

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 827**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03808537 .9**

96 Fecha de presentación: **22.12.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1575566**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

54 Título: **Formas de dosificación con múltiples capas que contienen naproxeno y triptanes**

30 Prioridad:
26.12.2002 US 436000 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2012

73 Titular/es:
**POZEN, INC.
1414 RALEIGH ROAD, SUITE 400
CHAPEL HILL, NC 27517, US**

72 Inventor/es:
**PLACHETKA, John, R.;
KOTHAPALLI, V., Mark y
GILBERT, Donna, L.**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 380 827 T3

DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación con múltiples capas que contienen naproxeno y triptanes

Ámbito de la invención

- 5 La presente invención está en el ámbito general de los tratamientos para el dolor, y particularmente los tratamientos para el dolor asociado con el dolor de cabeza de migraña. Abarca formas de dosificación sólidas que tienen triptanes y naproxeno en un orden multicapas. Además, la invención está relacionada con métodos para tratar el dolor de cabeza usando estas formas de dosificación.

Antecedentes de la invención

- 10 Se ha estimado que el 6% de los hombres y el 18% de las mujeres en los Estados Unidos sufren actualmente de dolores de cabeza de migraña. A menudo, los pacientes experimentan 30 o más ataques potencialmente debilitadores al año. Los actuales tratamientos incluyen una gama de analgésicos de venta sin receta así como ergotaminas y triptanes.

- 15 Recientemente, informes han indicado que las terapias de combinación en las que se combinan triptanes con medicamentos AINE mejoran grandemente el alivio disponible para los pacientes de migraña (documentos US 6.060.499; US 5.872.145; véanse también los documentos US 6.384.034; US 2002/0099059; EP 1051993; EP 1064967; EP 1051995; EP 10649966; y EP 1064949). En general, los medicamentos AINE han sido administrados oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos de una sola capa o multicapas o como gránulos revestidos (documentos US 6.365.184; US 5.637.320; US 5.480.650 y US 6.387.410). Los triptanes se han dado oralmente, intranasalmente y mediante inyección (véanse, por ejemplo, los documentos US 4.816.470; US 5.307.845; US 5.307.953; US 5.554.639; US 5.705.520; US 6.368.627 y WO 00/06161).

- 20 Aunque se ha hecho una gran cantidad de trabajo en el área de las formas de dosificación para triptanes y medicamentos AINE, se sabe relativamente poco acerca de las propiedades de las formas de dosificación en las que estos agentes se combinan. La forma en la que se construyen tales formas de dosificación puede afectar no sólo a la estabilidad de los agentes terapéuticos individuales sino también a la velocidad a la que los agentes individuales se disuelven y quedan disponibles para proporcionar alivio del dolor a los pacientes.

El documento WO 98/06392 describe el tratamiento de la migraña usando un agonista de 5-HT y un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (medicamento AINE) de larga duración.

El documento EP 1051993 describe el tratamiento de la migraña usando un agonista de 5-HT y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) o un medicamento AINE.

- 30 El documento US 2002/0016348 describe también el uso un agonista de 5-HT y un inhibidor selectivo de COX-2 para el tratamiento de la migraña.

El documento WO 00/06161 describe el uso de eletriptán para la prevención de la recurrencia de la migraña. El eletriptán se puede formular, *inter alia*, como un comprimido multicapas.

Sumario de la invención

- 35 La presente invención se dirige a formas de dosificación oral específicas que contienen un triptán y un medicamento AINE particular, es decir, naproxeno, en las que estos agentes terapéuticos se segregan en capas separadas de un comprimido multicapas. A menos que se especifique de otra forma, la referencia al naproxeno o un triptán se entenderá que incluye sales farmacéuticamente aceptables de estos medicamentos.

- 40 En un aspecto, la invención se dirige a un comprimido farmacéutico multicapas que comprende naproxeno (preferiblemente naproxeno sódico a una dosificación terapéutica de entre 200 y 600 mg) y un triptán. Lo más preferiblemente, el comprimido tiene 40 mg de succinato de sumatriptán y 400 mg de naproxeno sódico, y se puede formular como se describe en el ejemplo 6B. Sustancialmente, todo el triptán se encuentra en una capa del comprimido y sustancialmente todo el naproxeno se encuentra en una segunda capa separada. Estas dos capas están en un orden una al lado de otra, de forma que la disolución del naproxeno se produzca independientemente de la disolución del triptán.

- 45 Se ha encontrado que las formas de dosificación de la invención tienen ventajas sustanciales sobre otras en términos de propiedades de liberación, estabilidad y perfil farmacocinético. Estas ventajas podrían no haber sido predichas *a priori* y hacer las formas de dosificación la selección de preferencia para el tratamiento de pacientes con dolor de cabeza de migraña. Sin estar sujetos a ninguna teoría particular, se cree que, en el estómago, el naproxeno forma una matriz similar a gel que retarda la disolución de los triptanes (u otros medicamentos) a menos que los dos agentes se mantengan en capas distintas una al lado de otra.

Ejemplos de triptanes que se pueden usar incluyen sumatriptán, eletriptán, rizatriptán, frovatriptán, almotriptán, zolmitriptán y naratriptán, y sus sales farmacéuticamente aceptables. El más preferido de éstos es el sumatriptán a

una dosis terapéutica de entre 25 y 100 mg. Los otros triptanes deberían administrarse a los pacientes a las dosificaciones conocidas en la técnica por ser efectivas para aliviar el dolor.

Como se discute anteriormente, sustancialmente todo el triptán y sustancialmente todo el naproxeno en las formas de dosificación deberían estar en capas separadas. La expresión "sustancialmente todo" indica que al menos 90%, y preferiblemente mayor que 95%, del agente terapéutico total presente en el comprimido está incluido dentro de una capa distinta. Las capas deberían ordenarse de forma que los agentes terapéuticos individuales se disuelvan independientemente uno de otro, es decir, la disolución debería producirse a aproximadamente la misma velocidad que se produciría si los medicamentos de dieran separadamente. En este contexto, "aproximadamente la misma velocidad" indica que el tiempo para la completa disolución del agente cuando los medicamentos se dan en el comprimido de combinación requeriría la misma cantidad de tiempo $\pm 10\%$ que cuando se da sola la misma cantidad de agente. Esto se puede conseguir colocando las capas individuales en un orden una al lado de otra, al contrario, por ejemplo, que en una matriz de comprimido de una sola capa que contenga ambos agentes o una capa formando un núcleo rodeada por la otra capa. En una realización preferida, las capas están ordenadas de forma que estén yuxtapuestas simétricamente a lo largo de una única superficie planar de forma que la capa que contenga esencialmente todo el triptán esté en un lado del plano y la capa que contiene esencialmente todo el naproxeno esté en el otro lado. La expresión "esencialmente todo" es equivalente a "sustancialmente todo" y significa que al menos 90%, y preferiblemente mayor que 95%, del agente terapéutico está presente. Estas capas pueden entrar en contacto directo una con otra o, por otra parte, pueden estar separadas por una o más capas adicionales, por ejemplo, una capa o revestimiento de barrera que impida que los agentes terapéuticos interactúen uno con otro. En las realizaciones preferidas, los comprimidos están en un orden bicapa y pueden estar rodeadas con un cubierta pelicular.

En un aspecto alternativo, la invención se dirige a métodos para tratar a un paciente por dolor de cabeza, preferiblemente dolor de cabeza de migraña, administrando cualquiera de los comprimidos descritos anteriormente. Otros tipos de dolor de cabeza que se pueden tratar incluyen dolor de cabeza de tipo tensión, dolor de cabeza en racimo y hemicránea paroxística crónica, dolor de cabeza diverso no asociado con una lesión estructural, dolor de cabeza asociado con un trastorno intracraneal no vascular, dolor de cabeza asociado con la administración de una sustancia o su retirada, dolor de cabeza asociado con infección no cefálica, dolor de cabeza asociado con un trastorno metabólico, dolor de cabeza asociado con un trastorno del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos nasales, dientes, boca u otra estructura facial o craneal, neuralgias craneales, y dolor del tronco nervioso y dolor de desaferentización. (Para una descripción de las clases de dolor de cabeza, véase el trabajo de Olesen *et al.*, The Headaches, pp. 9-14, Raven Press; véase también "Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain", Headache Classification Committee of the International Headache Society, *Cephalalgia* 8 (supp. 7): 1-96 (1988)). En todos los casos, debería administrarse suficiente analgésico para aliviar el dolor asociado con el estado que se esté tratando.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1: La figura 1 representa tres configuraciones diferentes que se pueden usar para un comprimido que contenga succinato de sumatriptán y naproxeno sódico. El panel A muestra una configuración de tipo una al lado de otra abarcada por la presente invención. El panel B muestra un orden en el que el naproxeno sódico está presente como un núcleo rodeado por un revestimiento de succinato de sumatriptán, y el panel C muestra un comprimido de una sola capa en el que hay una mezcla de succinato de sumatriptán y naproxeno sódico.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a ciertas formas de dosificación oral específicas que contienen tanto un triptán como naproxeno. Las principales características de las formas de dosificación son que están en forma de comprimidos en los cuales el triptán y el naproxeno se mantienen en capas distintas separadas y se disuelven de manera independiente. Los experimentos discutidos en la sección de ejemplos han mostrado que, en otros tipos de comprimidos, la disolución del triptán se retrasa. El solicitante cree que el naproxeno posee mala solubilidad *in vivo* debido, en parte, al ambiente de bajo pH del estómago. Esta mala solubilidad puede impartir propiedades de liberación del medicamento más lenta para una forma de dosificación dada. Debido a la naturaleza de lenta erosión de los comprimidos de naproxeno sódico, los triptanes pueden quedar atrapados y, como resultado, su liberación se puede retardar cuando se usan comprimidos no segregados. Manteniendo el triptán y el naproxeno en capas separadas se evita este problema. Por lo tanto, un comprimido multicapas o bicapa proporciona liberación independiente e inmediata de cada componente y tiene atributos biofarmacéuticos favorables con respecto al alivio del dolor de cabeza. Además, experimentos han mostrado que se mejora la estabilidad fisicoquímica cuando el naproxeno y el triptán se mantienen en capas distintas.

Cualquier método para producir comprimidos multicapas es compatible con la presente invención, siendo la única restricción que el triptán y el naproxeno deben estar separados. Los métodos preferidos para producir comprimidos están descritos en la sección de ejemplos. El naproxeno y el naproxeno sódico son medicamentos AINEs de larga duración con semividas de alrededor de 12 hasta 15 horas y alrededor de 12 hasta 13 horas, respectivamente.

Cualquiera de los triptanes que han sido presentados en la bibliografía también se puede usar en la presente invención. El sumatriptán es el más preferido y se administraría a pacientes a una dosis de entre 1 y 300 mg, siendo preferidas dosis de 25-100 mg. Las dosis eficaces para naproxeno son comprimidos de 250-500 mg y, para la sal sódica, comprimidos de 275-550 mg. Esta información concerniente a los comprimidos y las dosificaciones se da meramente como directrices y se espera que alguien con experiencia normal en la técnica hiciera ciertos ajustes ya sea por conveniencia o para adaptar mejor las necesidades de los pacientes particulares.

Las composiciones descritas en esta invención se pueden hacer de acuerdo con métodos que son estándar en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª ed., A. Oslo, editor, Easton, Pa. (1980)). Además de los agentes activos, las diferentes capas de los comprimidos pueden contener ligantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), desintegradores (por ejemplo, celulosa microcristalina o croscarmelosa sódica), lubricantes (por ejemplo, talco o estearato de magnesio) y cargas (por ejemplo, lactosa). Los comprimidos pueden estar revestidos o puede haber una barrera o capa de revestimiento entre las capas que contienen los agentes activos. Los componentes de revestimiento típicos que se pueden usar incluyen un polímero (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), un plastificante (por ejemplo, polietilenglicol o polisorbato 80) y un agente colorante (por ejemplo, dióxido de titanio). Una formulación preferida para la capa de triptán de un comprimido se muestra en la tabla 1 más adelante y una formulación preferida para la capa de naproxeno se muestra en la tabla 2. Cualquier método de fabricación estándar para producir comprimidos usando un procedimiento de granulación o en húmedo o en seco es compatible con la invención y los métodos preferidos específicos se exponen en la sección de ejemplos a continuación.

Ejemplos

Ejemplo 1: Fabricación de comprimidos bicapa y otras formas de dosificación

Las formas de dosificación de esta invención se pueden preparar mediante diferentes procedimientos de fabricación. La fabricación de una forma de dosificación en comprimido bicapa que comprende capas de succinato de sumatriptán y naproxeno sódico con soportes aceptables se describe más adelante en la subsección A y métodos de fabricación de estos comprimidos a gran escala se describen en el ejemplo 5. En resumen, el procedimiento de fabricación para las granulaciones separadas incorpora granulación de alta cizalladura, secado en lecho fluido, molienda, mezcla y lubricación. La producción de formas de dosificación alternativas (comprimidos de núcleo de naproxeno sódico con succinato de sumatriptán en la cubierta pelicular o una mezcla física de granulaciones de naproxeno sódico y succinato de sumatriptán) se describe en las subsecciones B y C. Los dibujos representativos de las formas de dosificación se muestran en la figura 1.

A. Forma de dosificación en comprimido bicapa

La presente invención se dirige a comprimidos que comprenden composiciones farmacéuticas en los que el succinato de sumatriptán y el naproxeno sódico están presentes en capas distintas junto con soportes aceptables (APhA, en Handbook of Pharmaceutical Excipients; Wade *et al.*, eds. The Pharmaceutical Press, Washington, 1994). La fabricación de comprimidos se describe a continuación e implica la aplicación de métodos estándar muy conocidos en la técnica de las ciencias farmacéuticas (Rubinstein, M. H. en Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design; Bandelin, en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Lieberman, *et al.*, eds., Marcel Dekker, Inc. Nueva York, 1989, pp. 131-193; y Carstensen, J. T., en Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms, John Wiley & Sons: Nueva York, 1977). Los procedimientos separados para cada granulación incorporan granulación de alta cizalladura, secado en lecho fluido, molienda, mezcla y lubricación. La composición de la formulación para cada granulación separada se da en las tablas 1 y 2. Las relaciones de dosis de los componentes se pueden variar dentro de los intervalos terapéuticos.

Etapas de fabricación

1. Cargar por separado los respectivos ingredientes intragranulares de las tablas 1 (succinato de sumatriptán) y 2 (naproxeno sódico) en mezcladores/granuladores de alta cizalladura (Niro/Fielder, GP-1 o PMA-65).
2. Mezclar en seco durante 5 minutos usando una hélice de alta velocidad y un ajuste de alta velocidad de cuchilla. Usando una pistola de pulverización/boquilla, pulverizar agua purificada, USP, solución de granulación, a una velocidad controlada, mientras se mezcla continuamente en las mismas condiciones de mezcla. Continuar mezclando bajo las mismas condiciones durante uno a tres minutos o hasta que se alcance el punto final de la granulación apropiada. Registrar las lecturas de tiempo final de granulación (adición de solución y adición de post-solución), cantidad de solución añadida y consumo de potencia del mezclador.
3. Separar los gránulos húmedos del mezclador/granulador de alta cizalladura y colocarlos en un cuenco de secado y secar en un secador de lecho fluido apropiado (Niro, MP2/3), usando las siguientes condiciones para conseguir una pérdida en el secado de 1-5%:
 - a) temperatura del aire de entrada: 25-60°C
 - b) temperatura del aire de salida: 35-55°C

4. Tomar muestra de la granulación para determinar el contenido de humedad.
5. Moler la granulación seca en una tolva o tambor usando un molino apropiado (Quadro Comil, modelo 197S) equipado con un tamiz apropiado (0,094R) y funcionando a 2.500 rpm.
- 5 6. Cargar la granulación molida y los ingredientes extragranulares respectivos de las tablas 1 y 2 en mezcladores en forma de V apropiados (Patterson-Kelly) o mezcladores Tote (Gallay).
7. Mezclar durante 10 minutos o hasta que esté uniforme.
8. Añadir lubricantes, estearato de magnesio y/o talco, a través de un tamiz de malla n° 40 y mezclar durante cinco minutos.
9. Transferir las mezclas finales separadas a bolsas de polietileno de doble revestimiento.
- 10 10. Pesar las respectivas cantidades de cada mezcla usando una balanza analítica.
11. Comprimir manualmente las respectivas granulaciones como comprimidos bicapa usando utillaje y matrices con forma redonda, cóncava estándar, de 11,11 mm usando una prensa para comprimidos de laboratorio (Carver, modelo C). Cargar la primera capa, mezcla de naproxeno sódico, en la matriz primero y apisonar para eliminar el aire atrapado. Cargar la segunda capa, mezcla de succinato de sumatriptán, en la parte de arriba de la capa de naproxeno sódico y comprimir usando una fuerza de 8896 N. Fijar como objetivo un intervalo de dureza del comprimido bicapa de 8 hasta 14 kp.
- 15 12. Los controles en el proceso para asegurar la forma de dosificación bicapa aceptable incluyen los pesos respectivos de cada capa, la dureza (8-14 kp), el grosor, la friabilidad (<1%) y la desintegración (<15 minutos).
13. Una capa de barrera, que consiste en una mezcla 80:20 de lactosa anhidra, NF, y celulosa microcristalina, NF, se puede incluir entre las capas de naproxeno sódico y succinato de sumatriptán.
- 20

Tabla 1. Composición de la formulación para granulación de 35 mg de sumatriptán¹

Ingrediente	mg/comprimido
<u>Ingredientes intragranulares:</u>	
Succinato de sumatriptán	49,00
Lactosa monohidrato, NF	49,00
Agua purificada, USP ²	CS
<u>Ingredientes extragranulares:</u>	
Lactosa anhidra, NF	98,00
Celulosa microcristalina, NF	10,85
Croscarmelosa sódica, NF	2,10
Estearato de magnesio, NF	1,05
Total	210,00
¹ Equivalente en base libre. Formulación representativa mostrada anteriormente; las cantidades de excipientes se pueden variar en ± 10% para mejorar las eficiencias de procesamiento farmacéutico.	
² Agua purificada, USP, se elimina durante el proceso de secado.	

Tabla 2. Composición de la formulación para granulación de 375 mg de naproxeno sódico¹

Ingrediente	mg/comprimido
<u>Ingredientes intragranulares:</u>	
Naproxeno sódico, USP	375,00
Celulosa microcristalina, NF	39,71
Povidona, USP	17,70
Agua purificada, USP ²	CS
<u>Ingredientes extragranulares:</u>	
Celulosa microcristalina, NF	39,71
Croscarmelosa sódica, NF	10,12
Talco, USP	20,35
Estearato de magnesio, NF	3,75
Total	506,24
¹ Formulación representativa mostrada anteriormente; las cantidades de excipientes se pueden variar en $\pm 10\%$ para mejorar las eficiencias de procesamiento farmacéutico. El peso del comprimido se puede ajustar para el contenido de humedad de la granulación. ² Agua purificada, USP, se elimina durante el proceso de secado.	

B. Comprimido de núcleo de naproxeno sódico con succinato de sumatriptán en la cubierta pelicular

A continuación se describe la fabricación de una forma de dosificación en la que un comprimido de núcleo de naproxeno sódico está revestido con una película que comprende succinato de sumatriptán. Las relaciones de dosis de los componentes se pueden variar dentro de los intervalos terapéuticos. Los comprimidos se pueden hacer o sin o con una cubierta pelicular de barrera. El procedimiento de fabricación para la granulación de naproxeno sódico incorpora granulación de alta cizalladura, secado en lecho fluido, molienda, mezcla, lubricación y compresión, como se describe en otro sitio (subsección A). La composición de formulación para la granulación de naproxeno sódico se da en la tabla 2.

La granulación de naproxeno sódico lubricada se comprime como un comprimido de una sola capa en una prensa para comprimidos rotatoria (Korsch, modelo PH-103) usando utillaje y matrices redondas, cóncavas estándar, de 11,11 mm. Se aplica suficiente fuerza de compresión (~16.902,4 N) para dar comprimidos de una sola capa convencionales aceptables (peso ~ 506,24 mg/comprimido) con las propiedades mecánicas deseadas. La velocidad de la prensa para comprimidos rotatoria es aproximadamente 20 rpm. Se fijan como objetivos una dureza del comprimido de 8 a 14 kp y una friabilidad menor que 1%. Para asegurar comprimidos de núcleo aceptables, los controles en el proceso incluyen pesos, dureza, grosor, fiabilidad y desintegración del comprimido.

Aproximadamente 28 gramos de succinato de sumatriptán se disuelven en 305 g de agua purificada, USP, y se mezclan hasta que se obtenga una solución clara. Aproximadamente 18 g de Opadry® Clear (Fórmula n° YS-1-19025A, Colorcon, Inc.) se añaden a la solución de succinato de sumatriptán y se mezclan hasta que esté uniforme. Se instala un inserto de revestimiento en un dispositivo para revestir de columna (Niro, modelo Strea) antes de cargar los comprimidos de núcleo de naproxeno sódico. Los comprimidos de núcleo se precalientan durante aproximadamente 2 minutos con una temperatura de entrada de ~ 70°C y después se retiran para un control de peso. Se instala una punta de pulverización de 0,5 mm en la pistola de pulverización y los comprimidos de núcleo de naproxeno sódico se revisten hasta alcanzar una ganancia de peso de ~ 15% o 35 mg de sumatriptán. Durante este proceso, se ajusta el alerón de aire según sea necesario para mantener la fluidización de los comprimidos. De forma similar, se ajusta la temperatura de entrada según sea necesario para mantener la temperatura del lecho de producto de ~ 40°C y se controla periódicamente la ganancia de peso del comprimido. Una vez que se obtiene la ganancia de peso objetivo, se para la bomba y los comprimidos se fluidizan durante aproximadamente 5 minutos para secar la cubierta pelicular. Posteriormente se puede aplicar una cubierta pelicular con colorantes opcional para mejorar los atributos estéticos. Los comprimidos acabados se almacenan en bolsas de polietileno de doble revestimiento antes del envasado.

Una variación de esta forma de dosificación incorpora la aplicación de una capa de cubierta pelicular de barrera que consiste en Opadry® Clear sobre los comprimidos de núcleo de naproxeno sódico. Los comprimidos de naproxeno sódico recubiertos con capa transparente se revisten después con solución de succinato de sumatriptán/Opadry® Clear como antes. Posteriormente se puede aplicar una cubierta pelicular con colorantes opcional para mejorar los atributos estéticos. Los comprimidos acabados se almacenan en bolsas de polietileno de doble revestimiento antes del envasado.

C. Mezcla física de naproxeno sódico y succinato de sumatriptán

A continuación se describe una composición farmacéutica que comprende una mezcla física de granulaciones de naproxeno sódico y succinato de sumatriptán. El procedimiento de fabricación para las granulaciones separadas incorpora granulación de alta cizalladura, secado en lecho fluido y molienda como se describe anteriormente. Los componentes de cada granulación se muestran en las tablas 1 y 2, y las relaciones de dosis se pueden variar dentro de intervalos terapéuticos. Se llevaron a cabo experimentos usando succinato de sumatriptán a diversas dosis (25, 35 y 50 mg equivalentes de base libre) y a una dosis fija de naproxeno sódico (375 mg).

Con el fin de fabricar la composición, se mezclan físicamente cantidades apropiadas de las granulaciones molidas con componentes extragranulares, celulosa microcristalina, NF, y croscarmelosa sódica, NF, en un mezclador en forma de V apropiado durante aproximadamente 10 minutos. Lubricantes, talco, NF, y estearato de magnesio, NF, pretamizados se añaden a la mezcla y se mezclan durante aproximadamente 5 minutos. La granulación lubricada se transfiere a bolsas de polietileno de doble revestimiento antes de la compresión.

La granulación se comprime como una sola capa en una prensa para comprimidos rotatoria (Korsch, modelo PH-103) usando utillaje y matrices redondas, cóncavas estándar, de 11,11 mm. Se aplica suficiente fuerza de compresión (~ 16.902,4 N) para dar comprimidos de una sola capa convencionales aceptables (peso 612,5 mg/comprimido para la composición de dosis de 25 mg de sumatriptán como base libre y 375 mg de naproxeno sódico) con las propiedades mecánicas deseadas. La velocidad de la prensa para comprimidos rotatoria es aproximadamente 20 rpm. Se fijan como objetivos una dureza del comprimido de 8 a 14 kp y una friabilidad menor que 1%. Para asegurar comprimidos aceptables, los controles en el proceso incluyen pesos, dureza, grosor, fiabilidad y desintegración del comprimido.

Se puede aplicar una cubierta pelicular opcional a los comprimidos para mejorar los atributos estéticos. Los comprimidos de núcleo se revisten con película en un dispositivo para revestir de cazoleta perforada (Accela-Cota de 609,6 mm) usando una dispersión con base de polímero de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC) premezclada con colorantes (Opadry®, Colorcon, Inc.). Se prepara típicamente una suspensión acuosa de revestimiento al 12% p/p. Los comprimidos se revisten usando dos pistolas pulverizadoras con una temperatura de entrada de ~ 60°C y una temperatura de salida de ~ 40°C. La velocidad de la cazoleta puede variar desde 8-16 rpm. Los comprimidos acabados se almacenan en bolsas de polietileno de doble revestimiento antes del envasado.

Una variación de esta forma de dosificación incorpora co-granulación de naproxeno sódico y succinato de sumatriptán con componentes intragranulares. A continuación de la granulación en húmedo, el material se procesa como se describe anteriormente para fabricar comprimidos de una sola capa convencionales.

Ejemplo 2: Características de disolución y estabilidad de los comprimidos

A. Métodos analíticos

La utilidad de esta invención se demuestra por el perfil de disolución y estabilidad mejoradas de la forma de dosificación del comprimido bicapa que consiste en naproxeno sódico y succinato de sumatriptán. Los perfiles de disolución *in vitro* se usaron para evaluar la liberación del medicamento de diversas formas de dosificación. El método de disolución consistió en el aparato 1 de USP y análisis cuantitativos por HPLC. El método de disolución se resume a continuación:

Tabla 3: Métodos de disolución

Aparato	Cestas rotatorias de tipo I de USP
Velocidad de agitación	50 rpm
Temperatura	37°C ± 0,5°C
Filtros	Filtros en línea de 10 µm
Tamaño de la muestra	1 comprimido
Medio	900 ml de tampón de fosfato sódico 0,1M (pH 7,4)
Tiempos de muestreo	15, 30, 45, 60 minutos

El perfil de estabilidad de estas formas de dosificación se puede evaluar usando los métodos descritos más adelante. Los comprimidos se envasaron en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) en recuentos de 21 comprimidos. Las botellas de HDPE se almacenaron en cámaras de estabilidad a 25°C/60% de HR (cerradas); 40°C/75% de HR (cerradas) y 40°C/75% de HR (abiertas).

5 Las formas de dosificación se analizaron por métodos de vía química húmeda convencionales como se describe por la USP/NF (U.S.P. Convention in The United States Pharmacopoeia 23 /The National Formulary 18, The U.S.P. Convention, Inc., Rockville, MD, 1995; CDER, FDA Guidelines for Dissolution Testing of Immediate Release Oral Dosage Forms, 1977). Estos métodos deberían ser familiares para alguien experto en la técnica de las ciencias farmacéuticas e incluyen cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para valoración y disolución. Se tomaron
10 muestras a diferentes intervalos de tiempo y se analizaron para determinar productos de degradación por HPLC usando un sistema que puede estar equipado con un aparato de toma de muestras automático, compartimento de columna calentado, bomba de elución en gradiente y detector de longitud de onda UV variable para el análisis del comprimido. Las condiciones cromatográficas para el análisis de succinato de sumatriptán y naproxeno sódico se resumen a continuación.

15 Tabla 4: Método cromatográfico para naproxeno sódico

Columna	Columna de 4,6 mm x 15 cm que contiene relleno L1 de 5 µm
Fase móvil	Acetonitrilo:agua:ácido acético glacial (50:49:1)
Velocidad de flujo	1,2 ml/minuto
Temperatura	Ambiente
Volumen de inyección	20 µl
Muestra	25 µg/ml en la fase móvil
Detección	UV a 254 nm
Tiempo de retención	~ 30 minutos

Tabla 5: Método cromatográfico para succinato de sumatriptán

Columna	3,9 mm x 15 cm Waters Symmetry C18
Fase móvil	Acetonitrilo:fosfato sódico 0,05 M pH 6,0 (5:95 v/v)
Velocidad de flujo	0,8 ml/minuto
Temperatura	40°C
Volumen de inyección	10 µl
Muestra	0,01 mg/ml en la fase móvil
Detección	UV a 228 nm
Tiempo de retención	~ 15 minutos

C. Resultados (Comparación de formas de dosificación)

La utilidad de la invención se demuestra por el favorable perfil de disolución, estabilidad mejorada y flexibilidad de dosificación para los comprimidos bicapa comparados con formas de dosificación alternativas. Los resultados de
20 más adelante se obtuvieron usando succinato de sumatriptán a 35 mg equivalentes de base libre y naproxeno sódico a 375 mg. Las preparaciones son para ilustración y no representan necesariamente formulaciones o procedimientos optimizados.

Características de disolución del comprimido

25 Las formas de dosificación de comprimidos bicapa, que consisten en capas separadas de succinato de sumatriptán y naproxeno sódico, proporcionan liberación más rápida de cada componente que un comprimido de núcleo que consiste en una mezcla física de succinato de sumatriptán y naproxeno sódico o un comprimido de núcleo de naproxeno sódico con succinato de sumatriptán en la cubierta pelicular. La liberación rápida o inmediata de cada componente es ventajosa para la terapia de la migraña y, en particular, para el alivio del dolor. Sólo la forma de

dosificación bicapa exhibe comportamiento de liberación inmediata, mientras que el comportamiento de liberación de otras formas de dosificación se retarda.

Tabla 6: Sumario de los perfiles de disolución de naproxeno sódico para diferentes formas de dosificación (naproxeno sódico 375 mg / sumatriptán 35 mg)

Naproxeno sódico disuelto (%)			
Media $\pm$ DER (n=3) ^a			
Momento	Comprimido bicapa	Sumatriptán en la cubierta pelicular	Mezcla física
5 min	11,4 $\pm$ 5,3	0,0 $\pm$ ND	ND
10 min	29,7 $\pm$ 2,1	3,1 $\pm$ 86,7	ND
15 min	43,7 $\pm$ 3,5	16,4 $\pm$ 6,3	26,1 $\pm$ 1,7
30 min	78,8 $\pm$ 2,9	63,0 $\pm$ 5,2	47,6 $\pm$ 3,1
45 min	98,4 $\pm$ 1,6	89,4 $\pm$ 2,3	66,8 $\pm$ 3,7
60 min	102,2 $\pm$ 0,5	97,3 $\pm$ 0,6	82,0 $\pm$ 3,0
90 min	ND	ND	99,5 $\pm$ 1,7
^a Método de disolución [Aparato 1 de USP (50 rpm); tampón de fosfato (pH 7,4)] está descrito en algún sitio.			

5 Tabla 7: Sumario de los perfiles de disolución de sumatriptán para diferentes formas de dosificación (naproxeno sódico 375 mg / sumatriptán 35 mg)

Sumatriptán disuelto (%)			
Media $\pm$ DER (n=3) ^a			
Momento	Comprimido bicapa	Sumatriptán en la cubierta pelicular ^b	Mezcla física
5 min	91,5 $\pm$ 7,5	54,7 $\pm$ 4,0	ND
10 min	98,4 $\pm$ 3,4	83,8 $\pm$ 2,3	ND
15 min	99,5 $\pm$ 3,2	90,9 $\pm$ 2,8	21,3 $\pm$ 4,6
30 min	98,8 $\pm$ 3,7	95,3 $\pm$ 2,4	42,6 $\pm$ 5,3
45 min	99,1 $\pm$ 3,8	96,8 $\pm$ 1,8	62,5 $\pm$ 5,4
60 min	98,6 $\pm$ 3,7	97,5 $\pm$ 2,3	79,0 $\pm$ 3,1
90 min	ND	ND	97,7 $\pm$ 3,6
^a Método de disolución [Aparato 1 de USP (50 rpm); tampón de fosfato (pH 7,4)] está descrito en algún sitio.			
^b Valores de ensayo normalizados			

Efecto del almacenamiento en las características de disolución

10 Cuando se expone a condiciones humidificadas, la forma de dosificación de comprimido bicapa descrita anteriormente exhibe perfiles de disolución más consistentes que las formas de dosificación fabricadas por procedimientos alternativos. La disolución del naproxeno sódico a 45 minutos después de 3 meses disminuye lo mínimo para la forma de dosificación del comprimido bicapa comparado con las formas de dosificación de sumatriptán en la cubierta pelicular y mezcla física (véase la tabla 8). Además, la disolución del succinato de sumatriptán en la forma de dosificación de mezcla física disminuye significativamente, mientras que el comprimido bicapa y el sumatriptán en la cubierta pelicular no exhiben cambios en las propiedades de liberación (tabla 9). Por lo

15 tanto, como se demuestra por los perfiles de disolución, la forma de dosificación de comprimido bicapa es más robusta y exhibe un perfil de estabilidad superior que las formas de dosificación alternativas.

ES 2 380 827 T3

Tabla 8: Resumen de los perfiles de disolución después de 3 meses a 40°C/75% de HR (abierta) para varias formas de dosificación (naproxeno sódico 375 mg / sumatriptán 35 mg)

Naproxeno sódico (%)				
Momento		Comprimido bicapa	Sumatriptán en la cubierta pelicular	Mezcla física
Tiempo cero	15 min	43,7	16,4	26,1
	30 min	78,8	63,0	47,6
	45 min	98,4	89,4	66,8
	60 min	102,2	97,3	82,0
1 mes	15 min	30,0	2,2	19,0
	30 min	58,6	33,4	31,5
	45 min	79,9	61,8	44,5
	60 min	95,3	82,4	56,2
2 meses	15 min	27,7	1,9	16,5
	30 min	52,8	18,6	26,8
	45 min	73,2	42,9	36,2
	60 min	87,5	60,0	45,9
3 meses	15 min	23,5	1,9	16,3
	30 min	44,1	12,4	26,5
	45 min	60,1	29,8	36,3
	60 min	73,6	41,1	44,9

Tabla 9: Resumen de los perfiles de disolución después de 3 meses a 40°C/75% de HR (abierta) para varias formas de dosificación (naproxeno sódico 375 mg / sumatriptán 35 mg)

Sumatriptán (%)				
Momento		Comprimido bicapa	Sumatriptán en la cubierta pelicular	Mezcla física
Tiempo cero	15 min	99,5	75,9	21,3
	30 min	98,8	80,3	42,6
	45 min	99,1	81,8	62,5
	60 min	98,6	82,5	79,0
1 mes	15 min	91,2	68,2	13,3
	30 min	96,2	82,5	24,7
	45 min	97,3	84,4	37,5
	60 min	97,7	84,9	49,6
2 meses	15 min	93,1	63,7	11,4
	30 min	97,8	77,2	21,4
	45 min	98,6	82,5	30,5
	60 min	99,0	83,8	39,7

Sumatriptán (%)				
Momento		Comprimido bicapa	Sumatriptán en la cubierta pelicular	Mezcla física
3 meses	15 min	92,7	62,4	11,4
	30 min	96,6	75,3	20,9
	45 min	97,8	81,0	30,5
	60 min	97,8	82,4	39,1

Estabilidad del comprimido

5 Cuando se expone a condiciones humidificadas, la forma de dosificación de comprimido bicapa descrita anteriormente exhibe un perfil de degradación más favorable comparada con formas de dosificación fabricadas mediante un procedimiento alternativo (es decir, forma de dosificación de mezcla física). Después de 3 meses de almacenamiento, las sustancias totales relacionadas con naproxeno sódico aumentaron al máximo para la forma de dosificación de mezcla física, comparada con las formas de dosificación de comprimido bicapa y succinato de sumatriptán en la cubierta pelicular. Por lo tanto, como se demostró por los perfiles de degradación del naproxeno sódico, la forma de dosificación de comprimido bicapa exhibe un perfil de estabilidad superior a las formas de dosificación alternativas.

10 Tabla 10: Resumen de los resultados de sustancias relacionadas después de 3 meses para varias formas de dosificación (naproxeno sódico 375 mg / sumatriptán 35 mg)

Momento		Comprimido bicapa	Sumatriptán en la cubierta pelicular	Mezcla física
Naproxeno sódico – Sustancias relacionadas totales (% de área)				
Tiempo cero		0,00	0,00	0,00
25°C/60% HR	1 mes	0,03	0,01	0,01
	2 meses	0,02	0,02	0,01
	3 meses	0,02	0,02	0,01
40°C/75% HR (cerrada)	1 mes	0,01	0,03	0,01
	3 meses	0,03	0,03	0,03
40°C/75% HR (abierta)	1 mes	0,04	0,05	0,08
	2 meses	0,05	0,08	0,15
	3 meses	0,07	0,10	0,23
Sumatriptán – Sustancias relacionadas totales (% de área)				
Tiempo cero		0,40	0,45	0,41
25°C/60% HR	1 mes	0,18	0,20	0,18
	2 meses	0,31	0,34	0,29
	3 meses	0,28	0,30	0,28
40°C/75% HR (cerrada)	1 mes	0,18	0,20	0,18
	3 meses	0,28	0,31	0,27
40°C/75% HR (abierta)	1 mes	0,19	0,21	0,19
	2 meses	0,28	0,34	0,31
	3 meses	0,29	0,32	0,34

Ejemplo 3: Características farmacocinéticas

A. Métodos bioanalíticos

Se llevó a cabo un estudio de biodisponibilidad comparativo en perros beagle sobre diez animales hembras. Las observaciones clínicas incluyeron pesos corporales y aspecto y comportamiento del animal inmediatamente antes y después de dosificar y a 2, 8 y 24 horas tras la dosis. Se incluyó un periodo de dos semanas de eliminación entre la administración de cada artículo de ensayo. A continuación de la administración oral de los artículos de ensayo (por ejemplo, formas de dosificación), se obtuvieron muestras de plasma a intervalos de tiempo especificados durante un periodo de 48 horas. Las muestras de sangre se almacenaron en un refrigerador a 20°C hasta el análisis. Las muestras se analizaron usando un método de análisis de LC/MS/MS resumido a continuación.

Tabla 11: Parámetros de ensayo

Método cromatográfico	
Columna	Extendida 150 x 2,1 mm Zorbax C18
Fase móvil	A: H ₂ O : ácido fórmico (100:0,1 v/v) B: Acetonitrilo : ácido fórmico (100:0,1 v/v)
Programa	Gradiente
Velocidad de flujo	~ 250 µl/minuto
Volumen de inyección	3 µl
Ajustes del espectrómetro de masas	
Espectrómetro de masas	MS de triple cuadrupolo
Temperatura de la fuente	150°C

B. Resultados

Se encontró que la forma de dosificación de comprimido bicapa descrita anteriormente (naproxeno sódico 375 mg, sumatriptán 35 mg) daba un perfil farmacocinético (FC) superior en los perros beagle comparada con formas de dosificación fabricadas por procedimientos alternativos. Se encontró que el T_{max} para el sumatriptán (media $\pm$ de (n=10)) en un comprimido bicapa era 0,50 h $\pm$ 0,20. En comparación, los comprimidos con sumatriptán en la cubierta pelicular tenían un T_{max} para el sumatriptán de 0,70 h $\pm$ 0,26 y los comprimidos que tenían una mezcla de sumatriptán y naproxeno tenían un T_{max} para el sumatriptán de 1,05 h $\pm$ 0,55. El análisis de estos resultados indicó que el menor T_{max} para la dosificación de comprimido bicapa comparada con la mezcla era estadísticamente significativo (p=0,003, analizado por análisis de varianza). Un menor T_{max} es ventajoso para la terapia de la migraña/alivio del dolor. Por lo tanto, como se demuestra por los parámetros FC del succinato de sumatriptán, la forma de dosificación de comprimido bicapa posee propiedades biofarmacéuticas favorables comparada con las otras formas de dosificación ensayadas.

Ejemplo 4: Efecto de la dosis en la disolución del medicamento para formulaciones mezcladas

La forma de dosificación de comprimido bicapa proporciona flexibilidad en las relaciones de dosis de los componentes comparada con la forma de dosificación de mezcla física en la que la disolución de ambos componentes, naproxeno sódico y succinato de sumatriptán, disminuye con los aumentos en la carga de medicamento succinato de sumatriptán en el comprimido de núcleo. La disminución en la disolución está inversamente relacionada con el área superficial del comprimido. Debido a la separación física de cada componente en la forma de dosificación de comprimido bicapa, las propiedades de liberación son independientes de la dosis de succinato de sumatriptán. Por lo tanto, las relaciones de dosis de los componentes para la forma de dosificación de comprimido bicapa se pueden variar dentro de los intervalos terapéuticos sin impactar en las propiedades de liberación.

Tabla 12: Resumen de los perfiles de disolución para formulaciones de comprimido de mezcla física de relaciones de dosis de succinato de sumatriptán variables

Momento	Naproxeno sódico 375 mg/ Sumatriptán 25 mg	Naproxeno sódico 375 mg/ Sumatriptán 35 mg	Naproxeno sódico 375 mg/ Sumatriptán 50 mg
Naproxeno sódico (%)			
15 min	33,6	26,1	19,7
30 min	60,0	47,6	36,4
45 min	80,5	66,8	52,7
60 min	93,2	82,0	67,0
Sumatriptán (%)			
15 min	29,9	21,3	16,6
30 min	56,7	42,6	32,4
45 min	77,5	62,5	47,8
60 min	93,2	79,0	62,9

Ejemplo 5: Fabricación a gran escala de comprimidos bicapa

A. Preparación de granulaciones

- 5 Las granulaciones separadas para las formas de dosificación de comprimido bicapa se pueden fabricar por diversos procedimientos dependiendo de la escala y del equipo disponible. Las formulaciones se pueden adaptar fácilmente para un procedimiento de granulación en lecho fluido. A continuación se describe un método de fabricación apropiado.
- 10 Los ingredientes intragranulares descritos anteriormente se cargan por separado en un granulador de lecho fluido (Niro, modelo MP 2/3) y los materiales se fluidizan hasta conseguir una distribución uniforme de ingrediente activo. Usando una boquilla de pulverización superior, se dispersa la solución de granulación, que consiste en agua purificada, USP, y povidona, USP, (u otros ligantes apropiados) a una velocidad controlada sobre el lecho de polvo fluidizado. La granulación en lecho fluido se continúa hasta que se alcanza el punto final de la granulación apropiada. Después de registrar los parámetros de granulación finales y la cantidad de solución añadida, se inicia el
- 15 secado para hasta alcanzar una pérdida de 1-5%. Se pueden usar los siguientes parámetros de secado, incluyendo una temperatura del aire de entrada de 25 hasta 60°C y una temperatura del aire de salida de 35 hasta 55°C. La granulación seca se muele usando un Quadro Comil (modelo 196) equipado con un tamiz apropiado. El procedimiento se puede repetir para dar subcargas que se combinan más tarde para dar las cantidades deseadas de granulación de cada componente. Se puede llevar a cabo un procesamiento posterior de las granulaciones de
- 20 naproxeno sódico y succinato de sumatriptán granulados en lecho fluido como se describe en las subsecciones B y C siguientes.

B. Fabricación del comprimido bicapa a escala piloto

La formulación y el procedimiento para fabricar comprimidos bicapa se pueden escalar para la fabricación a escala piloto (tamaño de la carga ~ 125.000 comprimidos) como se describe a continuación.

- 25 Los respectivos ingredientes intragranulares se cargan por separado en mezcladores/granuladores de alta cizalladura (Fielder, PMA-65 o PMA-300) y se mezclan durante 5 minutos usando una hélice a alta velocidad y un ajuste de alta velocidad de cuchilla. Usando una boquilla de pulverización, pulverizar agua purificada, USP, y solución de granulación a una velocidad apropiada mientras se mezcla continuamente en las mismas condiciones de mezcla. Continuar mezclando bajo las mismas condiciones durante 1 a 3 minutos o hasta que se alcance el punto
- 30 final de granulación apropiada. Registrar las lecturas de tiempo de granulación final (adición de solución y adición post-solución), cantidad de solución añadida y consumo de potencia del mezclador. Separar los gránulos húmedos del mezclador/granulador de alta cizalladura y colocarlos en un cuenco de secado y secar en un secador de lecho fluido apropiado (Glatt, modelo GPCG 30) hasta conseguir una pérdida en el secado de 1-5%. Se pueden usar los siguientes parámetros de secado, incluyendo una temperatura del aire de entrada de 25 hasta 60°C y una
- 35 temperatura del aire de salida de 35 hasta 55°C. La granulación seca se muele usando un Quadro Comil (modelo 196) equipado con un tamiz apropiado. El procedimiento se puede repetir para dar subcargas que se combinan más tarde para dar las cantidades deseadas de granulación de cada componente.

Las granulaciones molidas se transfieren a mezcladores en forma de V apropiados (Patterson-Kelly, de 56,64 o 141,6 l) y se mezclan durante aproximadamente diez minutos con los respectivos ingredientes extragranulares. Se

añaden lubricantes pretamizados y se mezclan durante cinco minutos. Transferir las mezclas finales separadas a la(s) tolva(s) para una prensa de comprimidos bicapa rotatoria de 35 estaciones (Manesty, modelo BB-4). Comprimir las granulaciones respectivas como comprimidos bicapa usando utillaje cóncavo, de forma ovalada. La capa de naproxeno sódico se carga primero en la cavidad de la matriz y se aplica una fuerza de compresión mínima (~ 2224 N) para eliminar el aire atrapado y formar un compacto suelto. Una vez que se obtienen pesos de comprimidos aceptables para la capa de naproxeno sódico, se carga en la cavidad de la matriz la segunda capa, que consiste en granulación de succinato de sumatriptán. Después de aplica suficiente fuerza de compresión (~ 16.902,4 N) para dar comprimidos bicapa aceptables con las propiedades mecánicas deseadas. Se fijan como objetivos una dureza del comprimido de 16 a 18 kp y una friabilidad menor que 1%. Los controles en proceso para asegurar la forma de dosificación bicapa aceptable incluyen los pesos respectivos de cada capa, dureza, grosor, friabilidad y desintegración.

Los comprimidos bicapa de núcleo se revisten con película en un dispositivo para revestir de cazoleta perforada (Accela-Cota de 914,4 mm) usando una dispersión con base de polímero de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC) premezclada con colorantes (Opadry®, Colorcon, Inc.). Se prepara típicamente una suspensión acuosa de revestimiento al 12% p/p. Los comprimidos se revisten usando dos pistolas de pulverización con una temperatura de entrada de ~ 60°C y una temperatura de salida de ~ 40°C. La velocidad de la cazoleta puede variar desde 6 hasta 12 rpm. Los comprimidos acabados se almacenan en bolsas de polietileno de doble forro antes del envasado.

C. Fabricación de comprimidos bicapa a escala comercial

La formulación y el procedimiento también se pueden escalar con éxito para la fabricación a escala comercial (tamaño de la carga ~ 1.250.000 comprimidos). Los respectivos ingredientes intragranulares se cargan por separado en mezcladores/granuladores de alta cizalladura (Fielder, PMA-300 o PMA-1200). Mezclar en seco durante 5 minutos usando una hélice a alta velocidad y un ajuste de alta velocidad de cuchilla. Usando una boquilla de pulverización, pulverizar agua purificada, USP, y solución de granulación a una velocidad apropiada mientras se mezcla continuamente en las mismas condiciones de mezcla. Continuar mezclando bajo las mismas condiciones durante 1 a 3 minutos o hasta que se alcance el punto final de granulación apropiada. Registrar las lecturas de tiempo de granulación final (adición de solución y adición de post-solución), cantidad de solución añadida y consumo de potencia del mezclador. Separar los gránulos húmedos del mezclador/granulador de alta cizalladura y colocarlos en un cuenco de secado y secar en un secador de lecho fluido apropiado (Niro Aeromatic, modelo T9) hasta conseguir una pérdida en el secado de 1-5%. Se pueden usar los siguientes parámetros de secado, incluyendo una temperatura del aire de entrada de 25 hasta 60°C y una temperatura del aire de salida de 35 hasta 55°C. La granulación seca se muele usando un Quadro Comil (modelo 199) equipado con un tamiz apropiado. El procedimiento se puede repetir para dar subcargas que se combinan más tarde para dar las cantidades deseadas de granulación de cada componente.

Las granulaciones molidas se transfieren a mezcladores de compartimentos apropiados (Bohle Bin Blender) y se mezclan durante aproximadamente diez minutos con los respectivos ingredientes extragranulares descritos en algún lugar. Se añaden lubricantes pretamizados y se mezclan durante cinco minutos. Transferir las mezclas finales separadas a la(s) tolva(s) para una prensa de comprimidos bicapa rotatoria de 51 estaciones (Elizabeth Hata, modelo HT-HX51). Comprimir las granulaciones respectivas como comprimidos bicapa usando utillaje apropiadamente conformado. La capa de naproxeno sódico se carga primero en la cavidad de la matriz y se aplica una fuerza de compresión mínima (~ 2224 N) para eliminar el aire atrapado y formar un compacto suelto. Una vez que se obtienen pesos de comprimidos aceptables para la capa de naproxeno sódico, se carga en la cavidad de la matriz la segunda capa, que consiste en granulación de succinato de sumatriptán. Después de aplica suficiente fuerza de compresión (~ 16.902,4 N) para dar comprimidos bicapa aceptables con las propiedades mecánicas deseadas. La velocidad de la prensa para comprimidos rotatoria es aproximadamente 40 rpm. Se fijan como objetivos una dureza del comprimido de 16 a 18 kp y una friabilidad menor que 1%. Los controles en proceso para asegurar la forma de dosificación bicapa aceptable incluyen los pesos respectivos de cada capa, dureza, grosor, friabilidad y desintegración.

Los comprimidos bicapa de núcleo se revisten con película en un dispositivo para revestir de cazoleta perforada (Accela-Cota de 1219,2 mm) usando una dispersión con base de polímero de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC) premezclada con colorantes (Opadry®, Colorcon, Inc.). La carga se subdivide para dar cargas de la cazoleta apropiadas. Se prepara típicamente una suspensión acuosa al 12% p/p para revestimiento. Los comprimidos se revisten usando tres pistolas de pulverización con una temperatura de entrada de ~ 60°C y una temperatura de salida de ~ 40°C. La velocidad de la cazoleta puede variar desde 4 hasta 8 rpm. Los comprimidos acabados se almacenan en bolsas de polietileno de doble forro antes del envasado.

Ejemplo 6: Composiciones con relación de dosificación alternativa

A. Alternativa 1

Las respectivas formulaciones de naproxeno sódico y succinato de sumatriptán del ejemplo 1 se pueden adaptar fácilmente para dar dosificaciones variables de cada componente como formas de dosificación de comprimido bicapa. La masa respectiva de cada capa de un comprimido bicapa se ajusta como múltiplos o factores de peso para

conseguir relaciones de dosificación alternativas dentro de intervalos terapéuticos. Un ejemplo específico de una formulación de comprimido bicapa que contiene 85 mg de sumatriptán y 500 mg de naproxeno sódico se da en las tablas siguientes.

Tabla 13: Composición de la formulación para granulación de 85 mg de sumatriptán¹

Ingrediente	mg/comprimido
<u>Ingredientes intragranulares:</u>	
Succinato de sumatriptán	119,00
Lactosa monohidrato, NF	119,00
Lactosa anhidra, NF	238,00
Agua purificada, USP ²	CS
<u>Ingredientes extragranulares:</u>	
Lactosa anhidra, NF	238,00
Celulosa microcristalina, NF	26,35
Croscarmelosa sódica, NF	5,10
Estearato de magnesio, NF	2,55
Total	510,00
¹ Equivalente en base libre. Formulación representativa mostrada anteriormente; las cantidades de excipientes se pueden variar en $\pm 10\%$ para mejorar las eficiencias de procesamiento farmacéutico. ² Agua purificada, USP, se elimina durante el proceso de secado.	

5

Tabla 14. Composición de la formulación para granulación de 500 mg de naproxeno sódico¹

Ingrediente	mg/comprimido
<u>Ingredientes intragranulares:</u>	
Naproxeno sódico, USP	500,00
Celulosa microcristalina, NF	52,95
Povidona, USP	23,60
Agua purificada, USP ²	CS
<u>Ingredientes extragranulares:</u>	
Celulosa microcristalina, NF	52,95
Croscarmelosa sódica, NF	13,50
Talco, USP	27,00
Estearato de magnesio, NF	5,00
Total	675,00
¹ Formulación representativa mostrada anteriormente; las cantidades de excipientes se pueden variar en $\pm 10\%$ para mejorar las eficiencias de procesamiento farmacéutico. El peso del comprimido se puede ajustar para el contenido de humedad de la granulación. ² Agua purificada, USP, se elimina durante el proceso de secado.	

B. Alternativa 2

Como se indica en el ejemplo 6, las masas respectivas de cada capa de un comprimido bicapa se pueden ajustar para conseguir relaciones de dosificación alternativas dentro de intervalos terapéuticos. Las formulaciones de los ejemplos 1 y 6 se pueden modificar para aumentar la carga de medicamento y/o mejorar el procesamiento. Un

ejemplo específico de una formulación de comprimido bicapa alternativa que contiene 40 mg de sumatriptán y 400 mg de naproxeno sódico se da en las tablas siguientes.

Tabla 15: Composición de la formulación para granulación de 40 mg de sumatriptán¹

Ingrediente	mg/comprimido
<u>Ingredientes intragranulares:</u>	
Succinato de sumatriptán	56,00
Lactosa monohidrato, NF	56,00
Celulosa microcristalina, NF	13,76
Agua purificada, USP ²	CS
<u>Ingredientes extragranulares:</u>	
Celulosa microcristalina, NF	13,76
Croscarmelosa sódica, NF	1,42
Estearato de magnesio, NF	1,07
Total	142,01
¹ Equivalente en base libre. Formulación representativa mostrada anteriormente; las cantidades de excipientes se pueden variar en $\pm 10\%$ para mejorar las eficiencias de procesamiento farmacéutico. Se puede incluir un ligante apropiado dependiendo del procedimiento y la escala de fabricación. ² Agua purificada, USP, se elimina durante el proceso de secado.	

Tabla 16. Composición de la formulación para granulación de 400 mg de naproxeno sódico¹

Ingrediente	mg/comprimido
<u>Ingredientes intragranulares:</u>	
Naproxeno sódico, USP	400,00
Celulosa microcristalina, NF	42,36
Povidona, USP	18,88
Agua purificada, USP ²	CS
<u>Ingredientes extragranulares:</u>	
Celulosa microcristalina, NF	42,36
Croscarmelosa sódica, NF	10,80
Talco, USP	21,60
Estearato de magnesio, NF	4,00
Total	540,00
¹ Formulación representativa mostrada anteriormente; las cantidades de excipientes se pueden variar en $\pm 10\%$ para mejorar las eficiencias de procesamiento farmacéutico. El peso del comprimido se puede ajustar para el contenido de humedad de la granulación. ² Agua purificada, USP, se elimina durante el proceso de secado.	

5 La formulación en las subsecciones A y B anteriores se puede fabricar mediante los procedimientos previamente descritos en el ejemplo 5.

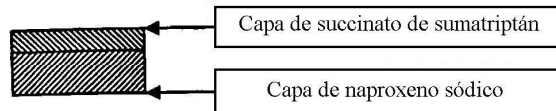
REIVINDICACIONES

- 1.- Un comprimido farmacéutico multicapas que comprende naproxeno y un triptán, en el que:
 - (a) al menos 90% de dicho triptán está en una primera capa de dicho comprimido y al menos 90% de dicho naproxeno está en una segunda capa separada; y
 - (b) dicha primera capa y dicha segunda capa están en un orden una al lado de otra de forma que la disolución de dicho naproxeno se produzca independientemente de dicho triptán.
- 2.- El comprimido de la reivindicación 1, que comprende entre 200 y 600 mg de naproxeno sódico.
- 3.- El comprimido de cada reivindicación precedente, en el que dicho triptán se selecciona de sumatriptán, eletriptán, rizatriptán, frovatriptán, almotriptán, zolmitriptán y naratriptán.
- 4.- El comprimido de la reivindicación 3, en el que dicho triptán es sumatriptán.
- 5.- El comprimido de la reivindicación 4, que comprende entre 25 y 100 mg de succinato de sumatriptán.
- 6.- El comprimido de cualquier reivindicación precedente, en el que dicha primera capa y dicha segunda capa están dispuestas simétricamente en lados opuestos de un plano.
- 7.- El comprimido de la reivindicación 6, en el que dicha primera capa y dicha segunda capa están en contacto.
- 8.- El comprimido de la reivindicación 6, en el que dicha primera capa y dicha segunda capa están separadas por al menos una capa adicional.
- 9.- El comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es una forma de dosificación bicapa.
- 10.- El comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además una capa de revestimiento rodeando ambas dicha primera capa y dicha segunda capa.
- 11.- Uso de naproxeno y un triptán para la fabricación del comprimido de cualquier reivindicación precedente, para tratar a un paciente con dolor de cabeza.
- 12.- El uso de la reivindicación 11, en la que dicho dolor de cabeza es dolor de cabeza de migraña.

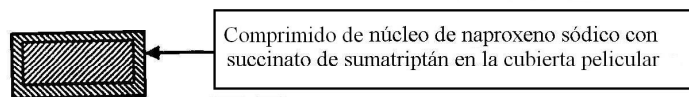
Figura 1

Dibujos representativos de tres configuraciones de formas de dosificación diferentes

Panel A: Comprimido multicapas (mostrado el comprimido bicapa)



Panel B: Comprimido de núcleo de naproxeno sódico con succinato de sumatriptán en la cubierta pelicular



Panel C: Mezcla física

