco y habitualmente se expresa en $\text{mg}\cdot\text{h/l}$. La AUC corresponde a la fracción de la dosis administrada que alcanza la circulación sistémica, y depende de la dosis administrada frente a la velocidad de eliminación del fármaco del cuerpo.

Runkel y cols. también fueron los primeros en presentar que se producía una desviación significativa de la linealidad de la AUC por encima de la dosis de 500 mg de naproxeno, y la desviación progresaba a medida que la dosis se incrementaba adicionalmente hasta que el incremento de superficie entre la dosis de 750 y 900 mg era mínimo. Los autores del estudio encontraron un incremento desproporcionado en la velocidad de eliminación a niveles plasmáticos elevados, lo que da como resultados superficies plasmáticas menores de lo que se podría esperar a partir de curvas lineales.

Este estudio inicial de Runkel y cols. se cita a menudo para estas observaciones relativas a la linealidad de AUC del naproxeno (véase Runkel y cols., Chem Pharm Bull 20:1457-1466, 1972; Lin y cols., Clinical Pharmacokinetics 12: 402-432 (1987); y Davies y cols., Clin. Pharmacokinet abril 1997 32 (4). 268-293).

La Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. N° 2014/0037725 (KANNAN) describe una composición farmacéutica de doble capa que comprende un componente de liberación inmediata y un componente de liberación controlada de naproxeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y su procedimiento de preparación. KANNAN describe una composición farmacéutica de doble capa que tiene una relación de naproxeno en la capa de liberación inmediata a la capa de liberación controlada en el intervalo de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:15. La formulación ejemplificada por KANNAN comprende 30% de naproxeno en la capa de liberación inmediata y 70% de naproxeno en la capa de liberación prolongada.

El documento WO00/04879 divulga un comprimido de matriz de naproxeno, que se basa en una mezcla comprimida de un componente de liberación controlada y un revestimiento sobre dicha mezcla comprimida, que permite la liberación inmediata de naproxeno.

El documento WO2009/023030 divulga formas de dosificación que proporcionan una liberación inicial y una segunda liberación sostenida de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, en particular ibuprofeno.

El documento US 5.756.125 divulga formas de dosificación de liberación controlada compuestas por una capa de naproxeno que contiene un granulado de liberación retardada de naproxeno comprimido con un granulado de liberación inmediata de naproxeno y una capa de naproxeno sódico de liberación inmediata comprimida con la capa de naproxeno.

El problema técnico esbozado anteriormente en este documento se resuelve mediante la invención descrita posteriormente en este documento.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención es una formulación de naproxeno que tiene un perfil de liberación que proporciona un alivio inmediato del dolor equivalente a tomar 440 mg (o 2 comprimidos de 220 mg) de naproxeno sódico y también un alivio prolongado del dolor durante 24 horas. En particular, la presente invención es una dosis sólida individual que combina una relación única de un producto de naproxeno sódico de liberación inmediata y una capa de naproxeno sódico de liberación prolongada. Más particularmente, la presente invención es un comprimido individual de doble capa que libera inmediatamente 300-320 mg de naproxeno sódico y posteriormente libera gradualmente 450-480 mg de naproxeno sódico. Este producto es capaz de proporcionar 24 horas de alivio del dolor cuando se administra como un comprimido individual de doble capa. El comprimido individual de doble capa proporciona liberación inmediata (IR) de naproxeno sódico para un alivio inicial del dolor seguida de liberación continua del naproxeno sódico restante desde la otra capa para mantener un alivio prolongado del dolor hasta 24 horas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una comparación de los perfiles de disolución de comprimidos con capa de ER usando dos grados y dos métodos de incorporación de hipromelosa a pH 7,4.

La Figura 2 es una comparación de los perfiles de disolución de comprimidos con capa de ER usando dos grados y dos métodos de incorporación de hipromelosa a pH 5,8.

La Figura 3 muestra el efecto de variar la relación del naproxeno en las capas de IR y ER sobre la disolución.

La Figura 4 es una comparación de los perfiles de disolución iniciales de formulaciones con diferentes niveles de polímero usando dos sistemas de revestimiento.

La Figura 5 muestra los perfiles farmacocinéticos de naproxeno que comparan la concentración plasmática después (■) de una dosis individual de una formulación según la presente invención que comprende aproximadamente 320 mg de naproxeno que se libera inmediatamente, (X) una dosis inicial de 440 mg de naproxeno sódico de liberación inmediata seguida 12 horas después de una segunda dosis de 220 mg de naproxeno sódico de liberación inmediata y (X) una dosis de 220 mg de naproxeno sódico administrada 3 veces cada 8 horas. |

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención es una formulación de naproxeno que tiene un perfil de liberación que proporciona un alivio inmediato del dolor equivalente a tomar 440 mg (o 2 comprimidos de 220 mg) de naproxeno sódico y también un alivio prolongado del dolor durante 24 horas. En particular, la presente invención es una dosis sólida individual que combina una relación única de un producto de naproxeno sódico de liberación inmediata con una capa de naproxeno sódico de liberación prolongada. Más particularmente, la presente invención es un comprimido individual de doble capa que libera inmediatamente 300-320 mg de naproxeno sódico y posteriormente libera gradualmente 450-480 mg de naproxeno sódico. Este producto es capaz de proporcionar 24 horas de alivio del dolor cuando se administra como un comprimido individual de doble capa. El comprimido individual de doble capa proporciona liberación inmediata (IR) de naproxeno sódico para el alivio inicial del dolor desde una capa seguida de liberación continua del naproxeno sódico restante desde la otra capa para mantener un alivio prolongado del dolor hasta 24 horas. Los inventores descubrieron que los comprimidos de una sola capa que incorporan un polímero de control de la velocidad de liberación eran inadecuados para conseguir el perfil de liberación prolongada (ER) deseado.

Granulación de naproxeno sódico

Los inventores descubrieron que se requería granulación en húmedo para obtener una forma comprimible de naproxeno sódico debido a que el naproxeno sódico tiene baja densidad aparente y pobres características de fluencia. Una composición preferida de la combinación de gránulos de naproxeno sódico se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición de gránulos de naproxeno sódico

Ingrediente	% p/p
Naproxeno sódico	60-90
Celulosa microcristalina	5-15
Povidona	1,5-5
Total	100

Preferiblemente, el producto de naproxeno sódico de liberación inmediata se fabrica al granular en húmedo el naproxeno sódico, la celulosa microcristalina y la povidona en un granulador de lecho fluido. Estos gránulos se usan en la fabricación de ambas capas del producto de liberación prolongada de doble capa.

Formulación de la capa de liberación inmediata

El comprimido de liberación prolongada de doble capa está comprendido por una capa de IR y una capa de ER. Preferiblemente, la capa de liberación inmediata se forma al combinar los gránulos de naproxeno sódico preferidos que se muestran en la Tabla 1 con excipientes extragranulares adecuados. Los excipientes extragranulares son necesarios para promover las propiedades de fluencia de los gránulos, ayudar en el procedimiento de compresión y evitar la adherencia a las herramientas. El peso de la capa de comprimido de liberación inmediata se ajusta para alcanzar la relación requerida de naproxeno sódico en la capa de IR a la capa de ER (la relación IRER).

Una composición preferida de la capa de liberación inmediata usada para elaborar el comprimido de liberación prolongada de doble capa se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Composición de la capa de liberación inmediata de naproxeno sódico

Ingrediente	% p/p	
Naproxeno sódico	50-75	
Celulosa microcristalina	10-18	
Povidona	2-5	
Talco	1-5	
Estearato magnésico	0,2-1,5	

Selección del polímero para prolongar la liberación de fármaco

Existen numerosos modos de prolongar la liberación de fármacos (difusión, revestimientos dependientes del pH, ceras, otros). Un modo preferido es un polímero hidrófilo basado en difusión debido a su facilidad de procesamiento, rentabilidad y reproducibilidad de lote a lote. Ejemplos de polímeros de matriz hidrófila incluyen ácido alginico, carbómero, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, poli(óxido de etileno), carboximetilcelulosa sódica, etc. Preferiblemente, el polímero es una hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC), tal como, por ejemplo, (a) hipromelosa 2208 (METHOCEL™ K4M, Dow Chemical Company, Michigan, EE. UU.) y/o (b) hipromelosa 2910 o (METHOCEL™ E4M, Dow Chemical Company, Michigan, EE. UU.). Los polímeros de hipromelosa se usan ampliamente en la industria para prolongar la liberación de fármacos al crear un gel alrededor de los comprimidos. La liberación de fármaco se controla mediante el espesor del gel, la difusión a través del gel y la erosión del gel. Dos métodos de incorporación del polímero son la adición en seco y en húmedo. Preferiblemente, se usa el método en seco debido a que es simple para el procesamiento y proporciona el perfil de liberación requerido.

La capa de liberación prolongada se puede formar como un comprimido mediante la compresión directa de los ingredientes, o a partir de la granulación en húmedo o la granulación en seco del fármaco y los polímeros hidrófilos. Alternativamente, los polímeros hidrófilos se pueden añadir como parte de la granulación o se pueden añadir externamente a la granulación para formar la combinación final para la formación de comprimidos.

Composiciones preferidas de los comprimidos con núcleo de liberación prolongada fabricados mediante ambos métodos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Composición de comprimidos con núcleo de liberación prolongada de naproxeno sódico

Procedimiento	% w/w			
	Adición en seco		Adición en húmedo	
Ingrediente	1	2	3	4
Granulación:				
Naproxeno sódico	35-65	35-65	35-65	35-65
Celulosa microcristalina	3-9	3-9	3-9	3-9
Povidona	1-6	1-6	--	--
Hipromelosa 2208 o K4M	--	--	4-10	--
Hipromelosa 2910 o E4M	-	-	--	4-10
Excipientes extragranulares:				
Hipromelosa 2208 o K4M	28-32	--	20-25	--
Hipromelosa 2910 o E4M	--	28-32	--	20-25
Monohidrato de lactosa	4-12	4-12	4-12	4-12
Sílice anhidra coloidal	0,2-1,5	0,2-1,5	0,2-1,5	0,2-1,5
Estearato magnésico	0,1-2,0	0,1-2,0	0,1-2,0	0,1-2,0

El procedimiento de adición en seco implica la mezclado de los gránulos de naproxeno sódico con el polímero de liberación prolongada hipromelosa y otros excipientes mostrados en la Tabla 3 seguido de compresión. El procedimiento de adición en húmedo implica añadir una porción de hipromelosa para reemplazar a la povidona de modo que se pudiera usar como aglutinante en la granulación en húmedo. Esto fue seguido de la combinación de los gránulos secos con el resto de polímero para controlar el perfil de liberación, excipientes extragranulares y de compresión. Métodos de incorporación de polímeros y se muestra en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

A partir de las Figuras 1 y 2, se podrían llegar a las siguientes conclusiones sobre los datos de disolución a pH 7,4 y 5,8:

Tanto la hipromelosa 2208 como la 2910 dan un perfil de disolución que prolongaba la liberación durante 24 horas.

Existe una diferencia en los perfiles de disolución de hipromelosa 2910 dependiendo del método de incorporación de polímero.

No existía una diferencia significativa en los perfiles de disolución de hipromelosa 2208 independientemente del método de incorporación del polímero.

Basándose en los resultados, la hipromelosa 2208 es el polímero más preferido debido a que la última parecía no tener impacto sobre la disolución ya se añadiera en seco o en húmedo. La adición en seco de polímero se seleccionó como el procedimiento final debido a que (a) no se requería una nueva granulación con hipromelosa como aglutinante; la granulación robusta de naproxeno se podía usar sin cambios. Esto sería ventajoso, más eficaz y rentable puesto que los gránulos de naproxeno se podían usar para ambas capas; y (b) la limpieza del equipo y el procesamiento serían mucho más fáciles con la granulación en seco. Cuando la hipromelosa se humedece, se hincha y es viscosa; la limpieza podría ser tediosa.

Relación de principio activo en la capa de IR frente a la de ER

La relación IR:ER representa un papel crítico en la presente invención. Formulaciones que comprenden diferentes relaciones de las dos capas se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Relación de IR:ER

Relación de capas IRER	40:60 (invención)		60:40 (comparación)	
Capa (% de Naproxeno sódico)	mg/capa (mg de fármaco)	mg/capa (% de fármaco)	mg/capa (mg de fármaco)	mg/capa (% de fármaco)
IR (72,5%)	364 (264)	32,4 (40)	546 (396)	51,9 (60)
ER (52,2%)	758 (396)	67,6 (60)	506 (264)	47,1 (40)
Total	1122 (660)	100,0 (100)	1052 (660)	100,0 (100)
Relación de capas de IR:ER	50:50 (comparación)		30:70 (comparación)	
Capa (% de naproxeno sódico)	mg/capa (mg de fármaco)	mg/capa (% de fármaco)	mg/capa (mg de fármaco)	mg/capa (% de fármaco)
IR (72,5%)	455 (330)	41,8 (50)	273 (198)	23,6 (30)
ER (52,2%)	632 (330)	58,1 (50)	885 (462)	76,4 (70)
Total	1078 (660)	100,0 (100)	1158 (660)	100,0 (100)

Los resultados de los perfiles de disolución con diferentes relaciones de principio activo en la capa de IR:ER se muestran en la Figura 3. Para los perfiles de disolución, los comprimidos de doble capa se fabrican usando las relaciones presentadas y se comprimen en una prensa giratoria para comprimidos equipada con una herramienta con forma de cápsula. La fuerza de compresión se mantiene idéntica (aproximadamente 12 kN) para todas las formulaciones y se utilizó el mismo lote de polímero para esta evaluación.

La Figura 3 muestra una buena correlación entre la relación de las capas de liberación inmediata y liberación sostenida y el perfil de disolución. Según se espera, la principal diferencia está en la cantidad de naproxeno sódico liberada en los primeros 30 minutos de la prueba de disolución. A medida que el naproxeno sódico en la capa de IR se incrementaba de 30% a 60%, la velocidad de disolución se incrementaba.

La relación de capas IRER 40:60 se seleccionó como la relación óptima para un estudio farmacocinético (PK) piloto (Bayer Impact Study #12656).

Basándose en todo el trabajo de investigación para las capas de IR y ER, el producto se diseñó como un comprimido de doble capa, siendo la relación de fármaco en la capa IR y ER 40% y 60%, respectivamente. Para un estudio PK piloto, se seleccionó una formulación con 30% p/p de polímero como el punto medio del estudio. La hipromelosa 2208 se selecciona como el polímero controlador de la velocidad. La Tabla 5 muestra la composición del prototipo para el comprimido con núcleo.

Tabla 5: Composición de un comprimido según la presente invención

Ingrediente	% p/p	
Capa de liberación inmediata		
Gránulos de naproxeno sódico*	87,9	
Celulosa microcristalina	7,3	
Talco	4,1	
Estearato magnésico	0,7	
Total	100,0	
Capa de liberación prolongada		
Gránulos de naproxeno sódico*	63,2	
Hipromelosa 2208	30,0	
Monohidrato de lactosa	5,5	
Sílice anhidra coloidal	0,5	
Estearato magnésico	0,7	
Total	100,0	
Comprimidos oblongos de doble capa		
Capa de liberación prolongada	67,6	
Capa de liberación inmediata	32,4	
Total	100,0	
*composición en la Tabla 1		

5

Niveles de polímero en la capa de liberación prolongada

10

Para realizar una correlación *in vitro/in vivo* (IVIVC) según las directrices, junto con el nivel de polímero de 30% p/p en la capa de liberación prolongada, se evaluaron otras concentraciones (20% y 40% p/p) mientras se mantenía la relación de fármaco en 40:60 en las capas de IR y ER, respectivamente. Las composiciones de las formulaciones de los comprimidos con núcleo evaluadas con diversos niveles de polímero se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Composición de comprimidos con núcleo con diversos niveles de polímero

	Nivel de polímero (% p/p de la capa de liberación prolongada)		
	20%(comparación)	30%(invención)	40%(comparación)
Ingrediente	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido
Capa de liberación inmediata			
Gránulos de naproxeno sódico*	320	320	320
Celulosa microcristalina	26	26	26,40
Talco	15	15	15
Estearato magnésico	2	2	2
Total	364	364	364
Capa de liberación prolongada			
Gránulos de naproxeno sódico*	480	480	480
Hipromelosa 2208	131	228	361
Monohidrato de lactosa	36	42	50
Sílice anhidra coloidal	3	4	6
Estearato magnésico	5	5	6
Total	654,4	758	903
Peso total del núcleo	1018,2	1122	1267
*composición mostrada en la Tabla 1			

Revestimiento

- 5 Para mejorar la apariencia estética del comprimido y para facilitar el tragado, se usan comúnmente materiales de revestimiento. Una comparación de la fórmula cualitativa de dos revestimientos preferidos se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7: Comparación de la fórmula cualitativa del revestimiento con Opadry® Coatings

Ingrediente	Opadry® White YS-1-18229	Opadry® II White 49K-18329
Hipromelosa 2910	S	S
Dióxido de titanio	S	S
Macrogol 8000	S	N
Cera de carnauba	N	S
Polidextrosa	N	S
Triacetina	N	S

- 10 De los dos revestimientos, Opadry® White YS-1-18229 se ha usado antes con naproxeno. Se aplica como una suspensión de revestimiento de 15,5% de sólidos, es compatible con el producto y no tenía impacto negativo sobre la estabilidad.
- 15 La Figura 4 muestra los perfiles de disolución iniciales para formulaciones con diferentes niveles de polímero revestidas con dos revestimientos.

Formulación ejemplar

- 20 Basándose en lo anterior, se pueden crear formulaciones ejemplares. La Tabla 8 muestra composiciones ejemplares según la presente invención. Una formulación preferida mostrada en la Tabla 9 comprende 30% de polímero en la capa de liberación prolongada.

25

Tabla 8: Formulaciones ejemplares

	Nivel de HPMC (% p/p de la capa de liberación prolongada)		
	20% (comparación)	30% (invención)	40% (comparación)
Ingrediente	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido
Capa de liberación inmediata			
Gránulos de naproxeno sódico*	320	320	320
Celulosa microcristalina	26	26	26
Talco	15	15	15
Estearato magnésico	3	3	3
Total	364	364	364
Capa de liberación prolongada			
Gránulos de naproxeno sódico*	480	480	480
Hipromelosa 2208	131	228	361
Monohidrato de lactosa	36	42	50
Sílice anhidra coloidal	3	4	6
Estearato magnésico	5	5	6
Total	654	758	903
Peso total del núcleo	1018	1122	1267
Revestimiento pelicular			
Opadry White YS-1-18229	25	28	32
Agua purificada@	--	--	--
Pulimento			
Cera de carnauba	Vestigial	Vestigial	Vestigial
Peso total del comprimido	1044	1150	1299
*Composición mostrada en la Tabla 1; @evaporada durante el revestimiento			

Tabla 9: Formulación preferida. Cada comprimido de doble capa revestido contiene:

Ingrediente	mg/comprimido
Capa de liberación inmediata	
Gránulos de naproxeno sódico*	319,7
Celulosa microcristalina	26,4
Talco	15,1
Estearato magnésico	2,5
Total	363,8
Capa de liberación prolongada	
Gránulos de naproxeno sódico*	479,6
Hipromelosa 2208	227,8
Monohidrato de lactosa	41,8
Sílice anhidra coloidal	3,8
Estearato magnésico	5,3
Total	758,3
Comprimidos oblongos de doble capa	
Capa de liberación prolongada	758,3
Capa de liberación inmediata	363,8
Total	1122,1
Revestimiento pelicular	
Hipromelosa 2910	33,7
Dióxido de titanio	
Macrogol 8000	
Laca de aluminio carmín índigo	
Agua purificada@	
Total	1156
* Composición como la mostrada en la Tabla 1; @ evaporada durante el revestimiento; € Cantidad teórica	

Estudio PK

5

La Figura 5 muestra los perfiles farmacocinéticos de naproxeno que comparan la concentración plasmática después (■) de una dosis individual de una formulación según la presente invención ("Aleve 24") que comprende 264 mg de naproxeno sódico en la capa de liberación inmediata y 396 mg de naproxeno sódico en la capa de liberación prolongada (una relación 40:60), (x) una dosis inicial de 440 mg de naproxeno sódico de liberación inmediata seguido 12 horas más tarde de una segunda dosis de 220 mg de naproxeno sódico de liberación inmediata ("Aleve 2+1") y (*) una dosis de 220 mg naproxeno sódico cada 8 horas durante 3 veces ("Aleve tid").

10

Significativamente, una dosis individual de Aleve 24 da como resultado: (a) una concentración plasmática inicial de naproxeno que es equivalente a una dosis inicial de un comprimido de liberación inmediata de 440 mg, y (b) una concentración plasmática de naproxeno a las 24 horas que está continuamente por encima del umbral para el dolor irruptivo potencial.

15

En 1 hora, la disolución total de una formulación según la presente invención ("Aleve 24") es 48% de la dosis de 660 mg, o 317 mg de naproxeno sódico. Un experto normal en la técnica esperaría que 317 mg de naproxeno sódico proporcionaran un nivel plasmático de 43 mcg/ml debido a la farmacocinética lineal del naproxeno. Sin embargo, la concentración plasmática resultante alcanzada por "Aleve 24" es 55 mcg/ml, que es muy superior a la predicha

20

(aproximadamente 28% superior) y está más cerca de la observada para una dosis regular de un comprimido tres veces al día (tid) de comprimidos de Aleve. La $C_{\text{máx}}$ para 2 comprimidos de Aleve regulares (440 mg de naproxeno sódico) se observa a 60 mcg/ml

- 5 Sin querer limitarse a una teoría particular de la invención, parece que la relación de % en peso/%en peso de naproxeno sódico en las capas de IR y ER más el % en peso del polímero en la capa de liberación prolongada da como resultado el perfil farmacocinético inesperado de las formulaciones según la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de liberación modificada para naproxeno sódico que comprende:

5 una capa de liberación inmediata (IR) que comprende naproxeno sódico y una capa de liberación prolongada (ER) que comprende naproxeno sódico, comprendiendo naproxeno sódico las capas tanto de IR como de ER, estando presente el naproxeno sódico en la capa de IR en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la cantidad total de naproxeno sódico en toda la composición, estando presente el naproxeno sódico en la capa de ER en una cantidad de aproximadamente 60% en peso de la cantidad total de naproxeno sódico en toda la composición, comprendiendo
10 además la capa de ER un polímero adaptado para prolongar la liberación de naproxeno sódico, estando el polímero presente en una cantidad de aproximadamente 30% en peso de la capa de ER.

2. La composición de liberación modificada para un fármaco según la reivindicación 1, en la que el fármaco está presente en la capa de IR en una cantidad de 300-320 mg y el fármaco está presente en la capa de ER en una cantidad de 450-480 mg.
15

3. La composición de liberación modificada para un fármaco según la reivindicación 1, en la que el fármaco está presente en la capa de IR en una cantidad que es de 320 mg y el fármaco está presente en la capa de ER en una cantidad que es de 480 mg.
20

4. Una composición de liberación modificada para el uso en un método para tratar el dolor durante 24 horas, comprendiendo la composición de liberación modificada:

una capa de liberación inmediata (IR) que comprende naproxeno sódico y una capa de liberación prolongada (ER) que comprende naproxeno sódico, comprendiendo naproxeno sódico las capas tanto de IR como de ER, estando presente el naproxeno sódico en la capa de IR en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la cantidad total de naproxeno sódico en toda la composición, estando presente el naproxeno sódico en la capa de ER en una cantidad de aproximadamente 60% en peso de la cantidad total de naproxeno sódico en toda la composición, comprendiendo
25 además la capa de ER un polímero adaptado para prolongar la liberación de naproxeno sódico, estando el polímero presente en una cantidad de aproximadamente 30% en peso de la capa de ER.
30

5. Una composición de liberación modificada para el uso en un método para tratar el dolor durante 24 horas según la reivindicación 4, en la que el fármaco está presente en la capa de IR en una cantidad que es de 320 mg y el fármaco está presente en la capa de ER en una cantidad que es de 480 mg.

Figura 1: Comparación de los perfiles de disolución de comprimidos con capa de ER usando dos grados y dos métodos de incorporación de hipromelosa a pH 7,4.

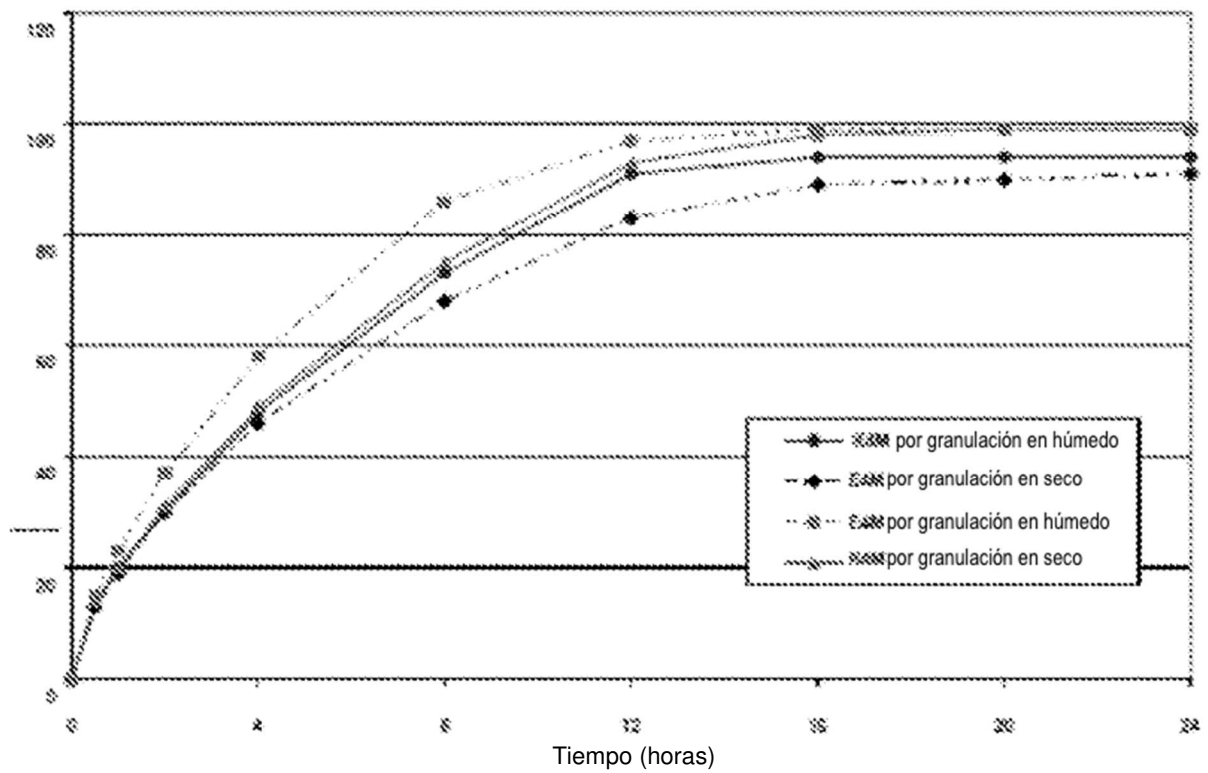


Figura 2: Comparación de los perfiles de disolución de comprimidos con capa de ER usando dos grados y dos métodos de incorporación de hipromelosa a pH 5,8.

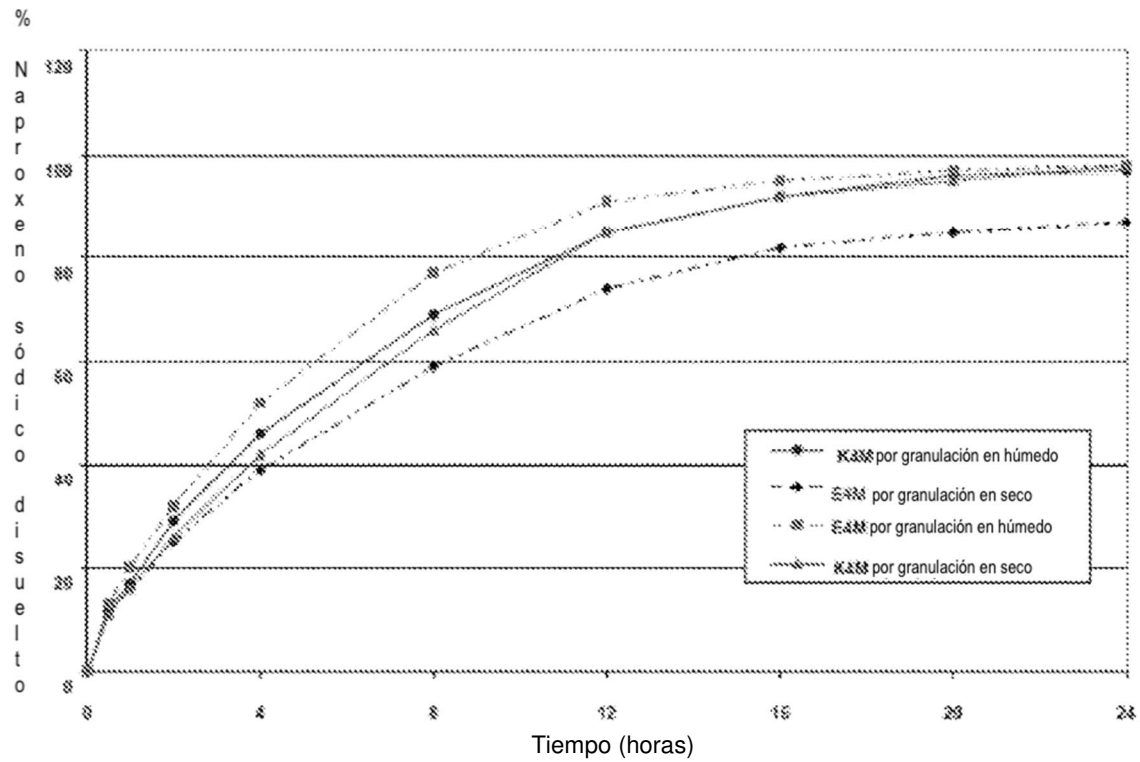


Figura 3: Efecto de variar la relación del naproxeno en capas de IR y ER sobre la disolución

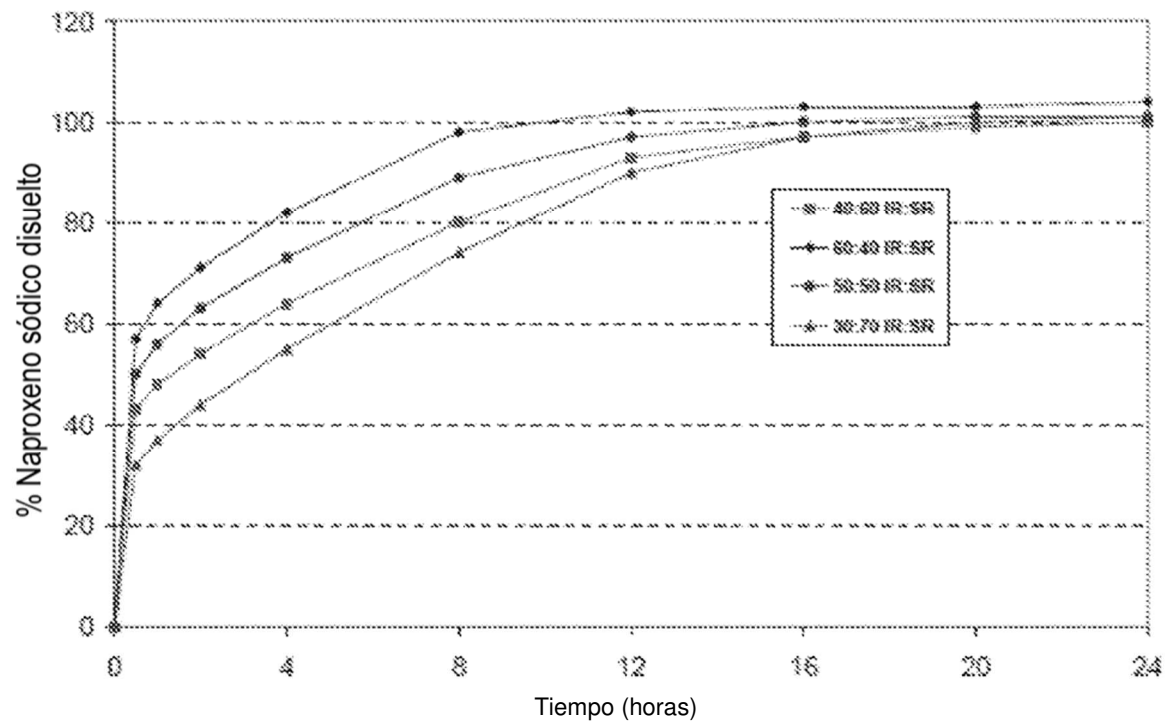


Figura 4: Comparación de perfiles de disolución iniciales de formulaciones con diferentes niveles de polímero usando dos sistemas de revestimiento

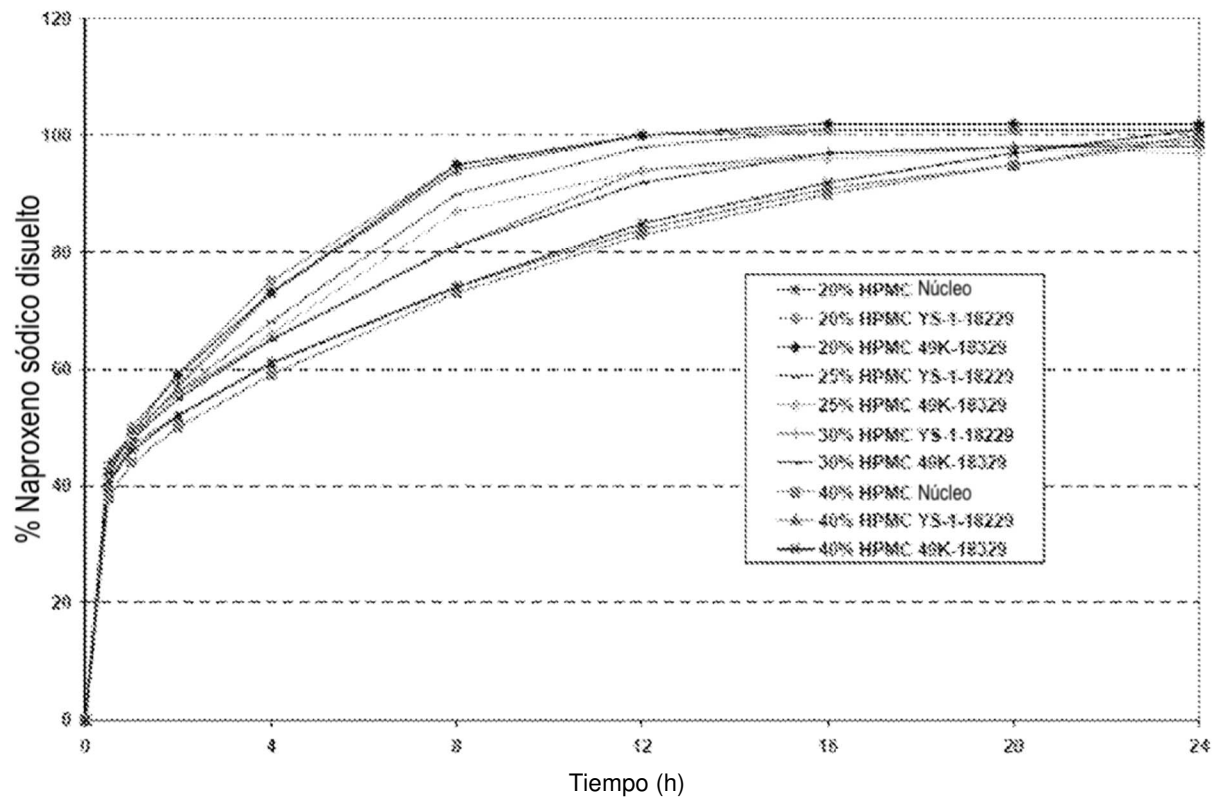


Figura 5: Comparación de perfiles PK de diferentes formulaciones y diferentes métodos de administración

