

TABLETA MULTIACTIVOS EN EL TRATAMIENTO Y CONTROL DE DOLOR SEVERO CRÓNICO Y MÉTODO DE PREPARACIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a la química farmacéutica para la fabricación de medicamentos, en particular, para aquellos enfocados en el control del dolor crónico de componente neuropático y nociceptivo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 Hasta el momento, no existe tecnología que proporcione composiciones sinérgicas alternativas de un fármaco analgésico de predominio neuropático como pregabalina, un fármaco analgésico de predominio nociceptivo como celecoxib y su asociación con vitaminas del complejo B (en particular vitamina B12 y/o vitamina B1 y/o vitamina B6) en una misma unidad de dosificación para el tratamiento del dolor.

15 El documento REYES-GARCÍA G. ET AL., "Oral Administration of B Vitamins Increases the Antiallodynic Effect of Gabapentin in the Rat"; *Proc. West Pharmacol. Soc.* 47; publicado en 2004 describe un estudio que evalúa en un modelo de dolor neuropático la interacción sinérgica entre gabapentina y un componente vitamínico que comprende vitaminas B1, B6, B12 o sus mezclas. Los resultados del estudio muestran que la administración oral de vitaminas B inducen una modesta reducción dosis dependiente de la alodinia táctil, mientras la coadministración de gabapentina/vitamina B produce una significativa
20 reducción dosis dependiente de la alodinia táctil, en donde la dosis efectiva 50 DE₅₀ de la combinación gabapentina/vitaminas B es menor a la dosis teórica aditiva.

El documento de publicación internacional de solicitud de patente WO 2009/046801, de fecha de
25 publicación 16 de abril del 2009 refiere una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor neuropático que comprende el derivado de vitamina B1 "benfotiamina" y un analgésico (pregabalina); se indica que la interacción sinérgica de dicha combinación es significativamente mayor a las registradas por combinaciones de gabapentina, diclofenaco, dexametasona o ketorolaco con vitaminas del complejo B.

30 El documento MIXCOATL-ZECUATL T. ET AL., "Synergistic Antiallodynic Interaction between Gabapentin or Carbamazepine and either Benfotiamine or Cyanocobalamin in Neuropathics Rats"; *Methods Find Exp Clin. Pharmacol.* 30 (6); publicado en **2008** señala la interacción sinérgica en composiciones que comprenden gabapentina o carbamazepina y vitamina B12 "cianocobalamina" o el derivado de B1 "benfotiamina" para el tratamiento del dolor neuropático.

35 El documento REYES-GARCÍA G. ET AL., "Analgesic Effect of B Vitamins in Formalin-Induced Inflammatory Pain"; *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 44, publicado en 2001 describe un estudio que evalúa el

efecto analgésico de las vitaminas B1, B6 y B12 o una combinación de las mismas para el tratamiento del dolor de origen inflamatorio.

El documento Romanò CL, Romanò D, Bonora C, Mineo G. "Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain" *J Orthop Traumatol*. 2009 Dec;10(4):185-91 describe la eficacia de la combinación de celecoxib y pregabalina para el tratamiento del dolor crónico de espalda baja. Concluye que la combinación de celecoxib y pregabalina es más eficaz que la monoterapia para el dolor lumbar crónico, con efectos adversos similares.

El documento MX/a/2011/013989 describe una invención que se refiere a la combinación farmacéutica para el tratamiento del dolor neuropático caracterizado por que comprende pregabalina (150 mg), (cianocobalamina (250 mg, vitamina B12); clorhidrato de tiamina (100 mg, vitamina B1) y clorhidrato de piridoxina (50 mg, vitamina B6). La incidencia de neuropatía periférica no se sabe con certeza, sin embargo, se ha estimado que la prevalencia de ésta en todo el mundo está en un intervalo de 25% al 8% de la población y que afecta a ambos sexos en todas las edades, pero los síntomas son únicos para cada individuo en términos de frecuencia, calidad y la intensidad del dolor. En México la Secretaría de Salud indica que hay alrededor de siete millones de personas afectadas por el dolor neuropático y a nivel mundial las estadísticas indican que aproximadamente el 7% de la población padece dolor neuropático.

El documento de patente mexicana MX 292254 divulga la administración a un mamífero de una combinación de compuestos, con al menos un ligando dirigido contra la subunidad de canal de calcio $\alpha 2\delta$ y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), los cuales proporcionan una inhibición sorprendente y potente del reflejo de micción, superior a aquella obtenida por tratamiento con un ligando $\alpha 2\delta$ o AINE solo. Combinaciones de ligandos $\alpha 2\delta$ y AINE son útiles para el tratamiento de trastornos del tracto urinario inferior y síntomas relacionados. Los ligandos $\alpha 2\delta$ preferidos son gabapentina y pregabalina. Los AINE preferidos son celecoxib, diclofenaco, diflunisal, flurbiprofeno, naproxeno, nimesulida o sulindaco.

El documento de solicitud de patente mexicana PA/a/2004/008175 se refiere a una combinación que comprende un inhibidor selectivo de la COX-2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un ligando $\alpha 2\delta$, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y valdecoxib; los ejemplos de los inhibidores selectivos de la COX-2 incluyen valdecoxib, refocoxib, y celecoxib; los ejemplos de los ligandos $\alpha 2\delta$ incluyen gabapentina, pregabalina, ácido (3S, 4S)-(1-aminometil-3,4dimetil-ciclopentil)acético, e hidrocloreuro de 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona; las combinaciones son útiles para tratar ciertos procesos que incluyen el daño articular, inflamación, dolor y, ciertas enfermedades como la artritis.

El documento de patente mexicana MX 336979 se refiere a combinaciones farmacéuticas de dos antiepilépticos, así como combinaciones de un antiepiléptico, y vitaminas del complejo B, en donde los antiepilépticos se seleccionan de pregabalina y/u oxcarbazepina, y las vitaminas se seleccionan de vitamina B1 y vitamina B12. También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dichas combinaciones y al uso de dichas composiciones para el tratamiento del dolor neuropático (DN).

El documento de publicación de solicitud internacional de patente WO 2021/111149, por su cuenta, se refiere a un proceso de preparación de una composición en la forma de partículas de peso, número y volumen determinado (10 nm y 700 pm) que comprenden núcleos sólidos y capas discretas secuenciales, en donde el proceso comprende las etapas de aplicar una capa inicial de material de recubrimiento a dichos núcleos sólidos por medio de una técnica de deposición de gas y, descargar las partículas recubiertas del reactor de deposición de gas para luego agitar las partículas recubiertas para desagregar las partículas y, finalmente volver a aplicar una capa adicional de material de recubrimiento a las partículas desagregadas. Los núcleos comprenden un agente activo biológico que puede ser: un ligando $\alpha 2\delta$ (pregabalina), un AINE y una vitamina, por ejemplo, o una mezcla de cualquiera de ellos. Este documento refiere la posibilidad de fabricar una composición que comprenda un ligando $\alpha 2\delta$ (pregabalina), un antiinflamatorio no esteroideo y una vitamina, pero no enseña ni describe que el AINE puede ser un activo como el celecoxib y tampoco el o los tipos de vitamina propicias para la combinación.

Aunado a ello, a partir de una búsqueda de diversos activos, de forma separada o en combinación, como cianocobalamina / piridoxina / tiamina, se encontró la patente MX 293045 que protege la combinación de meloxicam / cianocobalamina / piridoxina / tiamina. Mientras que a partir de la búsqueda de patentes relativas a pregabalina y su combinación con otros activos, se encontró la patente MX 360289 que protege el uso de la combinación de pregabalina con tapentadol, que se caracteriza por tener un activo (tapentadol) de liberación lenta y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, y un segundo agente activo, en donde el segundo agente activo es pregabalina, en donde la pregabalina está presente en forma de liberación prolongada (controlada) o en una forma de liberación retardada.

Con relación al celecoxib, la patente mexicana 366118 de More Pharma Corporation S. de R.L de C.V reclama una composición farmacéutica sinérgica, de administración oral para el tratamiento del dolor inflamatorio que comprende 357 mg de paracetamol y de 50-75 mg de celecoxib.

Dentro de la información técnica de patentes, no existen documentos de patente relacionadas con la combinación de cianocobalamina / piridoxina / tiamina / pregabalina / celecoxib para administración oral, por lo cual se tiene certeza de que la combinación de estos 5 activos descritos anteriormente tiene un alto grado de innovación tecnológica para el tratamiento y control de dolor de componente neuropático y nociceptivo crónico.

De este modo, hasta ahora no se había formulado una combinación de dosis fija, estable y de liberación inmediata para la fabricación de un medicamento que comprenda los fármacos cianocobalamina, piridoxina, tiamina, pregabalina y celecoxib útil en el alivio del dolor de componente neuropático y nociceptivo crónico, por ejemplo, una neuropatía dolorosa aguda y recurrente.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de combinación de dosis fija de cianocobalamina, piridoxina, tiamina, pregabalina y celecoxib con dosis de 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg respectivamente, y vehículos farmacéuticamente aceptables en una sola forma farmacéutica sólida, estable, de liberación inmediata.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que comprende tensoactivos y/o humectantes, diluyentes, solubilizantes, aglutinantes, desintegrantes, colorantes, alcalinizantes, lubricantes y disolventes.

En una modalidad, la forma farmacéutica preferida es una tableta.

La presente invención también trata sobre un método simple optimizado que permite la fabricación combinada de dosis fija de los cinco activos: cianocobalamina, piridoxina, tiamina, pregabalina y celecoxib y, vehículos farmacéuticamente aceptables, en una sola forma farmacéutica sólida, estable, de liberación inmediata para el tratamiento del dolor.

En otra modalidad de la invención, se describe el uso de los activos cianocobalamina, piridoxina, tiamina, pregabalina y celecoxib para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento y control del dolor crónico de componente neuropático y nociceptivo, por ejemplo, una neuropatía dolorosa aguda y recurrente, en donde el medicamento es una sola forma farmacéutica sólida, estable, de liberación inmediata. El empleo combinado de fármacos que actúan a diferente nivel se asocia con mayor alivio del dolor y al poder utilizarse a dosis más bajas, con reducción del riesgo de efectos adversos. En este contexto, el uso combinado de vitaminas del complejo B más pregabalina y celecoxib se asociaría con mayor actividad analgésica por mecanismos de acción complementarios.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Promedio de las concentraciones plasmáticas y error estándar en pregabalina. T1: medicamento de prueba celecoxib / pregabalina / vitamina B. T3: Medicamento de referencia, pregabalina.

Figura 2. Promedio de la transformación logarítmica de las concentraciones plasmáticas y error estándar de pregabalina. Concentraciones originales en µg/mL. T1: medicamento de prueba celecoxib / pregabalina / vitamina B. T3: Medicamento de referencia, pregabalina.

Figura 3. Promedio de las concentraciones plasmáticas y error estándar en celecoxib. T1: medicamento de prueba celecoxib / pregabalina / vitamina B. T2: Medicamento de referencia, celecoxib.

Figura 4. Promedio de la transformación logarítmica de las concentraciones plasmáticas y error estándar de celecoxib. Concentraciones originales en µg/mL. T1: medicamento de prueba celecoxib / pregabalina / vitamina B. T2: Medicamento de referencia, celecoxib.

Figura 5. Tendencia de los resultados de contenido de cianocobalamina del producto cianocobalamina - clorhidrato de piridoxina - mononitrato de tiamina - pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, lotes DFF2002-16, DFF2002-17 y DFF2002-18, durante 18 meses en la condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

Figura 6. Tendencia de los resultados de contenido de clorhidrato de piridoxina del producto cianocobalamina - clorhidrato de piridoxina - mononitrato de tiamina - pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, lotes DFF2002-16, DFF2002-17 y DFF2002-18, durante 18 meses en la condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

Figura 7. Tendencia de los resultados de contenido de mononitrato de tiamina del producto cianocobalamina - clorhidrato de piridoxina - mononitrato de tiamina - pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, lotes DFF2002-16, DFF2002-17 y DFF2002-18, durante 18 meses en la condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

Figura 8. Tendencia de los resultados de contenido de pregabalina del producto cianocobalamina - clorhidrato de piridoxina - mononitrato de tiamina - pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, lotes DFF2002-16, DFF2002-17 y DFF2002-18, durante 18 meses en la condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

Figura 9. Tendencia de los resultados de contenido de celecoxib del producto cianocobalamina - clorhidrato de piridoxina - mononitrato de tiamina - pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, lotes DFF2002-16, DFF2002-17 y DFF2002-18, durante 18 meses en la condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

Figura 10. Tendencia de los resultados de disolución de clorhidrato de piridoxina del producto cianocobalamina - clorhidrato de piridoxina - mononitrato de tiamina - pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, lotes DFF2002-16, DFF2002-17 y DFF2002-18, durante 18 meses en la condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

5

Figura 11. Tendencia de los resultados de disolución de mononitrato de tiamina del producto cianocobalamina - clorhidrato de piridoxina - mononitrato de tiamina - pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, lotes DFF2002-16, DFF2002-17 y DFF2002-18, durante 18 meses en la condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

10

Figura 12. Tendencia de los resultados de disolución de pregabalina del producto cianocobalamina - clorhidrato de piridoxina - mononitrato de tiamina - pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, lotes DFF2002-16, DFF2002-17 y DFF2002-18, durante 18 meses en la condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

15

Figura 13. Tendencia de los resultados de disolución de celecoxib del producto cianocobalamina - clorhidrato de piridoxina - mononitrato de tiamina - pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, lotes DFF2002-16, DFF2002-17 y DFF2002-18, durante 18 meses en la condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se describe la fabricación de una composición farmacéutica para administración oral que consiste en la combinación de cianocobalamina, piridoxina, tiamina, pregabalina y celecoxib. El método permite obtener una composición farmacéutica de fácil administración en una sola toma. La presente invención se refiere tanto a la composición farmacéutica, como al método de fabricación para obtenerla.

25

El desarrollo tecnológico comprendió una serie de evaluaciones definiendo la formulación y el proceso como a continuación se describe. El producto combina en una sola unidad de dosificación los fármacos cianocobalamina, piridoxina, tiamina, pregabalina y celecoxib, con dosis de 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg, respectivamente y vehículos farmacéuticamente aceptables (véase Tabla 1).

30

La complejidad tecnológica radica en la combinación de los cinco fármacos, con diferentes características reológicas y de solubilidad, junto con los vehículos farmacéuticamente aceptables.

Por un lado, tenemos un fármaco liposoluble, con flujo malo y adhesividad excesiva (celecoxib) y por el otro tenemos fármacos hidrosolubles, con flujo malo y baja compactación (piridoxina, tiamina), que podrían causar interferencia en la estabilidad, absorción y mecanismo de liberación.

35

Cianocobalamina

Fórmula condensada: $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$

Descripción: Cristales rojos oscuros o polvo amorfo rojo. La forma anhidra es higroscópica.

pH: 6.0 (1 g/L a 20 °C)

pKa: 1.82

Solubilidad: Soluble en alcohol, ligeramente soluble en agua; casi insoluble en acetona, cloroformo y éter dietílico. 12 g/L

Piridoxina

Fórmula condensada: $C_8H_{11}NO_3O \cdot HCl$

Descripción: Polvo cristalino blanco o casi blanco, es estable en el aire y descompone lentamente con la luz.

pKa: 9.4

Solubilidad: Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol; casi insoluble en éter dietílico.

Tiamina

Fórmula condensada: $C_{12}H_{17}N_5O_4S$

Descripción: Polvo cristalino blanco o casi blanco o pequeños cristales incoloros.

pKa: 15.5

Solubilidad: Fácilmente soluble en agua caliente, ligeramente soluble en agua, poco soluble en etanol y metanol, muy poco soluble en cloroformo, casi insoluble en éter dietílico.

Pregabalina

Fórmula condensada: $C_8H_{17}NO_2$

Descripción: Cristales blancos sin olor y sabor característico.

Solubilidad: 11.3 g/L.

Clasificación biofarmacéutica: Clasificación I, alta permeabilidad y alta solubilidad.

Celecoxib

Fórmula condensada: $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$

Descripción: Cristales blancos sin olor y sabor característico.

Solubilidad: 3.3 g/L.

Clasificación biofarmacéutica: Clasificación II, alta permeabilidad y baja solubilidad.

Por otro lado, se realizaron una serie de pruebas en las que los componentes de la formulación fueron seleccionados con base a su función y su concentración. Se estableció en relación con el comportamiento del producto asegurando el adecuado funcionamiento del producto.

Tensoactivo / humectante

Se selecciona del grupo que comprende de poloxámeros, derivados de aceite de ricino polioxietileno, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, polioxietilen alquil éteres y esteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitan, preferentemente el tensoactivo o humectante es laurilsulfato de sodio, el cual se adiciona en el intervalo de 1 a 25%. El laurilsulfato de sodio se puede adicionar en una concentración de 0.64% lo cual permite que el fármaco insoluble se humecte, rompiendo la tensión superficial y logrando un efecto Solubilizante.

Aglutinante

Se selecciona del grupo que comprende povidonas en todos los grados K y sus derivados, derivados de celulosa como por ejemplo carbomeros, hidroxipropilcelulosas, carboximetilcelulosas, derivados de almidón como por ejemplo almidón pregelatinizado y almidón de maíz, y se adiciona en el intervalo de 1 a 25%. El aglutinante puede ser también una polividona, preferentemente una polividona K30 que se puede adicionar en una concentración del 3.27%, un aditivo de alto poder aglutinante, el cual al absorber el agua durante la fabricación promueve la granulación de los componentes de la formulación mediante la formación de enlaces entre las partículas de los materiales mejorando las propiedades físicas de la mezcla de polvos, como son la compactación, tamaño de partícula, densidad y flujo.

Diluyente

Se selecciona del grupo que comprende derivados de celulosa tales como por ejemplo celulosa microcristalina, derivados de fosfatos como por ejemplo fosfatos dibásico de calcio, derivados de almidón por ejemplo almidón pregelatinizado y almidón de maíz e, incluso, lactosa como, por ejemplo, lactosa anhidra, y se adiciona en un intervalo de 5 a 90%. El diluyente puede ser así una celulosa microcristalina, preferentemente una celulosa microcristalina silicificada, que se puede adicionar en una concentración de 27.99% y que, por sus propiedades de compactación mejoradas en compresión directa en comparación con la celulosa microcristalina convencional, brinda estabilidad a cada uno de los fármacos extragranulares. El diluyente puede ser también una lactosa, preferentemente una lactosa monohidratada que se puede adicionar en una concentración de 16.33% y que por sus buenas características de flujo y tamaño de partícula es útil para el fármaco insoluble (Celecoxib), ya que hace la mezcla más hidrofílica, además no presenta problemas de incompatibilidad con los demás componentes de la formulación.

Desintegrante

Se selecciona del grupo que comprende derivados de celulosa como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosas, carboximetilcelulosas, celulosa microcristalina; derivados de povidonas tales como crospovidona, plasdones; derivados de almidón por ejemplo almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio y almidón de maíz, y se adiciona en un intervalo de 0.5 a 15%. El desintegrante puede ser también croscarmelosa sódica, un polvo blanco a grisáceo sin olor, que se puede adicionar en una concentración

de 4.08% para aumentar la velocidad de desintegración de la tableta y por ende mejorar el perfil de disolución de los fármacos.

Lubricante

5 Se selecciona del grupo que comprende derivados de estearato como, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, ácido esteárico, monoestearatos, estearil fumarato; derivados sulfatados como, por ejemplo, laurilsulfato de magnesio y laurilsulfato de magnesio, talco, y se
10 adiciona en un intervalo de 0.25 a 10%. El lubricante es preferentemente estearato de magnesio que se puede adicionar en una concentración del 0.41% para reducir la fricción y evitar el pegado entre los diferentes instrumentales durante el proceso de compresión.

Colorante

Se selecciona del grupo que comprende betacaroteno; índigo carmín, óxidos de hierro, amarillo
15 ocaso FCF y dióxido de titanio, y se adiciona en un intervalo de 0.5 a 1.0% (DL50 (rata, oral): 10 g/kg). El colorante es preferentemente color amarillo No. 5 que se puede adicionar en una concentración del 0.31% y que por sus condiciones estables brinda una coloración agradable en combinación con la cianocobalamina.

Solubilizante

20 Se selecciona del grupo que comprende distintos grados de polietilenglicol, behenato de glicerilo, cera microcristalina y polioxigliceridos de estearoil, y se adiciona en un intervalo de 5 a 10%. El solubilizante puede ser también un poloxámero, preferentemente un poloxámero 188 que se puede adicionar en una concentración de 2.04% cuyas propiedades emulsificantes le confieren una función solubilizante.

Alcalinizante

25 Se selecciona del grupo que comprende carbonato de sodio, hidróxido de calcio, bicarbonato de potasio, citrato de potasio, hidróxido de potasio, dihidrato de citrato de sodio e hidróxido de sodio, y se adiciona en un intervalo de 10 a 50%. El alcalinizante puede ser también un bicarbonato, preferentemente un bicarbonato de sodio que se puede adicionar en una concentración del 4.08% para incrementar la
30 biodisponibilidad del fármaco en el organismo.

La selección de los aditivos se realizó considerando las características fisicoquímicas de los fármacos, para celecoxib se mejoran sus características reológicas y adhesividad, así como su estabilidad
35 intrínseca mediante la modulación del pH generando un microambiente que facilita su disolución y por tanto su biodisponibilidad. Para pregabalina y las vitaminas se mejoran sus características reológicas y de compactación, asegurando su estabilidad y disolución.

Una vez seleccionados los fármacos o principios activos cianocobalamina, piridoxina, tiamina, pregabalina y celecoxib, se definieron dosis fijas de 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg, respectivamente y vehículos farmacéuticamente aceptables para una sola unidad de dosificación.

La forma farmacéutica seleccionada para dosificar los fármacos fue la de “tabletas” por su exactitud de dosis además de que es la forma farmacéutica de mejor aceptación por su fácil administración, una alternativa son las cápsulas, sin embargo, no es posible dosificar una concentración tan alta de fármacos debido al tamaño limitado de las cápsulas, en el caso de las tabletas es posible reducir el volumen de los polvos y con ello facilitar su manejo y administración.

El proceso de fabricación de la composición farmacéutica comprende los siguientes pasos:

i. mezclar durante 10 minutos el principio activo celecoxib con un primer diluyente, un desintegrante, un aglutinante, un solubilizante y un alcalinizante previamente tamizados;

ii. humectar con agua purificada y granular;

iii. secar el gránulo obtenido en el paso anterior hasta alcanzar una humedad menor o igual que aproximadamente 0.8%;

iv. agregar y mezclar durante 5 minutos el principio activo cianocobalamina y una porción de un segundo diluyente;

v. agregar y mezclar durante 5 minutos una porción de un segundo diluyente;

vi. repetir el paso anterior al agregar y mezclar durante 5 minutos una porción de un segundo diluyente;

vii. agregar y mezclar durante 5 minutos un solubilizante;

viii. agregar los principios activos piridoxina, tiamina y pregabalina, y una porción de un segundo diluyente;

ix. agregar y mezclar durante 5 minutos una porción de un segundo diluyente;

x. agregar y mezclar durante 5 minutos un aglutinante, un tensoactivo/humectante y un desintegrante;

xi. agregar y mezclar durante 3 minutos un colorante y un lubricante previamente tamizados; y

xii. comprimir el granulado obtenido en el paso anterior.

En una modalidad preferida el proceso comprende:

- en el paso i., se mezcla el 50% del total de la cantidad del desintegrante, 50% del total de la cantidad del aglutinante, y 50% del total de la cantidad del solubilizante;

- en el paso iv., la porción del segundo diluyente es de 5% del total de la cantidad del segundo diluyente;

- en el paso v., la porción del segundo diluyente es de 10% del total de la cantidad del segundo diluyente;

- en el paso vi., la porción del segundo diluyente es de 20% del total de la cantidad del segundo diluyente;

- 5 - en el paso vii., se mezcla el 50% restante del solubilizante;
- en el paso viii., se mezcla el 32.5% del total de la cantidad del segundo diluyente;
- en el paso ix., la porción del segundo diluyente es de 32.5% del total de la cantidad del segundo diluyente;
- en el paso x., se mezcla el 50% restante del aglutinante y el 50% restante del desintegrante.

10 En una modalidad preferida, la piridoxina es clorhidrato de piridoxina, mientras que la timina es mononitrato de timina.

15 En una modalidad no limitativa, el tensoactivo/humectante, el aglutinante, el diluyente, el desintegrante, el lubricante, el colorante, el solubilizante y el alcalinizante se seleccionan de las opciones detalladas anteriormente.

20 En una modalidad preferida, el tensoactivo/humectante es laurilsulfato de sodio, el primer diluyente es lactosa monohidratada, el solubilizante es poloxámero, el aglutinante es polividona, el desintegrante es croscarmelosa sódica, el segundo diluyente es celulosa microcristalina, el colorante es color amarillo No. 5, el alcalinizante es bicarbonato de sodio y el lubricante es estearato de magnesio.

25 El método de la presente invención que, permite obtener un solo producto que combina la dosificación de los fármacos cianocobalamina, piridoxina, tiamina, pregabalina y celecoxib, representa un conjunto de importantes retos tecnológicos debido a las propiedades fisicoquímicas de cada activo y, a la diferencia en dosis, para garantizar la obtención de un producto estable.

30 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento y control de dolor crónico, el cual comprende administrar una composición de conformidad con la presente invención a un paciente que lo necesita. En una modalidad preferida, el dolor es una neuropatía dolorosa, aguda y recurrente.

EJEMPLOS

35 **Ejemplo 1. Elaboración de una composición farmacéutica de conformidad con una modalidad de la presente invención.**

Se elaboró una composición farmacéutica con la fórmula cualitativa-cuantitativa descrita en la Tabla

1.

Tabla 1. Fórmula cualitativa – cuantitativa de una tableta multiactivos en el tratamiento y control de dolor crónico

mg/Tab	Componentes	Función
0.50	Cianocobalamina	Fármaco
50.00	Piridoxina HCl	Fármaco
100.00	Tiamina mononitrato	Fármaco
150.00	Pregabalina	Fármaco
200.00	Celecoxib	Fármaco
7.80	Laurilsulfato de sodio	Tensoactivo / humectante
200.00	Lactosa monohidratada	Diluyente
25.00	Poloxámero 188	Solubilizante
40.00	Polividona K30	Aglutinante
50.00	Croscarmelosa sódica	Desintegrante
342.90	Celulosa microcristalina silicificada	Diluyente
3.80	Color amarillo No. 5	Colorante
50.00	Bicarbonato de sodio	Alcalinizante
5.00	Estearato de magnesio	Lubricante
0.068	Agua purificada (mL)	Disolvente

Para la fabricación de la composición farmacéutica descrita en la Tabla 1 se siguió un proceso que comprende los siguientes pasos:

i. Se realizó una operación de cernido por malla de 0.157 cm (0.062 pulgadas), a los siguientes materiales celecoxib (principio activo), lactosa monohidratada (diluyente), 50.0% de croscarmelosa sódica (desintegrante), 50.0% de polividona K30 (aglutinante), 50% de poloxámero 188 (solubilizante) y bicarbonato de sodio (alcalinizante).

ii. A un mezclador se le agregó el tamizado del paso No. 1, mezclando durante 10 minutos.

iii. A un equipo granulador se agregó la mezcla del paso No. 2; se humecta y se granula con agua purificada.

iv. En el equipo granulador, se secó el gránulo obtenido del paso No. 3 hasta alcanzar una humedad menor o igual al 0.8%.

v. Se realizó una operación de reducción de tamaño por malla de 0.127 cm (0.050 pulgadas), a los gránulos obtenidos en el paso No. 4.

vi. A un mezclador de difusión se agregó cianocobalamina (principio activo) y el 5.0% de celulosa microcristalina silicificada (diluyente). Se mezcló durante 5 minutos.

vii. Al mezclador de difusión del paso No.6 se le agregó 10% de celulosa microcristalina silicificada (diluyente). Se mezcló durante 5 minutos.

5 viii. Al mezclador de difusión del paso No.7 se le agregó 20% de celulosa microcristalina silicificada (diluyente). Se mezcló durante 5 minutos.

ix. Al mezclador de difusión del paso No.8 se le agregó 50% de poloxámero 188 (solubilizante). Se mezcló durante 5 minutos.

10 x. Al mezclador de difusión del paso No. 9 se agregaron los siguientes materiales clorhidrato de piridoxina (principio activo), mononitrato de tiamina (principio activo), pregabalina (principio activo) y 32.5% de celulosa microcristalina silicificada (diluyente). Se mezcló durante 5 minutos.

xi. Al mezclador de difusión del paso No.10 se agregó 32.5% de celulosa microcristalina silicificada (diluyente). Se mezcló durante 5 minutos.

15 xii. Se realizó una operación de cernido por malla de 0.157 cm (0.062 pulgadas), a los siguientes materiales 50.0% de polividona K30 (aglutinante), laurilsulfato de sodio (tensoactivo/humectante) y 50.0% de croscarmelosa sódica (desintegrante).

xiii. A un mezclador de difusión se agregaron los tamizados del paso No. 5 y 12, se mezcló durante 5 minutos.

20 xiv. Se realizó una operación de cernido por malla de 0.157 cm (0.062 pulgadas); se colocó el color amarillo No. 5 (colorante) y estearato de magnesio (lubricante).

xv. A un mezclador de difusión se agregó el mezclado del paso No. 13 y el tamizado del paso No. 14, se mezcló durante 3 minutos.

25 xvi. A partir del granulado se obtienen tabletas con buenas características mecánicas; así, la mezcla de polvo final se comprimió a $1225 \text{ mg} \pm 61 \text{ mg}$, con una dureza no menor a 14.0 Kp y tiempo de desintegración no mayor a 30 minutos.

Así, la fabricación se realizó considerando las características fisicoquímicas de los fármacos; para celecoxib se mejoran sus características reológicas y adhesividad; para los demás principios activos se mejoraron las características reológicas y de compactación, asegurando su estabilidad y disolución.

Ejemplo 2. Estudio clínico de pruebas de biodisponibilidad comparativa

Estudio de no interacción farmacocinética entre celecoxib 200 mg / pregabalina 150 mg / vitamina B, administrados de forma individual o en combinación, dosis única en sujetos sanos, ambos géneros en condiciones de ayuno

En el presente estudio se comparó el perfil farmacocinético ($C_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$, $t_{\text{máx}}$, K_e y $t_{1/2}$) de la combinación celecoxib 200 mg / pregabalina 150 mg / vitamina B dosis única (tableta, medicamento de

prueba) elaborado por Laboratorios Silanes S.A. de C.V., *versus* cada componente administrado individualmente (celecoxib 200 mg y pregabalina 150 mg, medicamentos de referencia), en sujetos sanos de ambos sexos, en condiciones de ayuno para establecer la no interacción farmacocinética de los fármacos en combinación, y comprobar si los intervalos de confianza al 90% para el medicamento de prueba y los medicamentos de referencia se encuentran dentro del rango de 80-120% para $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-t} .

El estudio fue abierto, longitudinal, prospectivo, con un diseño 3x6x3, con asignación aleatoria, a dosis única, tres tratamientos, tres periodos y seis secuencias en condiciones de ayuno, en población mexicana sana de sexo femenino y masculino con un tiempo de lavado para la eliminación del fármaco de una semana (07 días) entre cada período.

Tabla 2. Medicamento de prueba y medicamento de referencia.

	Medicamento de prueba	Medicamento de referencia 1	Medicamento de referencia 2
Denominación común internacional	Celecoxib-Pregabalina-Vitamina B	Celecoxib	Pregabalina
Denominación genérica	Celecoxib-Pregabalina-Vitamina B	Celecoxib	Pregabalina
Forma Farmacéutica	Tableta	Cápsula	Cápsula
Dosis	Celecoxib 200 mg Pregabalina 150 mg Vitamina B12 500 µg Vitamina B1 100 mg Vitamina B6 50 mg	200 mg	150 mg
Lote	20F082G1	X86082	DM7936
Fabricante	Laboratorios Silanes S.A. de C.V.	Pfizer	Pfizer

El estudio se realizó en dos grupos y tres periodos; el estudio inició con 42 sujetos de investigación y finalizó con 41 sujetos de sexo mujer (27) y hombre (14) que cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión establecidos. Por motivos de la emergencia sanitaria por COVID-19, los 42 sujetos de investigación fueron divididos en dos grupos de internamiento, el grupo 1 con 22 sujetos

de investigación y el grupo 2 con 20 sujetos de investigación. Previo ayuno de no menos de 10 horas se tomó una muestra de sangre al tiempo 0.00 horas, posteriormente les fue administrada una dosis de celecoxib / pregabalina / vitamina B, tabletas de 200 mg / 150 mg / vitamina B12 500 µg / vitamina B1 100 mg / vitamina B6 50 mg, en una dosis única del medicamento de prueba o del medicamento de referencia en monoterapia (celecoxib cápsula de 200 mg o pregabalina cápsula de 150 mg) según previa aleatorización, por vía oral con 250 mL de agua a temperatura ambiente. Después de la administración del medicamento correspondiente, se tomaron otras 17 muestras a los siguientes tiempos: 0.50, 0.75, 1.00, 1.33, 1.66, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 6.00, 8.00, 10.00, 14.00, 24.00, 36.00 y 48.00 horas post-dosis.

Los métodos analíticos para la cuantificación plasmática de celecoxib y pregabalina fueron desarrollados y validados de acuerdo con el estado de la técnica bien conocido por los expertos en la materia y siguiendo los parámetros de la NOM-177-SSA1-2013, lo mismo que para los resultados obtenidos durante el análisis de las muestras; mientras que las condiciones de almacenamiento de las muestras plasmáticas fueron de $-65^{\circ}\text{C} \pm 15^{\circ}\text{C}$. Durante el análisis de las muestras, los métodos demostraron ser lineales, reproducibles, precisos y específicos.

Se presentaron un total de 25 eventos adversos probablemente relacionados con la dosificación de Celecoxib / pregabalina / vitamina B (20 eventos de mareo, 2 eventos de alteraciones visuales, 1 evento de náusea y 2 eventos de parestesia) y 16 eventos adversos probablemente relacionados con la dosificación de pregabalina (13 eventos de mareo, 1 evento de cefalea, 1 evento de alteraciones visuales y 1 evento de parestesia). Todos los eventos adversos fueron clasificados como no graves, 44 de 45 eventos fueron catalogados como de severidad leve, solo 1 evento fue considerado de severidad moderada. Todos los eventos adversos finalizaron sin la presencia de complicaciones o secuelas adicionales.

Los valores promedio de los parámetros farmacocinéticos (Tablas 3-4), sus respectivas medias aritmética, desviaciones estándar, coeficiente de variación, media geométrica, mínimo, mediana y máximo de los parámetros farmacocinéticos estimados de muestreo de los tratamientos fueron los siguientes:

Tabla 3. Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de pregabalina de los 41 sujetos de investigación.

Parámetro Farmacocinético	Media aritmética		Desviación Estándar		Coeficiente de Variación	
	T3	T1	T3	T1	T3	T1
$ABC_{0-4} (\mu\text{g/mL}\cdot\text{h})$	31.533	32.761	6.335	6.002	0.200	0.183
$ABC_{0-\infty} (\mu\text{g/mL}\cdot\text{h})$	32.824	33.947	6.880	6.138	0.209	0.180
$C_{\text{máx}} (\mu\text{g/mL})$	4.907	4.995	0.852	0.849	0.173	0.170
$V_d/F (\text{mL})$	45293.264	45777.859	16811.955	23245.594	0.371	0.507
$Cl/F (\text{mL}/\text{h})$	4767.622	4564.032	1011.780	834.768	0.212	0.182
$K_e (1/\text{h})$	0.114	0.115	0.033	0.049	0.295	0.426
$T_{1/2} (\text{h})$	6.806	7.032	3.070	3.612	0.451	0.513
$T_{\text{máx}} (\text{h})$	1.193	1.271	0.542	0.681	0.454	0.536

Parámetro Farmacocinético	Media Geométrica		Mínimo		Mediana		Máximo	
	T3	T1	T3	T1	T3	T1	T3	T1
$ABC_{0-4} (\mu\text{g/mL}\cdot\text{h})$	30.906	32.221	17.537	23.331	31.676	32.603	45.617	44.167
$ABC_{0-\infty} (\mu\text{g/mL}\cdot\text{h})$	32.138	33.404	18.779	24.221	32.252	33.206	52.001	44.760
$C_{\text{máx}} (\mu\text{g/mL})$	4.821	4.911	2.582	2.680	5.239	5.200	5.974	5.937
$V_d/F (\text{mL})$	42801.425	41825.584	26056.459	16717.713	41374.066	42907.729	1e+05	129288.942
$Cl/F (\text{mL}/\text{h})$	4667.270	4490.422	2884.550	3351.183	4650.781	4517.215	7987.489	6192.857
$K_e (1/\text{h})$	0.109	0.107	0.037	0.028	0.115	0.112	0.187	0.354
$T_{1/2} (\text{h})$	6.356	6.456	3.705	1.955	5.980	6.164	18.582	24.340
$T_{\text{máx}} (\text{h})$	1.101	1.132	0.500	0.500	1.000	1.000	3.000	3.500

Tabla 4. Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de celecoxib de los 41 sujetos de investigación.

Parámetro Farmacocinético	Media aritmética		Desviación Estándar		Coeficiente de Variación	
	T2	T1	T2	T1	T2	T1
$ABC_{0-4} (\text{ng/mL}\cdot\text{h})$	5660.580	7047.132	1433.986	2135.149	0.253	0.302
$ABC_{0-\infty} (\text{ng/mL}\cdot\text{h})$	6635.280	7625.765	1819.322	2138.633	0.274	0.280
$C_{\text{máx}} (\text{ng/mL})$	518.493	938.659	265.535	301.673	0.512	0.321
$V_d/F (\text{mL})$	651859.666	394490.805	253711.920	156758.416	0.389	0.397
$Cl/F (\text{mL}/\text{h})$	32078.807	28481.013	8072.234	9460.410	0.251	0.332
$K_e (1/\text{h})$	0.053	0.076	0.015	0.020	0.296	0.271
$T_{1/2} (\text{h})$	14.217	9.644	4.502	2.422	0.316	0.251
$T_{\text{máx}} (\text{h})$	2.753	2.288	1.744	1.343	0.633	0.586

Parámetro Farmacocinético	Media Geométrica		Mínimo		Mediana		Máximo	
	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1
$ABC_{0-4} (\text{ng/mL}\cdot\text{h})$	5494.675	6735.355	2734.082	2438.338	5604.366	6658.964	10614.009	11973.019
$ABC_{0-\infty} (\text{ng/mL}\cdot\text{h})$	6426.213	7333.365	3260.510	2775.325	6315.375	7194.666	14167.540	12776.533
$C_{\text{máx}} (\text{ng/mL})$	459.627	890.886	167.437	428.452	492.048	942.714	1278.247	1591.242
$V_d/F (\text{mL})$	609594.884	367663.430	252061.770	198051.214	6e+05	355023.428	1543769.117	897725.137
$Cl/F (\text{mL}/\text{h})$	31122.524	27272.609	14116.775	15653.698	31668.740	27798.369	61340.082	72063.614
$K_e (1/\text{h})$	0.051	0.074	0.026	0.046	0.051	0.073	0.088	0.133
$T_{1/2} (\text{h})$	13.576	9.344	7.874	5.195	13.473	9.393	26.593	15.065
$T_{\text{máx}} (\text{h})$	2.281	1.912	1.000	0.750	2.500	2.000	8.000	6.000

Intervalos de confianza al 90%, en pregabalina con los 41 pacientes

Los intervalos de confianza al 90% para la transformación logarítmica de $C_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$ se encuentran en el intervalo de 80-125% citado en el protocolo; por lo que se puede rechazar la hipótesis nula de no biodisponibilidad (Tablas 5-6).

Tabla 5. Intervalos de confianza al 90% de los parámetros farmacocinéticos de pregabalina

Parámetros**	Intervalo clásico		Poder
ABC_{0-t}	100.8535	107.6562	0.9999
$ABC_{0-\infty}$	100.2297	107.6082	0.9999
$C_{\text{máx}}$	96.8889	107.0803	0.9293

**Transformación logarítmica base e.

Intervalos de confianza al 90% en celecoxib con los 41 pacientes

Los intervalos de confianza al 90% para la transformación logarítmica de $C_{\text{máx}}$ y ABC_{0-t} , no se encuentran en el rango de 80-125%, sin embargo, $ABC_{0-\infty}$ si se encuentra en él, rango citado en el protocolo; por lo que no se puede rechazar la hipótesis nula de no equivalencia en la biodisponibilidad.

Tabla 6. Intervalos de confianza al 90% de los parámetros farmacocinéticos de celecoxib.

Parámetro**	Intervalo Clásico		Poder
ABC_{0-t}	113.5303	124.2737	0.9999
$ABC_{0-\infty}$	105.3952	115.7104	0.9999
$C_{\text{máx}}$	166.0946	212.8574	0.9073

Las gráficas de los promedios de las concentraciones plasmáticas de pregabalina con los 41 sujetos se pueden ver en las figuras 1 y 2; mientras que las gráficas de los promedios de las concentraciones plasmáticas en celecoxib con los 41 sujetos se pueden ver en las figuras 3 y 4.

Conclusión estadística

De acuerdo con las pruebas de biodisponibilidad comparativa utilizadas y sugeridas por la norma NOM-177-SSA1-2013 en la comparación de la sustancia pregabalina de la combinación fija celecoxib / pregabalina / vitamina B contra pregabalina individual, los IC90 estimados a partir de la transformación logarítmica de los parámetros farmacocinéticos $C_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$ se encuentran en el rango de 80-125%, rango citado en el protocolo. Asimismo, los P-valores de t_1 y t_2 de la prueba t doble unilateral para los parámetros $C_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$ fueron menores a 0.05, permitiendo rechazar la hipótesis nula de no equivalencia en la biodisponibilidad en la sustancia evaluada. La velocidad y la cantidad absorbida de

pregabalina no se vio afectada al ser administrada en la combinación de la formulación celecoxib-pregabalina-vitamina B tabletas de 200 mg/150 mg, fabricadas por Laboratorios Silanes S.A. de C.V. ya que su biodisponibilidad fue equivalente a la del medicamento individual de pregabalina tabletas de 150 mg.

5

Para la sustancia celecoxib de la combinación fija celecoxib / pregabalina / vitamina B contra celecoxib individual, los intervalos de confianza al 90% (IC90) estimados a partir de la transformación logarítmica de los parámetros farmacocinéticos $C_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} , no se encuentran en el rango 80-125%, rango citado en el protocolo; el intervalo para el parámetro farmacocinético $\ln(ABC_{0-\infty})$ sí se encuentra en dicho rango. Así mismo, los P-valores de t1 de la prueba t doble unilateral para los parámetros farmacocinéticos $C_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} fueron menores a 0.05, sin embargo, los P-valores de t2 de la prueba t doble unilateral de Schuirmann para los mismos parámetros fueron mayores a 0.05, por lo que no permite rechazar la hipótesis nula de no equivalencia en la biodisponibilidad.

10

Por lo anterior, se concluye que desde el punto de vista estadístico se observa una interacción entre los componentes de la formulación de la combinación de dosis fija de celecoxib / pregabalina / vitamina B tabletas de 200 mg / 150 mg // vitamina B12 500 µg / vitamina B1 100 mg / vitamina B6 50 mg, fabricadas por Laboratorios Silanes, S.A. de C.V., para el fármaco celecoxib dado que su biodisponibilidad expresada en $C_{\text{máx}}$ y ABC_{0-t} no es equivalente a la observada por el medicamento de referencia individual celecoxib cápsulas de 200 mg (Celebrex®) mostrando en el caso de la combinación fija una biodisponibilidad con mayor velocidad de absorción ($C_{\text{máx}}$) y cantidad (ABC_{0-t}). Sin embargo, al considerar que los valores de $C_{\text{máx}}$ y ABC_{0-t} obtenidos en este estudio 938.6 ± 301.7 ng/mL y 7047.13 ± 2135.1 ng/mL*h son comparables a los reportados por el medicamento de referencia en la literatura (Tabla 7).

20

25

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos de celecoxib reportados en la literatura.

30

Autor	$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	ABC_{0-t} (ng/mL*h)
Laboratorios Silanes	602.685 ± 301.48	5593.760 ± 2158.606
Sy-Yeuan J	703.86 ± 329.91	7267.48 ± 2077.68
Lilitkartrakul, P	686.83 ± 211.35	5157.12 ± 1499.46
Paulson, S	806.0 ± 411.0	5994.0 ± 2393.0
Center for Drug Evaluation, 1999	600.0 ± 900.0	-

35

El $ABC_{0-\infty}$ se mencionó inicialmente como descriptiva, sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio (7144.894 ng/mL*h) se encuentran dentro de los intervalos de evaluación y es equivalente al observado en el medicamento de referencia.

Sin embargo, al retirar del análisis estadístico los valores extremos con residuales estudentizados con valores absolutos mayores a 2 (NOM-177-SSA1-2013), los IC90 del $\ln(ABC_{0-t})$ y del $\ln(ABC_{0-\infty})$ quedan en el rango 80-125%, rango citado en el protocolo.

- 5 Se sustenta que la posible interacción observada en la combinación fija no tiene relevancia clínica tanto para la seguridad como para la eficacia, lo anterior también respaldado con base en que el fármaco pregabalina no tiene efecto sobre la inducción o inhibición de enzimas hepáticas que es la ruta principal del metabolismo del celecoxib, y que en consecuencia fuera la explicación de estos resultados. Posiblemente los resultados observados se pudiesen explicar por la diferencia de forma farmacéutica entre la combinación fija (tableta) y el medicamento de referencia (cápsula). Con respecto a la biodisponibilidad de la pregabalina en la combinación fija ($C_{m\acute{a}x}$, ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$) se observó que su valor es estadísticamente equivalente a la del medicamento de referencia pregabalina cápsulas 150 mg (Lyrica®) sustentando la no interacción entre los medicamentos.
- 10
- 15 Finalmente, al no presentarse eventos adversos graves, se concluye que el medicamento celecoxib / pregabalina / vitamina B tableta de 200 mg / 150 mg de Laboratorios Silanes, S.A. de C.V. es seguro para su dosificación en seres humanos.

Ejemplo 3. Estabilidad de la composición farmacéutica

- 20 ***Condición de estabilidad a largo plazo del producto cianocobalamina - clorhidrato de piridoxina - mononitrato de tiamina - pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas***

- 25 Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, numeral 11 que contempla los requisitos de buenas prácticas en los laboratorios analíticos, así mismo los lineamientos establecidos en WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forth Third Report, WHO.

- 30 Se evaluó la estabilidad del producto cianocobalamina – clorhidrato de piridoxina – mononitrato de tiamina – pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, lotes DFF2002-16, DFF2002-17, DFF2002-18 (fabricados en Laboratorios Silanes S.A. de C.V.), en la condición de estabilidad a largo plazo para la zona climática IVB (30 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR) durante 18 meses.

- 35 El tamaño de lote fue de:

- DFF2002-16: 25,000 tabletas en un blíster aluminio formado en frío 176 µm / papel aluminio 25 µm.

• DFF2002-17: 25,000 tabletas en un blíster aluminio formado en frío 176 µm / papel aluminio 25 µm.

• DFF2002-18: 25,000 tabletas en un blíster aluminio formado en frío 176 µm / papel aluminio 25 µm.

5

Los parámetros analizados comprenden:

- Descripción
- Contenido de cianocobalamina
- Contenido de clorhidrato de piridoxina
- 10 • Contenido de mononitrato de tiamina
- Contenido de pregabalina
- Contenido de celecoxib
- Disolución de clorhidrato de piridoxina
- Disolución de mononitrato de tiamina
- 15 • Disolución de pregabalina
- Disolución de celecoxib
- Impurezas de orgánicas celecoxib
- Sustancias relacionadas pregabalina
- Límites microbianos
- 20 • Contenido de agua
- Dureza

Los resultados se describen a continuación en las Tablas 8-10. Todos los lotes demostraron conservar sus características químicas y físicas dentro de las especificaciones establecidas; por lo que se asegura su calidad, eficacia y seguridad.

25

30

35

Tabla 8. Estabilidad durante 18 meses del producto cianocobalamina – clorhidrato de piridoxina – mononitrato de tiamina – pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, lote DFF2002-16 (30°C ± 2°C / 75% ± 5% HR).

Lote: DFF2002-16								
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
Descripción	Tableta oblonga de color ligeramente naranja a amarillo con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	X10	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.
Contenido	Cianocobalamina Entre 90.0% y 165.0% Entre 0.450 mg y 0.825 mg / Tableta	M1	141.75%	148.12%	144.05%	143.46%	135.28%	124.01%
		M2	138.25%	149.20%	144.15%	142.61%	135.40%	125.97%
		M3	141.25%	148.85%	144.16%	144.06%	135.97%	126.42%
			140.4%	148.7%	144.1%	143.4%	135.5%	125.5%
		CV	1.35%	0.37%	0.04%	0.51%	0.27%	1.02%
		mg /Tableta	M1	0.71	0.74	0.72	0.72	0.68
			M2	0.69	0.75	0.72	0.71	0.68
			M3	0.71	0.74	0.72	0.72	0.68
				0.702	0.744	0.721	0.717	0.678
Contenido	Piridoxina clorhidrato Entre 95.0% y 130.0% Entre 45.0 mg y 65.0 mg / Tableta	M1	106.55%	116.83%	117.40%	115.76%	115.31%	118.65%
		M2	107.93%	117.03%	117.72%	115.90%	116.27%	118.05%
		M3	109.88%	116.74%	117.02%	116.55%	116.24%	119.39%
			108.1%	116.9%	117.4%	116.1%	115.9%	118.7%
		CV	1.55%	0.13%	0.30%	0.36%	0.47%	0.57%
		mg /Tableta	M1	53.28	58.42	58.70	57.88	59.33
			M2	53.97	58.52	58.71	57.95	59.02
			M3	54.94	58.37	58.51	58.28	59.70
				54.1	58.5	58.7	58.1	59.4

Tabla 8. Continuación

Lote: DFF2002-16								
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
5 10	Contenido Tiamina mononitrato Entre 90.0% y 130.0% Entre 90.0 mg y 130.0 mg / Tableta	M1	114.00%	115.68%	116.01%	116.05%	113.96%	113.47%
		M2	114.59%	115.02%	115.60%	116.11%	115.55%	114.87%
		M3	114.01%	113.43%	113.46%	115.97%	116.17%	115.37%
			114.2%	114.7%	115.0%	116.0%	115.2%	114.6%
		CV	0.30%	1.01%	1.19%	0.06%	0.99%	0.86%
		mg / Tableta	M1	114.00	115.68	116.01	116.05	113.96
			M2	114.59	115.02	115.60	116.11	115.55
			M3	114.01	113.43	113.46	115.97	116.17
				114.2	114.7	115.0	116.0	115.2
				114.6				
15 20	Contenido Pregabalina Entre 90.0% y 110.0% 135.0 mg y 165.0 mg / Tableta	M1	100.88%	102.36%	102.76%	108.92%	101.10%	107.55%
		M2	99.98%	103.19%	102.80%	106.14%	101.14%	107.81%
		M3	100.77%	102.97%	102.83%	107.45%	101.41%	108.48%
			100.5%	102.8%	102.8%	107.5%	101.2%	108.0%
		CV	0.49%	0.42%	0.03%	1.29%	0.17%	0.45%
		mg / Tabletas	M1	151.32	153.54	154.14	163.38	151.66
			M2	149.97	154.79	154.20	159.21	151.72
			M3	151.15	154.46	154.25	161.18	152.12
				150.8	154.2	154.2	161.3	151.8
				161.9				
25 30	Contenido Celecoxib Entre 90.0% y 110.0% Entre 180.0 mg y 220.0 mg / Tabletas	M1	101.73%	100.78%	100.77%	100.41%	105.90%	107.99%
		M2	101.09%	101.10%	100.89%	100.03%	105.66%	108.26%
		M3	102.71%	101.39%	101.10%	100.22%	105.75%	108.01%
			101.9%	101.1%	100.9%	100.2%	105.8%	108.1%
		CV	0.80%	0.30%	0.16%	0.19%	0.12%	0.14%
		mg / Tableta	M1	203.46	201.56	201.54	200.82	211.80
			M2	202.19	202.20	201.78	200.06	211.31
			M3	205.43	202.78	202.20	200.44	211.50
				203.7	202.2	201.8	200.4	211.5
				216.2				

Tabla 8. Continuación

Lote: DFF2002-16								
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
Disolución	Piridoxina clorhidrato Q=75.0% en 45 minutos	M1	115.96%	116.80%	113.92%	114.72%	116.96%	113.50%
		M2	113.24%	121.23%	117.22%	115.44%	116.99%	112.39%
		M3	113.14%	120.94%	119.24%	117.13%	119.29%	112.90%
		M4	113.54%	116.78%	114.05%	116.74%	116.23%	112.97%
		M5	112.15%	121.50%	118.01%	117.23%	118.96%	117.09%
		M6	113.67%	121.47%	119.17%	115.01%	117.76%	115.74%
		M	113.6%	119.8%	116.9%	116.1%	117.7%	114.1%
		CV	1.12%	1.94%	2.06%	0.97%	1.03%	1.65%
Disolución	Tiamina mononitrato Q = 75.0% en 45 minutos	M1	114.66%	116.35%	114.22%	114.25%	114.60%	112.40%
		M2	111.57%	121.09%	121.10%	115.46%	117.76%	111.33%
		M3	114.54%	123.78%	117.60%	117.91%	121.51%	111.90%
		M4	114.87%	116.43%	114.74%	116.68%	117.57%	111.84%
		M5	112.62%	121.55%	122.10%	117.29%	119.40%	114.02%
		M6	112.53%	123.85%	116.85%	113.88%	118.38%	113.56%
		M	113.5%	120.5%	117.8%	115.9%	118.2%	112.5%
		CV	1.23%	2.81%	2.75%	1.42%	1.93%	0.94%
Disolución	Pregabalina Q = 80.0% en 45 minutos	M1	104.46%	108.11%	105.93%	102.42%	99.75%	107.36%
		M2	106.89%	107.62%	105.81%	100.81%	101.29%	106.81%
		M3	106.92%	111.95%	109.09%	105.30%	101.97%	106.58%
		M4	102.88%	107.02%	104.10%	102.85%	106.02%	106.25%
		M5	104.26%	107.74%	105.04%	105.13%	107.00%	107.22%
		M6	106.87%	111.93%	108.39%	105.98%	104.80%	107.66%
		M	105.4%	109.1%	106.4%	103.8%	103.5%	107.0%
		CV	1.66%	2.07%	1.83%	1.95%	2.78%	0.49%
Disolución	Celecoxib Q = 60.0% en 60 minutos	M1	96.67%	90.82%	95.55%	96.76%	96.61%	93.10%
		M2	96.01%	93.80%	96.35%	102.29%	103.40%	93.06%
		M3	96.13%	91.17%	100.72%	106.35%	100.37%	95.74%
		M4	98.82%	109.05%	94.94%	101.75%	100.09%	93.81%
		M5	95.39%	111.13%	95.56%	99.82%	97.74%	93.25%
		M6	97.34%	95.36%	100.39%	99.84%	98.64%	95.54%
		M	96.7%	98.6%	97.3%	101.1%	99.5%	94.1%
		CV	1.26%	9.25%	2.67%	3.17%	2.40%	1.31%

Tabla 8. Continuación

Lote: DFF2002-16								
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
5 10	Celecoxib Impureza A de Celecoxib No más de 0.40%	X20	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	0.02%
	Celecoxib Impureza B de Celecoxib No más de 0.10%	X20	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	0.04%
	Celecoxib Productos de degradación no específicos No más de 0.10%	X20	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC
	Celecoxib Impurezas totales No más de 0.50%	X20	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	0.06%
15 20	Pregabalina Impureza Lactámica No más de 0.600%	X20	0.015%	0.025%	0.030%	0.017%	0.036%	0.029%
	Pregabalina Impurezas individuales desconocidas No más de 0.600%	X20	No detectada	No detectada	No detectada	0.158%	0.044%	0.068%
	Pregabalina Impurezas totales No más de 3.00%	X20	0.02%	0.03%	0.03%	0.18%	0.08%	0.10%
25	Cuenta Total de Mesófilos aerobios No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 10 ³ UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
	Hongos y Levaduras No más de 10 ² UFC/g	X20	Menor a 10 ² UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
30	Contenido de agua	X5	3.95%	3.32%	3.23%	3.80%	4.28%	2.75%
	Dureza	X10	21.8 Kp	13.2 Kp	13.3 Kp	11.4 Kp	11.8 Kp	11.9 Kp

LC = límite de cuantificación

Tabla 9. Estabilidad durante 18 meses del producto cianocobalamina – clorhidrato de piridoxina – mononitrato de tiamina – pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, lote DFF2002-17 (30 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR).

Lote: DFF2002-17								
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
Descripción	Tableta oblonga de color ligeramente naranja a amarillo con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	X10	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.
Contenido	Cianocobalamina Entre 90.0% y 165.0% Entre 0.450 mg y 0.825 mg / Tableta	M1	146.69%	142.17%	141.16%	135.97%	129.84%	110.79%
		M2	151.76%	142.34%	141.20%	138.54%	129.17%	112.70%
		M3	147.92%	141.95%	141.25%	138.10%	128.47%	111.77%
		$\bar{M}$	148.8%	142.2%	141.2%	137.5%	129.2%	111.8%
		CV	1.78%	0.14%	0.03%	1.00%	0.53%	0.86%
		mg /Tableta	M1	0.73	0.71	0.71	0.68	0.65
			M2	0.76	0.71	0.71	0.69	0.65
			M3	0.74	0.71	0.71	0.69	0.64
			$\bar{M}$	0.744	0.711	0.706	0.688	0.646
Contenido	Piridoxina clorhidrato Entre 95.0% y 130.0% Entre 45.0 mg y 65.0 mg / Tableta	M1	108.62%	119.65%	116.59%	115.77%	115.86%	115.60%
		M2	110.19%	119.65%	116.36%	116.37%	115.94%	115.28%
		M3	107.92%	119.84%	116.64%	115.96%	116.01%	114.69%
		$\bar{M}$	108.9%	119.7%	116.5%	116.0%	115.9%	115.2%
		CV	1.07%	0.09%	0.13%	0.26%	0.06%	0.40%
		mg /Tableta	M1	54.31	59.83	58.30	57.89	57.93
			M2	55.10	59.83	58.18	58.19	57.97
			M3	53.96	59.92	58.32	57.98	58.00
			$\bar{M}$	54.5	59.9	58.3	58.0	57.6
Contenido	Tiamina mononitrato Entre 90.0% y 130.0% Entre 90.0 mg y130.0 mg / Tableta	M1	114.89%	118.91%	117.15%	115.85%	116.50%	117.04%
		M2	114.35%	118.96%	116.86%	116.08%	117.01%	116.43%
		M3	115.09%	119.09%	116.28%	114.84%	116.89%	116.08%
		$\bar{M}$	114.8%	119.0%	116.8%	115.6%	116.8%	116.5%
		CV	0.33%	0.08%	0.38%	0.57%	0.23%	0.42%
		mg /Tableta	M1	114.89	118.91	117.15	115.85	116.50
			M2	114.35	118.96	116.86	116.08	117.01
			M3	115.09	119.09	116.28	114.84	116.89
			$\bar{M}$	114.8	119.0	116.8	115.6	116.5

Tabla 9. Continuación

Lote: DFF2002-17									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	
Contenido	Pregabalina Entre 90.0% y 110.0% 135.0 mg y 165.0 mg / Tableta	M1	101.25%	102.55%	103.52%	106.82%	101.18%	100.13%	
		M2	102.60%	102.51%	103.26%	107.02%	101.02%	100.27%	
		M3	101.93%	102.31%	103.20%	107.24%	101.19%	100.13%	
		M	101.9%	102.5%	103.3%	107.0%	101.1%	100.2%	
		CV	0.66%	0.12%	0.17%	0.19%	0.09%	0.08%	
		mg / Tabletas	M1	151.88	153.83	155.28	160.23	151.77	150.20
			M2	153.90	153.77	154.89	160.53	151.53	150.41
			M3	152.89	153.47	154.80	160.86	151.78	150.20
			M	152.9	153.7	155.0	160.5	151.7	150.3
Contenido	Celecoxib Entre 90.0% y 110.0% Entre 180.0 mg y 220.0 mg / Tabletas	M1	104.61%	109.79%	108.13%	108.47%	106.89%	107.29%	
		M2	101.05%	109.43%	106.75%	109.04%	106.88%	106.84%	
		M3	101.30%	108.19%	108.10%	108.89%	106.93%	107.36%	
		M	102.3%	109.1%	107.7%	108.8%	106.9%	107.2%	
		CV	1.95%	0.77%	0.73%	0.27%	0.02%	0.27%	
		mg / Tableta	M1	202.23	219.58	216.26	216.94	213.78	214.58
			M2	202.10	218.86	213.50	281.08	213.76	213.67
			M3	202.60	216.38	216.20	217.78	213.86	214.73
			M	204.6	218.3	215.3	217.6	213.8	214.3
Disolución	Piridoxina clorhidrato Q=75.0% en 45 minutos	M1	113.39%	122.22%	118.71%	113.11%	117.19%	112.00%	
		M2	113.21%	119.19%	119.01%	117.29%	117.34%	116.55%	
		M3	117.19%	118.14%	116.83%	119.24%	115.52%	112.31%	
		M4	116.78%	121.36%	117.81%	115.34%	115.17%	112.84%	
		M5	116.82%	119.29%	118.67%	115.79%	118.46%	116.28%	
		M6	116.67%	118.76%	116.86%	117.24%	117.01%	115.85%	
		M	115.7%	119.8%	118.0%	116.3%	116.8%	114.3%	
		CV	1.60%	1.33%	0.82%	1.80%	1.05%	1.87%	
		Disolución	Tiamina mononitrato Q = 75.0% en 45 minutos	M1	112.46%	125.46%	118.76%	110.33%	112.99%
M2	112.39%			118.94%	120.41%	114.80%	115.32%	116.16%	
M3	118.27%			120.02%	117.82%	116.98%	116.43%	110.49%	
M4	120.15%			124.16%	119.47%	112.98%	117.04%	111.14%	
M5	115.75%			120.81%	120.00%	114.21%	120.60%	115.42%	
M6	116.01%			120.89%	117.86%	117.96%	117.98%	113.93%	
M	115.8%			121.7%	119.1%	114.5%	116.7%	112.9%	
CV	2.67%			2.08%	0.92%	2.41%	2.19%	2.28%	

Tabla 9. Continuación

Lote: DFF2002-17								
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
5	Disolución Pregabalina Q = 80.0% en 45 minutos	M1	99.36%	108.17%	101.79%	103.57%	103.75%	108.46%
		M2	98.11%	108.82%	111.11%	105.59%	100.30%	107.87%
		M3	97.77%	108.27%	105.02%	109.59%	106.82%	108.88%
		M4	96.57%	108.44%	102.96%	105.94%	106.33%	108.17%
		M5	99.64%	109.47%	108.08%	101.36%	106.13%	108.77%
		M6	98.47%	108.78%	103.37%	106.85%	106.03%	108.71%
		$\overline{M}$	98.3%	108.7%	105.4%	105.5%	104.9%	108.5%
		CV	1.14%	0.44%	3.37%	2.67%	2.37%	0.36%
10	Disolución Celecoxib Q = 60.0% en 60 minutos	M1	98.51%	96.24%	98.04%	103.72%	99.68%	103.53%
		M2	98.20%	99.14%	102.66%	102.01%	99.75%	101.88%
		M3	93.82%	98.87%	103.39%	106.60%	102.43%	101.81%
		M4	96.04%	95.76%	98.53%	104.30%	98.54%	102.63%
		M5	96.45%	99.03%	103.21%	101.74%	96.72%	103.81%
		M6	97.51%	99.09%	103.13%	100.38%	100.41%	101.85%
		$\overline{M}$	96.8%	98.0%	101.5%	103.1%	99.6%	102.6%
		CV	1.79%	1.61%	2.47%	2.15%	1.91%	0.88%
20	Impurezas orgánicas	Celecoxib Impureza A de Celecoxib No más de 0.40%	X20	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC
		Celecoxib Impureza B de Celecoxib No más de 0.10%	X20	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC
		Celecoxib Productos de degradación no específicos No más de 0.10%	X20	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC
		Celecoxib Impurezas totales No más de 0.50%	X20	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC
30	Sustancias relacionadas	Pregabalina Impureza Lactámica No más de 0.600%	X20	0.015%	0.024%	0.027%	0.025%	0.023%
		Pregabalina Impurezas individuales desconocidas No más de 0.600%	X20	No detectada	No detectada	No detectada	0.214%	No detectada
		Pregabalina Impurezas totales No más de 3.00%	X20	0.02%	0.02%	0.03%	0.24%	0.03%

Tabla 9. Continuación

Lote: DFF2002-17								
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
5	Cuenta Total de Mesófilos aerobios No más de 10^3 UFC/g	X20	Menor a 10^3 UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
	Hongos y Levaduras No más de 10^2 UFC/g	X20	Menor a 10^2 UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
10	Contenido de agua	X5	3.57%	3.40%	3.32%	3.46%	3.85%	2.65%
15	Dureza LC = Límite de cuantificación No más de 30.0 Kp	X10	19.0 Kp	11.9 Kp	12.6 Kp	12.3 Kp	10.8 Kp	11.5 Kp

Tabla 10. Estabilidad durante 18 meses del producto cianocobalamina – clorhidrato de piridoxina – mononitrato de tiamina – pregabalina - celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, lote DFF2002-18 (30 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR).

Lote: DFF2002-18									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	
Descripción	Tableta oblonga de color ligeramente naranja a amarillo con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	X10	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	Tableta oblonga de color ligeramente naranja con puntos rojizos, ranurada de una cara y lisa en la otra.	
Contenido	Cianocobalamina Entre 90.0% y 165.0% Entre 0.450 mg y 0.825 mg / Tableta	M1		148.54%	154.72%	137.32%	135.08%	132.29%	115.16%
		M2		146.62%	154.98%	138.01%	133.70%	132.38%	115.48%
		M3		145.70%	154.48%	136.61%	132.82%	132.56%	116.30%
		M		147.0%	154.7%	137.3%	133.9%	132.4%	115.7%
		CV		0.99%	0.16%	0.51%	0.85%	0.11%	0.51%
		mg /Tableta	M1	0.74	0.77	0.69	0.68	0.66	0.58
			M2	0.73	0.77	0.69	0.67	0.66	0.58
			M3	0.73	0.77	0.68	0.66	0.66	0.58
			M	0.735	0.774	0.687	0.669	0.662	0.578
Contenido	Piridoxina clorhidrato Entre 95.0% y 130.0% Entre 45.0 mg y 65.0 mg / Tableta	M1		109.52%	119.50%	119.78%	119.26%	115.60%	113.58%
		M2		110.33%	119.78%	119.68%	119.20%	115.60%	113.92%
		M3		107.86%	119.84%	119.41%	119.92%	115.34%	114.61%
		M		109.2%	119.7%	119.6%	119.5%	115.5%	114.0%
		CV		1.15%	0.15%	0.16%	0.33%	0.13%	0.46%
		mg /Tableta	M1	54.76	59.75	59.89	59.63	57.80	56.79
			M2	55.16	59.89	59.84	59.60	57.80	56.96
			M3	53.93	59.92	59.71	59.96	57.67	57.31
			M	54.6	59.9	59.8	59.75	57.8	57.0
Contenido	Tiamina mononitrato Entre 90.0% y 130.0% Entre 90.0 mg y130.0 mg / Tableta	M1		115.64%	118.97%	117.58%	118.08%	117.28%	116.90%
		M2		117.51%	119.38%	117.29%	118.84%	116.93%	117.09%
		M3		113.34%	119.39%	117.57%	120.01%	117.21%	117.01%
		M		115.5%	119.3%	117.5%	119.0%	117.1%	117.0%
		CV		1.81%	0.20%	0.14%	0.81%	0.16%	0.08%
		mg /Tableta	M1	115.64	118.97	117.58	118.08	117.28	116.90
			M2	117.51	119.38	117.29	118.84	116.93	117.09
			M3	113.34	119.39	117.57	120.01	117.21	117.01
			M	115.5	119.3	117.5	119.0	117.1	117.0

Tabla 10. Continuación

Lote: DFF2002-18									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	
Contenido	Pregabalina Entre 90.0% y 110.0% 135.0 mg y 165.0 mg / Tableta	M1	102.02%	102.83%	103.57%	107.96%	102.81%	102.26%	
		M2	100.87%	103.03%	103.65%	105.80%	102.89%	103.17%	
		M3	100.57%	102.86%	103.37%	105.14%	103.11%	103.38%	
		$\overline{M}$	101.2%	102.9%	103.5%	106.3%	102.9%	102.9%	
		CV	0.76%	0.10%	0.14%	1.39%	0.15%	0.58%	
		mg / Tabletas	M1	153.03	154.25	155.36	161.94	154.22	153.39
			M2	151.31	154.55	155.48	158.70	154.34	154.76
			M3	150.86	154.29	155.06	157.71	154.67	155.07
			$\overline{M}$	151.7	154.4	155.25	159.45	154.4	154.4
Contenido	Celecoxib Entre 90.0% y 110.0% Entre 180.0 mg y 220.0 mg / Tabletas	M1	103.09%	105.85%	105.88%	106.83%	108.96%	108.17%	
		M2	103.42%	105.55%	106.25%	105.73%	108.91%	108.13%	
		M3	103.24%	104.54%	108.41%	106.26%	108.94%	108.11%	
		$\overline{M}$	103.3%	105.3%	106.8%	106.3%	108.9%	108.1%	
		CV	0.16%	0.65%	1.28%	0.52%	0.03%	0.03%	
		mg / Tableta	M1	206.19	211.70	211.76	213.66	217.93	216.35
			M2	206.84	211.10	212.50	211.46	217.81	216.26
			M3	206.49	209.08	216.82	212.52	217.89	216.21
			$\overline{M}$	206.5	210.6	213.6	212.6	217.9	216.3
Disolución	Piridoxina clorhidrato Q=75.0% en 45 minutos	M1	119.52%	118.88%	114.71%	119.74%	115.11%	113.21%	
		M2	117.44%	116.72%	114.92%	116.91%	118.11%	115.15%	
		M3	118.34%	117.26%	118.95%	118.00%	114.64%	113.88%	
		M4	121.18%	119.08%	114.64%	120.13%	114.29%	114.42%	
		M5	121.06%	116.71%	115.07%	113.27%	112.76%	115.04%	
		M6	118.38%	117.19%	117.83%	116.54%	114.83%	113.36%	
		$\overline{M}$	119.3%	117.6%	116.0%	117.4%	115.0%	114.2%	
		CV	1.29%	0.91%	1.62%	2.13%	1.52%	0.73%	
Disolución	Tiamina mononitrato Q = 75.0% en 45 minutos	M1	120.55%	116.68%	116.30%	120.95%	116.13%	112.24%	
		M2	116.82%	119.02%	116.87%	115.72%	117.35%	114.69%	
		M3	117.11%	118.11%	119.70%	116.91%	113.90%	112.59%	
		M4	121.58%	116.32%	115.30%	118.07%	116.60%	115.97%	
		M5	121.54%	119.09%	116.87%	113.03%	112.61%	115.82%	
		M6	118.27%	117.87%	119.05%	114.38%	115.08%	112.63%	
		$\overline{M}$	119.3%	117.9%	117.4%	116.5%	115.3%	114.0%	
		CV	1.83%	0.98%	1.43%	2.41%	1.54%	1.50%	

Tabla 10. Continuación

Lote: DFF2002-18								
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
5	Disolución Pregabalina Q = 80.0% en 45 minutos	M1	103.86%	106.33%	106.11%	106.95%	103.58%	106.32%
		M2	102.07%	103.09%	107.30%	104.98%	103.60%	107.98%
		M3	101.87%	109.76%	106.83%	105.06%	107.44%	107.30%
		M4	104.89%	105.60%	109.60%	102.79%	106.53%	106.21%
		M5	102.62%	103.05%	104.87%	103.93%	104.66%	107.47%
		M6	100.76%	110.09%	104.21%	105.30%	105.48%	106.92%
		M	102.7%	106.3%	106.5%	104.8%	105.2%	107.0%
		CV	1.45%	2.90%	1.80%	1.33%	1.49%	0.64%
10	Disolución Celecoxib Q = 60.0% en 60 minutos	M1	98.85%	95.81%	99.19%	99.87%	94.98%	100.83%
		M2	95.84%	97.07%	99.43%	100.02%	102.57%	101.17%
		M3	95.55%	96.44%	97.83%	104.61%	99.84%	100.95%
		M4	95.11%	97.12%	100.59%	101.69%	107.72%	100.93%
		M5	101.38%	95.45%	99.57%	104.50%	99.55%	101.06%
		M6	99.14%	96.34%	99.65%	106.58%	97.01%	100.98%
		M	97.6%	96.4%	99.4%	102.9%	100.3%	101.0%
		CV	2.58%	0.69%	0.90%	2.68%	4.46%	0.11%
20	Impurezas orgánicas	Celecoxib Impureza A de Celecoxib No más de 0.40%	X20	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC
		Celecoxib Impureza B de Celecoxib No más de 0.10%	X20	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC
		Celecoxib Productos de degradación no específicos No más de 0.10%	X20	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC
		Celecoxib Impurezas totales No más de 0.50%	X20	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC	Menor a LC
30	Sustancias relacionadas	Pregabalina Impureza Lactámica No más de 0.600%	X20	0.020%	0.014%	0.023%	0.023%	0.019%
		Pregabalina Impurezas individuales desconocidas No más de 0.600%	X20	No detectada	No detectada	No detectada	0.30%	No detectada
		Pregabalina Impurezas totales No más de 3.00%	X20	0.02%	0.01%	0.02%	0.32%	0.03%

Tabla 10. Continuación

Lote: DFF2002-18								
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
5	Cuenta Total de Mesófilos aerobios No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 10 ³ UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
	Hongos y Levaduras No más de 10 ² UFC/g	X20	Menor a 10 ² UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
10	Contenido de agua	X5	3.65%	3.24%	3.37%	3.56%	3.99%	2.54%
15	Dureza	X10	21.0 Kp	11.9 Kp	12.5 Kp	11.9 Kp	10.9 Kp	11.0 Kp

LC = Límite de cuantificación

20 De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad del producto cianocobalamina - clorhidrato de piridoxina - mononitrato de tiamina - pregabalina – celecoxib 0.5 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg tabletas, realizado en tres lotes piloto y acondicionados en blíster aluminio formado en frío 176 µm / papel aluminio 25 µm en caja de cartón, sometidos a la condición de estabilidad a largo plazo para la zona climática IVB (30 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR) durante 18 meses para los lotes DFF2002-16,

25 DFF2002-17 y DFF2002-18 cumplen con la estabilidad conservando sus características químicas y físicas dentro de las especificaciones establecidas para este producto, por lo que se asegura su calidad, eficacia y seguridad. Se muestran también las tendencias de los resultados de contenido y disolución de los ingredientes activos (Figuras 5-13).

30 La definición del proceso de fabricación en combinación con la selección de los aditivos es clave para lograr la adecuada biodisponibilidad del celecoxib, el cual requiere de un microambiente alcalino mediante el uso de bicarbonato de sodio que permita controlar el pH de la forma farmacéutica con la finalidad de que el entorno del estómago no afecte su absorción.

35 La combinación en una sola forma farmacéutica, estable y de liberación inmediata para la fabricación de un medicamento que comprenda los fármacos o activos cianocobalamina, clorhidrato de piridoxina, mononitrato de tiamina, pregabalina y celecoxib y, vehículos farmacéuticamente aceptables,

permitirá una mayor analgesia a dosis reducidas y una disminución de los efectos adversos en el tratamiento y control del dolor de componente neuropático y nociceptivo, por ejemplo, en donde la neuropatía es dolorosa aguda y recurrente.

5 ***Ventajas de la invención y aplicación industrial***

La presente invención trata sobre un método simple optimizado que permite la fabricación combinada de cinco activos; cianocobalamina, clorhidrato de piridoxina, mononitrato de tiamina, pregabalina y celecoxib en una sola forma farmacéutica sólida, estable, de liberación inmediata para el dolor. El empleo combinado de fármacos que actúan a diferente nivel se asocia con mayor alivio del dolor y al poder utilizarse a dosis más bajas, con reducción del riesgo de efectos adversos. En este contexto, el uso combinado de vitaminas del complejo B más pregabalina y celecoxib se asociaría con mayor actividad analgésica por mecanismos de acción complementarios.

Así, la combinación en una sola forma farmacéutica, estable y de liberación inmediata para la fabricación de un medicamento que comprenda los fármacos o activos cianocobalamina, clorhidrato de piridoxina, mononitrato de tiamina, pregabalina y celecoxib sería útil en el tratamiento y control de diversas patologías que cursen con dolor de componente neuropático y nociceptivo.

Por otro lado, el método para obtener la composición farmacéutica de la presente invención permite obtener un solo producto que combina la dosificación de los fármacos cianocobalamina, clorhidrato de piridoxina, mononitrato de tiamina, pregabalina y celecoxib; el cual representa un conjunto de importantes retos tecnológicos debido a las propiedades fisicoquímicas de cada activo y, a la diferencia en dosis, para garantizar la obtención de un producto estable. Es importante mencionar que si una de las operaciones unitarias se elimina o se modifica su orden en el proceso de fabricación no se obtiene un producto estable y no cumpliría con las características de calidad establecidas.