

**TABLETAS DE NAPROXENO DE SODIO FABRICADOS USANDO UN PROCESO
CONTINUO**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad y beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. No. 63/353,751, presentada el 20 de junio de 2022, que se incorpora por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

- 10 La presente divulgación se refiere en general a tabletas de naproxeno de sodio y, más particularmente, a tabletas de naproxeno de sodio fabricados usando un proceso continuo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 El naproxeno de sodio es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que se usa para tratar la inflamación asociada a diversas condiciones, así como para proporcionar un alivio duradero del dolor leve a moderado. Típicamente, el naproxeno de sodio se administra en la forma farmacéutica de tableta.

- Los procesos convencionales de tabletas requieren un paso de granulación cuando se usan polvos con propiedades de flujo pobres. Usar polvos de bajo flujo puede causar falta de uniformidad y segregación en las mezclas de productos. La granulación se usa para mejorar la fluidez de los ingredientes en polvo al aumentar el tamaño de las partículas. La granulación puede usarse por vía húmeda, en la que se añaden aglutinantes líquidos al polvo, o por vía seca, en la que los polvos se comprimen o compactan y se muelen para conseguir las propiedades deseadas. Un proceso de granulación en seco que se usa comúnmente es la compactación con rodillos. En la compactación con rodillos, una mezcla en polvo se hace pasar por dos rodillos que giran en sentido contrario y compactan el polvo formando una cinta, que posteriormente se muele hasta obtener el tamaño de gránulo deseado. Alternativa o adicionalmente a la granulación, pueden añadirse a la mezcla agentes deslizantes, tales como dióxido de silicio coloidal, para potenciar el flujo.
- 20
- 25

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

- Se describen en la presente tabletas de naproxeno de sodio sin deslizante y tabletas de naproxeno de sodio sin deslizante producidos usando un proceso de fabricación continuo. Específicamente, el proceso de fabricación continuo permite que materiales de bajo flujo, tal como el naproxeno de sodio, fluyan libremente sin necesidad de añadir un agente deslizante, como el dióxido de silicio coloidal. Como se ha descrito anteriormente, los procesos convencionales de tableteo requieren usar un proceso de granulación para transformar un polvo de bajo flujo en gránulos que puedan fluir más fácilmente a través del proceso posterior.
- 30
- 35

Sin embargo, el uso del proceso continuo de tabletas descrito en la presente, que incluye un alimentador de pérdida de peso particularmente diseñado para materiales de bajo flujo, se pueden fabricar tabletas de naproxeno de sodio sin necesidad de usar un agente deslizante. Además, este proceso continuo elimina por completo la necesidad de un proceso de granulación (por ejemplo, granulación húmeda). La eliminación de este paso previo puede mejorar el coste y la eficiencia de la producción de tabletas de naproxeno de sodio.

Además, el proceso de tableteado continuo descrito en la presente incluye una prensa de tabletas con tres rodillos que facilita la compresión directa. Las prensas de tabletas tradicionales contienen dos estaciones de compresión/compactación (precompresión y compresión principal). Los rodillos de precompresión eliminan el aire de la mezcla al compactar y densificar la misma, y los rodillos de compresión principales aplican la fuerza para formar las tabletas. Usar un tercer rodillo, en este caso un segundo rodillo de precompresión, potencia la densificación de la mezcla hasta el punto de compensar la necesidad de un prerrodillo de gránulos compactados. En otras palabras, el tercer rodillo actúa como un compactador de rodillos *in situ* tras la compresión previa y principal de la mezcla para fabricar las tabletas.

En algunas modalidades, las tabletas de naproxeno de sodio descritas en la presente pueden contener excipientes como ácido esteárico, almidón de glicolato de sodio, manitol, celulosa microcristalina, estearato de magnesio o povidona. Sin embargo, las tabletas de naproxeno de sodio descritas en la presente no incluyen un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal).

En algunas modalidades, se proporciona en la presente una tableta oral que comprende: naproxeno de sodio; manitol; un superdesintegrante; y un lubricante, en donde la tableta oral no comprende un deslizante.

En algunas modalidades de la tableta oral, el superdesintegrante comprende almidón de glicolato de sodio.

En algunas modalidades de la tableta oral, la tableta oral comprende 70-80 % en peso de naproxeno de sodio.

En algunas modalidades de la tableta oral, la tableta oral comprende 15-25 % en peso de manitol.

En algunas modalidades de la tableta oral, la tableta oral comprende 3-8 % en peso de superdesintegrante.

En algunas modalidades de la tableta oral, la tableta oral comprende 1-6 % en peso de lubricante.

En algunas modalidades de la tableta oral, el lubricante comprende uno o más de estearato de magnesio o ácido esteárico.

En algunas modalidades de la tableta oral, el manitol es manitol secado por aspersión.

En algunas modalidades de la tableta oral, la tableta oral comprende 220 mg de naproxeno de sodio.

- 5 En algunas modalidades, se proporciona una tableta de naproxeno de sodio formada por el proceso de: mezclar naproxeno de sodio, manitol, un superdesintegrante y un lubricante en un mezclador en línea continuo para formar una mezcla de tabletas; transferir la mezcla de tabletas a una prensa de tabletas; y prensar la mezcla de tabletas para formar tabletas de naproxeno de sodio.

En algunas modalidades de la tableta de naproxeno de sodio, la tableta de naproxeno de sodio no incluye un paso de granulación.

- 10 En algunas modalidades de la tableta de naproxeno de sodio, la mezcla de naproxeno de sodio, manitol, un superdesintegrante y lubricante en un mezclador en línea continuo comprende la alimentación del naproxeno de sodio, el manitol, el superdesintegrante y el lubricante al mezclador en línea a través de un alimentador de pérdida de peso.

- 15 En algunas modalidades de la tableta de naproxeno de sodio, la mezcla de naproxeno de sodio, manitol, un superdesintegrante y lubricante en un mezclador en línea continuo comprende mezclar el naproxeno de sodio, el manitol y el superdesintegrante antes de añadir el lubricante al mezclador en línea.

En algunas modalidades de la tableta de naproxeno de sodio, la transferencia de la mezcla de tabletas a una prensa de tabletas comprende la transferencia por vacío.

- 20 En algunas modalidades de la tableta de naproxeno de sodio, el superdesintegrante comprende almidón de glicolato de sodio.

En algunas modalidades de la tableta de naproxeno de sodio, el lubricante comprende uno o más de estearato de magnesio o ácido esteárico.

- 25 En algunas modalidades de la tableta de naproxeno de sodio, la tableta oral comprende 70-80 % en peso de naproxeno de sodio.

En algunas modalidades de la tableta de naproxeno de sodio, la tableta oral comprende 15-25 % en peso de manitol.

En algunas modalidades de la tableta de naproxeno de sodio, la tableta oral comprende 3-8 % en peso de superdesintegrante.

- 30 En algunas modalidades de la tableta de naproxeno de sodio, la tableta oral comprende 1-6 % en peso de lubricante.

En algunas modalidades de la tableta de naproxeno de sodio, el manitol es manitol secado por aspersión.

- 35 En algunas modalidades de la tableta de naproxeno de sodio, la tableta oral comprende 220 mg de naproxeno de sodio.

En algunas modalidades, uno o varios de los atributos, características o elementos mencionados anteriormente con respecto a cualquiera de las modalidades pueden incorporarse a cualquiera de las otras modalidades mencionadas anteriormente o descritas en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 5** La FIGURA 1 muestra un proceso para la fabricación de tabletas de naproxeno de sodio, de acuerdo con algunas modalidades;

La FIGURA 2 muestra un alimentador de pérdida de peso diseñado para procesar materiales de bajo flujo, de acuerdo con algunas modalidades;

- 10** La FIGURA 3 muestra el decaimiento volumétrico con un tornillo doble al 80 % de velocidad del tornillo a través de varias velocidades del agitador basado en un ensayo de alimentación para un proceso de fabricación continuo, de acuerdo con algunas modalidades;

La FIGURA 4 muestra el decaimiento volumétrico con un tornillo de doble cóncavo a una velocidad del tornillo del 80 % y una velocidad del agitador del 50 %, basado en un ensayo de alimentación para un proceso de fabricación continuo, de acuerdo con algunas modalidades;

- 15** La FIGURA 5 muestra datos gravimétricos de alimentación para un alimentador de doble tornillo basado en un ensayo de alimentación para un proceso de fabricación continuo, de acuerdo con algunas modalidades;

- 20** La FIGURA 6 muestra datos gravimétricos de alimentación para un alimentador de doble tornillo basado en un ensayo de alimentación para un proceso de fabricación continuo, de acuerdo con algunas modalidades;

La FIGURA 7 muestra datos gravimétricos de alimentación para un alimentador de doble tornillo basado en un ensayo de alimentación para un proceso de fabricación continuo, de acuerdo con algunas modalidades;

- 25** La FIGURA 8A muestra una imagen de una tolva después de dos días de funcionamiento, de acuerdo con algunas modalidades; y

La FIGURA 8B muestra una imagen de una ubicación de entrada de una tolva después de funcionar por dos días, de acuerdo con algunas modalidades.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 30** Se describen en la presente tabletas de naproxeno de sodio que no incluyen un agente deslizante, y tabletas de naproxeno de sodio que no incluyen un agente deslizante que se producen usando un proceso de fabricación continuo. Específicamente, el proceso de fabricación continuo es un proceso de tableteado que elimina la necesidad de un paso de granulación previo, que se usa generalmente para formar tabletas, particularmente cuando se trabaja con materiales de bajo flujo, tal como el naproxeno de sodio. Los métodos de granulación
- 35** más comunes son, por ejemplo, la compactación con rodillos. Sin embargo, al fabricar tabletas de naproxeno de sodio usando el proceso de tableteado continuo descrito en la presente, las

tabletas de naproxeno de sodio pueden producirse de manera más eficiente y rentable. Específicamente, la eliminación del paso de granulación ahorra mucho tiempo, residuos y costes de equipamiento y mantenimiento. Además, la eliminación de un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal) ahorra el coste de ese material. Un menor número de componentes en el producto final también agiliza el proceso de fabricación y minimiza las posibilidades de error.

Como ya se ha mencionado, el naproxeno de sodio es un material cohesivo con propiedades de flujo muy pobres. Debido a la finura y la naturaleza cohesiva del naproxeno de sodio, ha sido extremadamente difícil y poco exitoso formar una mezcla de flujo libre. Así, el naproxeno de sodio se ha granulado convencionalmente usando un proceso de granulación en húmedo o en seco (compactación con rodillo) antes de comprimirse en una tableta. Sin el naproxeno de sodio granulado, las mezclas de naproxeno de sodio en polvo tienen muy poco flujo, lo que hace imposible fabricar tabletas (debido a que la mezcla se pega a los punzones) en una comprimidora rotativa.

Usando el proceso continuo de fabricación descrito en la presente, los materiales que fluyen pobremente, tal como el naproxeno de sodio, pueden ser alimentados constante y consistentemente adoptando varias configuraciones de un alimentador de pérdida de peso (LIW, por sus siglas en inglés) para lograr una mezcla uniforme y de flujo libre usando un mezclador en línea que mantiene el material/mezcla en un movimiento fluido constante previniendo cualquier segregación y densificación de los materiales. La mezcla transportada a la prensa de tabletas por un mecanismo de transferencia a granel garantiza además la uniformidad de la mezcla antes de comprimirla. La mezcla también se lubrica con estearato de magnesio en la mezcladora en línea o al aplicar directamente en las puntas de los punzones a través de un mecanismo de pulverización controlada que permite comprimir la mezcla en tabletas libres de cualquier defecto físico.

Composición de la tableta de naproxeno de sodio

Principio farmacéutico activo: Naproxeno de sodio

Las tabletas descritos en la presente incluyen naproxeno de sodio ($C_{14}H_{14}O_3$), que es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico. El naproxeno de sodio puede ser difícil de procesar debido a sus características de bajo flujo. En algunas modalidades, las tabletas de naproxeno de sodio descritas en la presente pueden incluir 50-90, 60-85 o 70-80 % en peso de naproxeno de sodio. En algunas modalidades, las tabletas de naproxeno de sodio descritas en la presente pueden incluir menos de o igual a 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60 o 55 % en peso de naproxeno de sodio. En algunas modalidades, las tabletas de naproxeno de sodio descritas en la presente pueden incluir más o igual a 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 u 85 % en peso de naproxeno de sodio.

En algunas modalidades, las tabletas de naproxeno de sodio que comprenden naproxeno de sodio pueden comprender uno o más principios farmacéuticos activos adicionales. Por ejemplo, las tabletas orales pueden comprender una única capa que contiene naproxeno de sodio y uno o más principios farmacéuticos activos adicionales. Los principios

5 activos adicionales adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, principios farmacéuticos activos indicados para el tratamiento del dolor, la fiebre y/o el resfriado y la gripe, tales como paracetamol, fenilefrina, pseudoefedrina, doxilamina, dextrometorfano y/o guaifenesina, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (por ejemplo, clorhidrato de pseudoefedrina o sulfato de pseudoefedrina).

10 *Excipientes*

Como se describe en la presente, las tabletas orales preparados usando un proceso continuo pueden comprender el principio farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) junto con una pluralidad de excipientes. Los excipientes adecuados pueden incluir excipientes tales como aglutinantes, lubricantes, diferenciadores y superdesintegrantes. En algunas

15 modalidades, las tabletas de naproxeno de sodio de la presente divulgación producidos usando un proceso continuo comprenden además excipientes.

En algunas modalidades, la tableta de naproxeno de sodio comprende manitol como excipiente. El manitol es un alcohol de azúcar que puede servir como diluyente, agente de aumento de volumen y/o desintegrante. En algunas modalidades, la tableta de naproxeno de

20 sodio contiene 5-40, 10-30 o 15-25 % en peso de manitol. En algunas modalidades, la tableta de naproxeno de sodio contiene menos o igual a 40, 35, 30, 25, 20, 15 o 10 % en peso de manitol. En algunas modalidades, la tableta de naproxeno de sodio contiene más o igual a 5, 10, 15, 20, 25, 30 o 35 % en peso de manitol. El manitol comercialmente adecuado puede ser Pearlitol SD200 de Roquette Freres.

En algunas modalidades, ciertas propiedades o tipos de manitol pueden ser particularmente útiles. En algunas modalidades, el manitol es manitol secado por aspersión. En algunas modalidades de lo anterior, el manitol tiene un tamaño promedio de partícula de al

25 menos 50 μm , al menos 75 μm , al menos 100 μm , al menos 125 μm o al menos 150 μm . En otras modalidades, el manitol tiene un tamaño promedio de partícula menor o igual a 300 μm , menor o igual a 275 μm , menor o igual a 250 μm , menor o igual a 225 μm , o menor o igual a

30 200 μm . En ciertas modalidades, el manitol tiene un tamaño promedio de partícula entre 50 μm y 300 μm , entre 50 μm y 250 μm , entre 50 μm y 200 μm , entre 100 μm y 300 μm , entre 100 μm y 250 μm , entre 100 μm y 200 μm , entre 150 μm y 300 μm , entre 150 μm y 250 μm , o entre 50 μm y 200 μm .

En algunas modalidades, la tableta de naproxeno de sodio comprende uno o más superdesintegrantes. Por ejemplo, la tableta de naproxeno de sodio puede contener almidón de

35

glicolato de sodio como excipiente. El almidón de glicolato de sodio puede usarse como superdesintegrante en formulaciones farmacéuticas para facilitar la conducción y penetración de los medios de disolución a través de la tableta de naproxeno de sodio. En algunas modalidades, la tableta de naproxeno de sodio comprende 0.1-20, 1-15, 1-10 o 3-8 % en peso de superdesintegrantes. En algunas modalidades, la tableta de naproxeno de sodio comprende menos de o igual a 20, 18, 16, 15, 14, 12, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 % en peso de superdesintegrante. En algunas modalidades, la tableta de naproxeno de sodio comprende más de o igual a 0.1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16 o 18 superdesintegrantes. Los superdesintegrantes comercialmente adecuados incluyen el suministrado por DFE pharma.

En algunas modalidades, una tableta de naproxeno de sodio comprende uno o más lubricantes. En algunas modalidades, la tableta de naproxeno de sodio comprende estearato de magnesio como excipiente. El estearato de magnesio es un excipiente usado en diversas formas de dosificación como lubricante para reducir la adherencia del material en polvo al equipo de proceso y facilitar la descarga de tabletas de las prensas de tabletas. En algunas modalidades, la tableta de naproxeno de sodio contiene 0.1-10, 1-5 o 1-2 % en peso de lubricante. En algunas modalidades, la tableta de naproxeno de sodio comprende menos de o igual a 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 % en peso de lubricante. En algunas modalidades, la tableta de naproxeno de sodio comprende más o igual a 0.1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 % en peso de lubricante. Los lubricantes adecuados disponibles en el mercado pueden incluir el suministrado por Peter Greven Fett-Chemie.

En algunas modalidades, una tableta de naproxeno de sodio comprende ácido esteárico. Al igual que el estearato de magnesio, el ácido esteárico actúa como lubricante. Específicamente, el ácido esteárico es tanto un lubricante como un agente solubilizante, que puede ayudar a conseguir la fluidez deseada de las mezclas de polvo durante la fabricación, así como el perfil de disolución en el uso real de la tableta. En algunas modalidades, las tabletas de naproxeno de sodio contienen 0.1-10, 1-5 o 2-4 % en peso de ácido esteárico. En algunas modalidades, las tabletas de naproxeno de sodio comprenden menos de o igual a 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 % en peso de naproxeno de sodio. En algunas modalidades, las tabletas de naproxeno de sodio comprenden una cantidad mayor o igual a 0.1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 % en peso de ácido esteárico.

En algunas modalidades, una tableta de naproxeno de sodio como se describe en la presente puede incluir 70-75 % en peso de naproxeno de sodio, 15-25 % en peso de manitol, 3-8 % en peso de superdesintegrante tal como almidón de glicolato de sodio y 1-2 % en peso de estearato de magnesio.

En algunas modalidades, una tableta de naproxeno de sodio como se describe en la presente puede incluir 73-74 % en peso de naproxeno de sodio, 19-21 % en peso de manitol,

4-6 % en peso de superdesintegrante tal como almidón de glicolato de sodio y 1-2 % en peso de estearato de magnesio.

En algunas modalidades, una tableta de naproxeno de sodio como se describe en la presente puede incluir 73.33 % en peso de naproxeno de sodio, 20 % en peso de manitol, 5 % en peso de superdesintegrante tal como almidón de glicolato de sodio y 1.67 % en peso de estearato de magnesio.

En las tablas siguientes se muestran dos ejemplos de una formulación de naproxeno de sodio de acuerdo con algunas modalidades.

10		mg/Tab	%
	Naproxeno de sodio, USP	220	73.33
	Manitol	60	20.00
	Almidón de glicolato de sodio	15	5.00
	Estearato de magnesio	5	1.67
15	Total:	300	100
		mg/Tab	%
	Naproxeno de sodio, USP	220	72.6
	Manitol	60	19.8
	Almidón de glicolato de sodio	15	4.95
	Estearato de magnesio	5	1.65
	Ácido esteárico	3	0.99
	Total:	303	100

20 Especificaciones de la tableta de naproxeno de sodio

A continuación se describen varias especificaciones objetivo para tabletas de naproxeno de sodio fabricados usando un proceso de fabricación continuo, de acuerdo con algunas modalidades. En concreto, las especificaciones objetivo descritas incluyen el peso objetivo de la tableta, el rango de peso individual de la tableta, el rango de peso promedio de la tableta, el grosor de la tableta, el diámetro de la tableta, la dureza de la tableta y el contenido de naproxeno de sodio.

30	Propiedades del núcleo de la tableta ALEVE (Naproxeno de sodio en tabletas)	
	Objetivo en peso de la tableta	300 mg
	Rango de peso individual de las tabletas	(+/- 5 %) (15 mg)
	Rango promedio del peso de la tableta (10 tabs)	(+/- 7 %) (21 mg)
	Grosor de la tableta	4.68-5.38 mm
	Diámetro de la tableta	10 mm
	Dureza de la tableta	80-120 N
	Contenido de naproxeno de sodio	90-110 %

Métodos de fabricación de tabletas de naproxeno de sodio

Las tabletas de naproxeno de sodio proporcionados en la presente no incluyen un deslizante tal como el dióxido de silicio coloidal. En los procesos convencionales de tabletas, es necesario un paso de granulación, particularmente para materiales de bajo flujo tal como el naproxeno de sodio. Durante el paso de granulación puede introducirse un agente deslizante para mejorar la fluidez del material y, así, aumentar la procesabilidad del material en el proceso posterior. En este caso, las tabletas de naproxeno de sodio se fabrican usando un proceso de fabricación continuo que elimina explícitamente un paso de granulación previo al procesamiento y, así, también elimina la adición de un deslizante. Por consiguiente, las tabletas de naproxeno de sodio descritas en la presente no incluyen un deslizante en su formulación.

La FIGURA 1 muestra un ejemplo de proceso 100 para la fabricación de tabletas de naproxeno de sodio, de acuerdo con algunas modalidades descritas en la presente. El proceso puede incluir un alimentador de pérdida de peso (LIW), un mezclador en línea (continuo) y una prensa de tabletas.

En el paso 102, se mezclan el naproxeno de sodio, el manitol, el superdesintegrante (por ejemplo, almidón de glicolato de sodio) y el estearato de magnesio. En algunas modalidades, todos estos componentes se introducen al mismo tiempo en la mezcladora en línea. En algunas modalidades, estos componentes se introducen en la mezcladora en momentos diferentes.

Por ejemplo, el naproxeno de sodio, el manitol y el superdesintegrante pueden introducirse primero en el mezclador en línea mediante el alimentador LIW y mezclarse. Posteriormente, puede añadirse un lubricante, tal como estearato de magnesio, al mezclador en línea mediante el alimentador LIW y mezclarse con la mezcla de naproxeno de sodio-manitol-superdesintegrante.

En algunas modalidades, el naproxeno de sodio y el superdesintegrante se mezclan primero, y el manitol se añade al mezclador en línea posteriormente. El estearato de magnesio se añade como componente independiente. En algunas modalidades, el naproxeno de sodio y el manitol se mezclan primero, y el superdesintegrante se añade al mezclador en línea posteriormente. El estearato de magnesio se añade como componente independiente. En algunas modalidades, el manitol y el superdesintegrante se mezclan primero, y el naproxeno de sodio y se añade al mezclador en línea posteriormente. El estearato de magnesio se añade como componente independiente.

Usando un alimentador LIW específicamente diseñado para materiales de bajo flujo, los componentes pueden añadirse con exactitud y uniformidad a la mezcladora en línea, independientemente de sus propiedades de cohesividad, y sin necesidad de añadir un deslizante. Adicionalmente, usar un mezclador en línea continuo permite que el material

mantenga un estado fluidizado constante y un flujo consistente durante el proceso de fabricación para prevenir la segregación y densificación de la mezcla.

La FIGURA 2 muestra una realización de un alimentador LIW 200 que puede usarse en un proceso continuo para la fabricación de tabletas de naproxeno de sodio sin la adición de un
 5 deslizante, como se describe en la presente. Los alimentadores por pérdida de peso son alimentadores gravimétricos que miden el peso de un material para alcanzar y mantener una velocidad de alimentación predeterminada.

El alimentador LIW representado en la FIGURA 2 está diseñado específicamente para procesar materiales de bajo flujo.

10 En el paso 104, la mezcla de naproxeno de sodio-manitol-superdesintegrante-estearato de magnesio (es decir, la mezcla para comprimir) se transfiere a una prensa de tabletas usando un mecanismo de transferencia a granel. Un mecanismo de transferencia a granel permite que la mezcla se mantenga uniforme para la tableta. En algunas modalidades, la mezcla de tabletas se transfiere a una prensa de tabletas usando una técnica de transferencia al vacío.

15 En el paso 106, la mezcla para tabletas se prensa en tabletas de naproxeno de sodio usando una prensa para tabletas. En algunas modalidades, la comprimidora puede ser una comprimidora FE55 de Fette Compacting.

En algunas modalidades, usando el proceso continuo de fabricación descrito en la presente, se pueden producir 100-2000, 100-1000, 100-500, 200-400, o 300-350 tabletas por
 20 hora. En algunas modalidades, el proceso de fabricación continuo descrito en la presente puede dar un rendimiento menos o igual a 2000, 1500, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 350, 300, 250, 200 o 150 tabletas por hora. En algunas modalidades, el proceso de fabricación continuo descrito en la presente puede dar un rendimiento mayor o igual a 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 100 o 1500 tabletas por hora. En algunas modalidades, el proceso
 25 de fabricación continuo descrito en la presente puede dar un rendimiento de 320 tabletas/hora.

Ejemplo: Fabricación de una tableta de naproxeno de sodio usando un proceso de fabricación continuo

220 mg de naproxeno de sodio, 60 mg de manitol y 15 mg de glicolato de sodio de almidón se introdujeron en un mezclador en línea continuo desde un alimentador LIW y se
 30 mezclaron. Se añadieron 5 mg de estearato de magnesio al mezclador en línea desde el alimentador LIW y la mezcla de naproxeno de sodio, manitol y almidón de glicolato de sodio se mezcló de nuevo con el estearato de magnesio para formar una mezcla para comprimir.

La mezcla de tabletas se transfirió al vacío a una comprimidora FE55 de Fette Compacting con punzones cóncavos estándar redondos de 10 mm.

35 La mezcla de tabletas se comprimió en una comprimidora rotativa de alta velocidad (FE55 de Fette) que incluye tres rodillos de compresión. Las prensas de tabletas estándar

generalmente incluyen solamente dos rodillos de compresión (precompresión y compresión principal). La fuerza de precompresión del rodillo de precompresión puede reducir el aire atrapado que puede afectar a la integridad de la tableta. La fuerza de compresión principal ejercida por el rodillo de compresión principal puede influir en la dureza de la tableta. El segundo

5 rodillo de precompresión presente en FE55 (es decir, el tercer rodillo) se usa para controlar la desaireación, pero también para ajustar la dureza de la tableta junto con el primer rodillo de precompresión. Esto, a su vez, ayuda al rodillo de compresión principal a comprimir las tabletas con la dureza requerida.

Lubricación de puntas de punzón de prensas para tabletas

10 Como se ha descrito anteriormente, en algunas modalidades, el lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) se añade directamente a la mezcladora en línea. Sin embargo, en otras modalidades, el lubricante puede aplicarse directamente a las puntas de los punzones de la comprimidora para prevenir que la mezcla de tabletas se pegue a las puntas de los punzones de la comprimidora. En algunas modalidades, el lubricante puede aplicarse a las puntas de los

15 punzones usando una técnica de pulverización controlada. La lubricación externa se refiere a la aplicación de lubricante a la superficie de la tableta únicamente a través de un dispositivo con aire tableta y un punto de suministro de polvo a las puntas de los punzones. En algunas modalidades, se añade lubricante al mezclador en línea y lubricante a las puntas de los punzones de la prensa de tabletas.

20 EJEMPLOS

Los gráficos de las FIGURAS 3-7 muestran los datos de alimentación de naproxeno de sodio en diversas condiciones para alcanzar una tasa de flujo másico de 71.094 kg/h (flujo volumétrico de 151.26 dm³/h) con el fin de producir tabletas de naproxeno de sodio con un peso objetivo de 300 mg a una velocidad de producción de 320,000 tabletas/h (98 kg/h). Todos los ensayos se

25 ejecutaron usando únicamente naproxeno de sodio. El rendimiento del alimentador LIW depende de la densidad de los materiales y se determinó que la densidad del naproxeno de sodio fue de 0.47 kg/dm³ (a menos que se indique lo contrario). El naproxeno de sodio tiene unas características de fluidez de medias a pobres, se fluidifica fácilmente y se desairea con rapidez. Se usó un tornillo de doble espiral TS2024 como se indica, y un tornillo de doble

30 cóncavo TC2020 como se indica. El alimentador usado fue un DDSR20-QR (célula de carga de 6 kg, volumen de la tolva de 7 litros).

Las FIGURAS 3 y 4 muestran datos de decaimiento volumétrico. Este tipo de prueba incluye la comprobación de la velocidad máxima de alimentación, el análisis del impacto del nivel de llenado de la tolva en el llenado del tornillo y la determinación de los niveles óptimos de

35 relleno. Las FIGURAS 5-7 muestran datos gravimétricos, que incluyen el análisis del impacto del relleno y la comprobación de la precisión gravimétrica global de la alimentación.

La FIGURA 3 muestra la descomposición volumétrica con un tornillo doble TS2024 a una velocidad del tornillo de 80 % a través de varias velocidades del agitador (20 %, 50 % y 80 %), de acuerdo con algunas modalidades. Como muestra el gráfico, puede alcanzarse un objetivo de 71 kg/h a una velocidad del tornillo del 80 %. El comportamiento representado a un nivel de tolva de 30-40 % puede atribuirse a la influencia del agitador, cuando la superficie del polvo empieza a moverse dentro de la tolva. Este es un comportamiento único del naproxeno de sodio.

La FIGURA 4 muestra la descomposición volumétrica con un tornillo bicóncavo TS2020 a una velocidad del tornillo de 80 % y una velocidad del agitador de 50 %, de acuerdo con algunas modalidades. Como se muestra en el gráfico, el tornillo bicóncavo no muestra el comportamiento matizado del naproxeno de sodio representado en el nivel de tolva de 30-40 % de la FIGURA 3. Además, puede alcanzarse un objetivo de 35 kg/h con un único tornillo de doble cóncavo a una velocidad del tornillo de 80 %.

La FIGURA 5 muestra datos de alimentación gravimétrica para un tornillo doble TS2024, de acuerdo con algunas modalidades. La tasa de flujo másico de este ensayo fue de 71.094 kg/h. Las dos barras sombreadas que atraviesan verticalmente el gráfico muestran el momento en que se intercambié el recipiente en la escala de referencia. Los picos en el flujo másico (aproximadamente un rebasamiento de 4 %) indican un rellenado.

La FIGURA 6 muestra datos de alimentación gravimétrica para un tornillo doble TS2024, de acuerdo con algunas modalidades. La tasa de flujo másico de este ensayo fue de 35.547 kg/h. Las dos barras sombreadas que atraviesan verticalmente el gráfico muestran el momento en que se intercambié el recipiente en la escala de referencia. Los picos en el flujo másico (aproximadamente un rebasamiento de 2.5 %) indican un rellenado.

La FIGURA 7 muestra datos gravimétricos de alimentación para un tornillo TC2020 de doble cóncavo, de acuerdo con algunas modalidades. La barra sombreada que atraviesa verticalmente el gráfico muestra el momento en que se intercambié el recipiente en la escala de referencia. Como se muestra, casi no hay impacto del rellenado mostrado en la línea de datos de flujo másico.

Las dos imágenes de las FIGURAS 8A y 8B se tomaron inmediatamente después de funcionar en vacío. Específicamente, la FIGURA 8A muestra una imagen de un alimentador LIW después de funcionar por dos días, de acuerdo con algunas modalidades. Como se muestra, queda poca potencia de naproxeno de sodio en la tolva. Así, esto demuestra que no hay adherencia del polvo de naproxeno de sodio a las paredes después de dos días de funcionamiento sin limpieza. La tolva también permaneció estática toda la noche llena de polvo, y un así no se pegó. La FIGURA 8B muestra una imagen de una ubicación de entrada de una tolva después de funcionar por dos días, de acuerdo con algunas modalidades. Como se

muestra hay un poco de polvo/acumulación de polvo, pero muy poco, a lo largo de las esquinas superiores de la tolva después de

La descripción anterior expone sistemas, métodos, técnicas, parámetros y similares ejemplares. Debe reconocerse, sin embargo, que tal descripción no se contempla como limitante del alcance de la presente divulgación, sino que se proporciona como descripción de modalidades ejemplares.

Aunque en la presente descripción se usan los términos “primero”, “segundo”, etc. para describir diversos elementos, éstos no deben considerarse limitantes. Estos términos solamente se usan para distinguir un elemento de otro.

10

15

20

25

30

35

REIVINDICACIONES

1. Una tableta oral, caracterizada porque comprende:
naproxeno de sodio;
manitol;
5 un superdesintegrante; y
un lubricante, en donde la tableta oral no comprende un deslizante.
2. La tableta oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el superdesintegrante comprende almidón de glicolato de sodio.
3. La tableta oral de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la
10 tableta oral comprende 70-80 % en peso de naproxeno de sodio.
4. La tableta oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque la tableta oral comprende 15-25 % en peso de manitol.
5. La tableta oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada porque la tableta oral comprende 3-8 % en peso de superdesintegrante.
- 15 6. La tableta oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque la tableta oral comprende 1-6 % en peso de lubricante.
7. La tableta oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada porque el lubricante comprende uno o más de estearato de magnesio o ácido esteárico.
- 20 8. La tableta oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque el manitol es manitol secado por aspersion.
9. La tableta oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizada porque la tableta oral comprende 220 mg de naproxeno de sodio.
- 25 10. Una tableta de naproxeno de sodio, caracterizada porque se forma por el proceso de:
mezcla de naproxeno de sodio, manitol, un superdesintegrante y un lubricante en un mezclador en línea continuo para formar una mezcla comprimida;
transferir la mezcla de tabletas a una prensa de tabletas; y
prensar la mezcla de tabletas en tabletas de naproxeno de sodio.
- 30 11. La tableta de naproxeno de sodio de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el proceso no incluye un paso de granulación.
12. La tableta de naproxeno de sodio de conformidad con las reivindicaciones 10 u 11, caracterizada porque la mezcla de naproxeno de sodio, manitol, un superdesintegrante y lubricante en un mezclador en línea continuo comprende la alimentación del naproxeno de
35 sodio, el manitol, el superdesintegrante y el lubricante al mezclador en línea a través de un alimentador de pérdida de peso.

13. La tableta de naproxeno de sodio de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-12, caracterizada porque la mezcla de naproxeno de sodio, manitol, un superdesintegrante y lubricante en un mezclador en línea continuo comprende mezclar el naproxeno de sodio, el manitol y el superdesintegrante antes de añadir el lubricante al mezclador en línea.

14. La tableta de naproxeno de sodio de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, caracterizada porque la transferencia de la mezcla de tabletas a una prensa de tabletas comprende la transferencia por vacío.

15. La tableta de naproxeno de sodio de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-14, caracterizada porque el superdesintegrante comprende almidón de glicolato de sodio.

16. La tableta de naproxeno de sodio de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, caracterizada porque el lubricante comprende uno o más de estearato de magnesio o ácido esteárico.

17. La tableta de naproxeno de sodio de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-16, caracterizada porque la tableta oral comprende 70-80 % en peso de naproxeno de sodio.

18. La tableta de naproxeno de sodio de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-17, caracterizada porque la tableta oral comprende 15-25 % en peso de manitol.

19. La tableta de naproxeno de sodio de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-18, caracterizada porque la tableta oral comprende 3-8 % en peso de superdesintegrante.

20. La tableta de naproxeno de sodio de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-19, caracterizada porque la tableta oral comprende 1-6 % en peso de lubricante.

21. La tableta de naproxeno de sodio de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-20, caracterizada porque el manitol es manitol secado por aspersión.

22. La tableta de naproxeno de sodio de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-21, caracterizada porque la tableta oral comprende 220 mg de naproxeno de sodio.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan tabletas orales que comprenden naproxeno de sodio, manitol, un superdesintegrante y un lubricante. Las tabletas orales descritas en la presente no comprenden un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal). Estas tabletas orales pueden fabricarse

5 usando el proceso de mezclar naproxeno de sodio, manitol, un superdesintegrante y estearato de magnesio en un mezclador en línea continuo para formar una mezcla de tabletas; transferir la mezcla de tabletas a una prensa de tabletas que incluya tres o más rodillos de compresión; y prensar la mezcla de tabletas para formar tabletas de naproxeno de sodio.

10

15

20

25

30

35

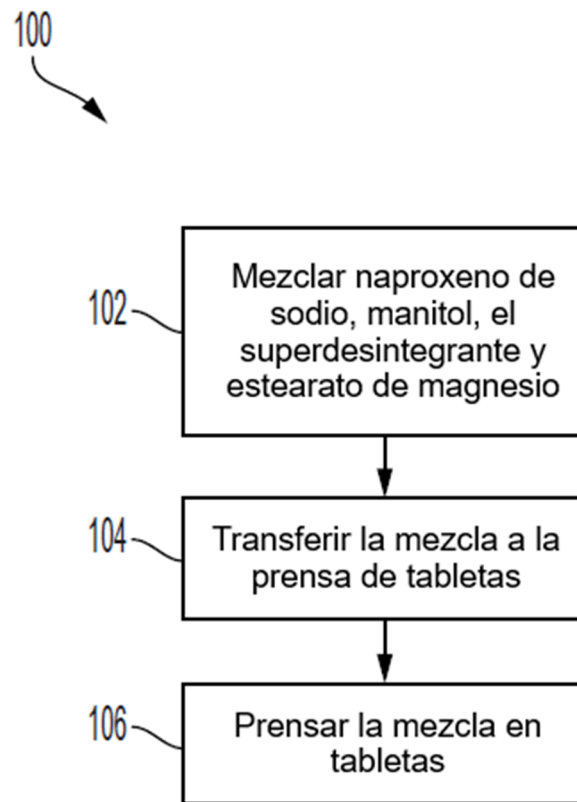


FIGURA 1

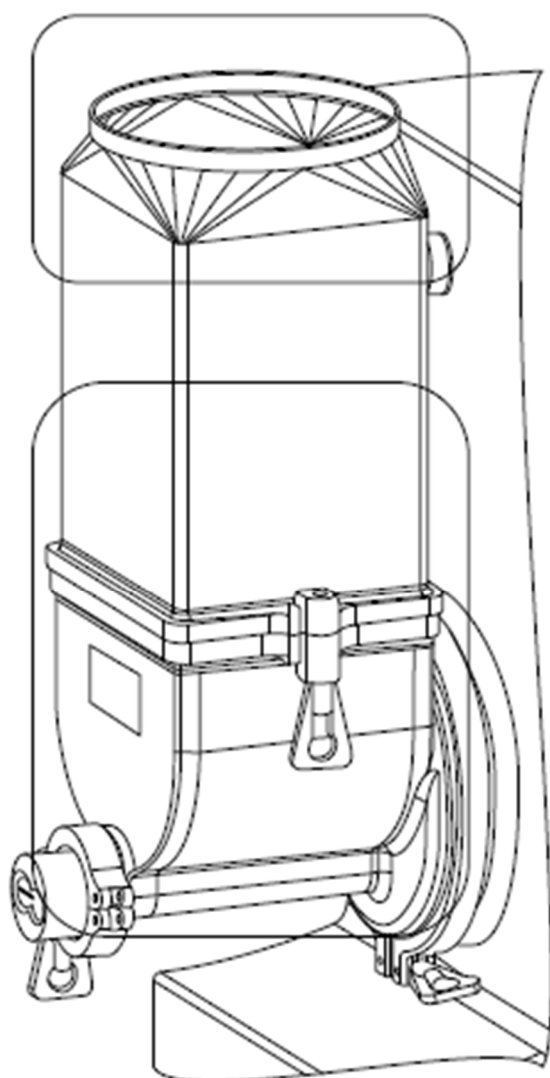


FIGURA 2

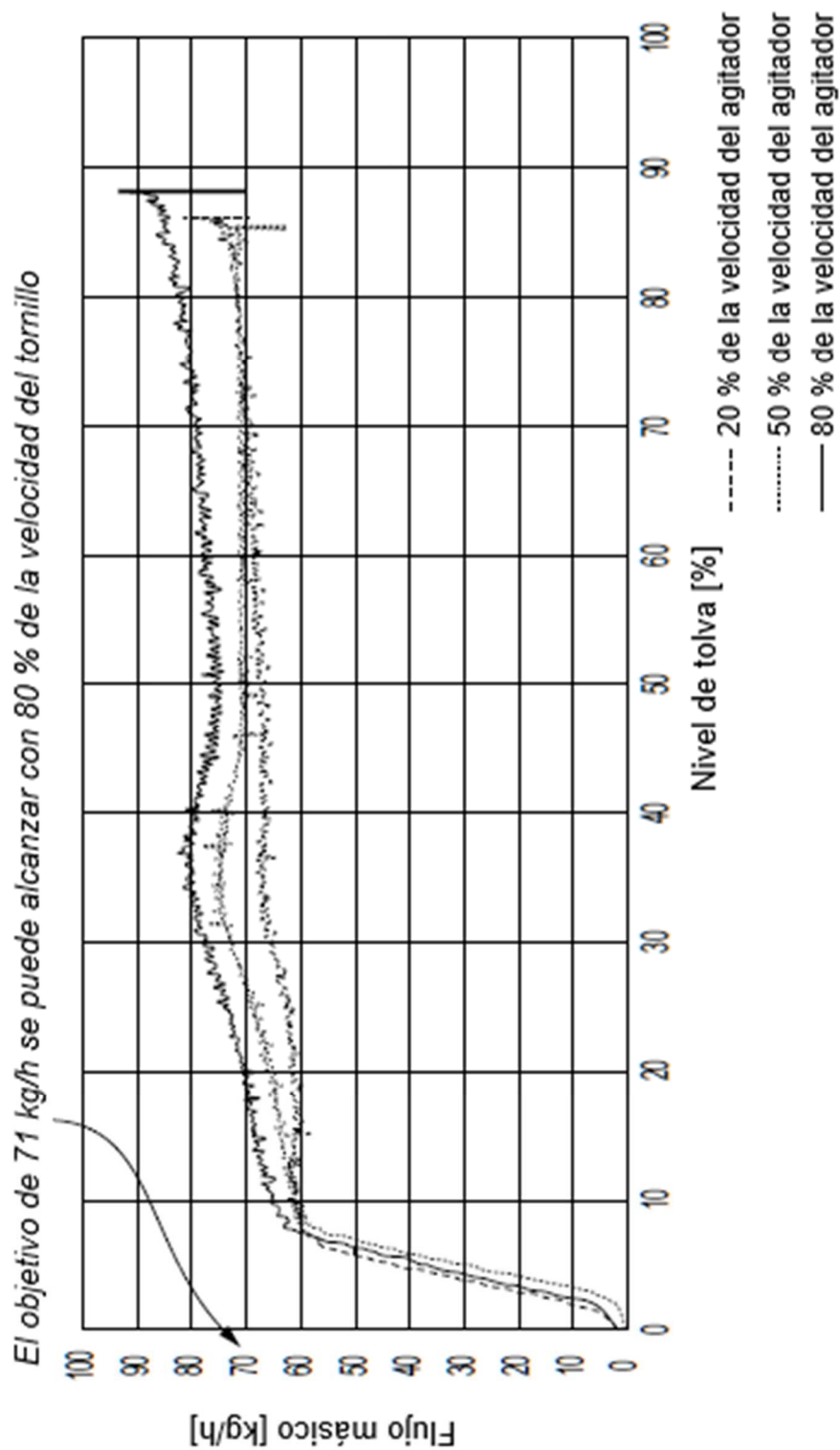


FIGURA 3

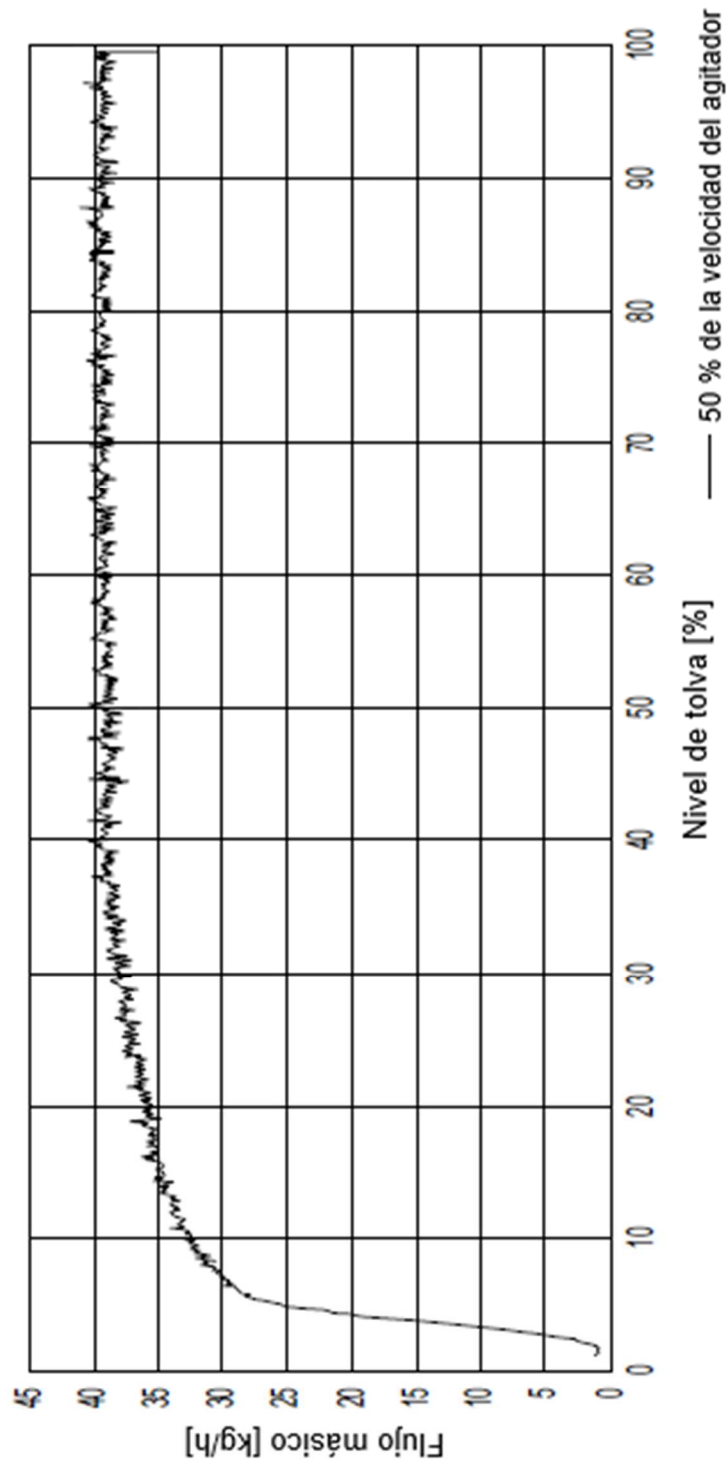


FIGURA 4

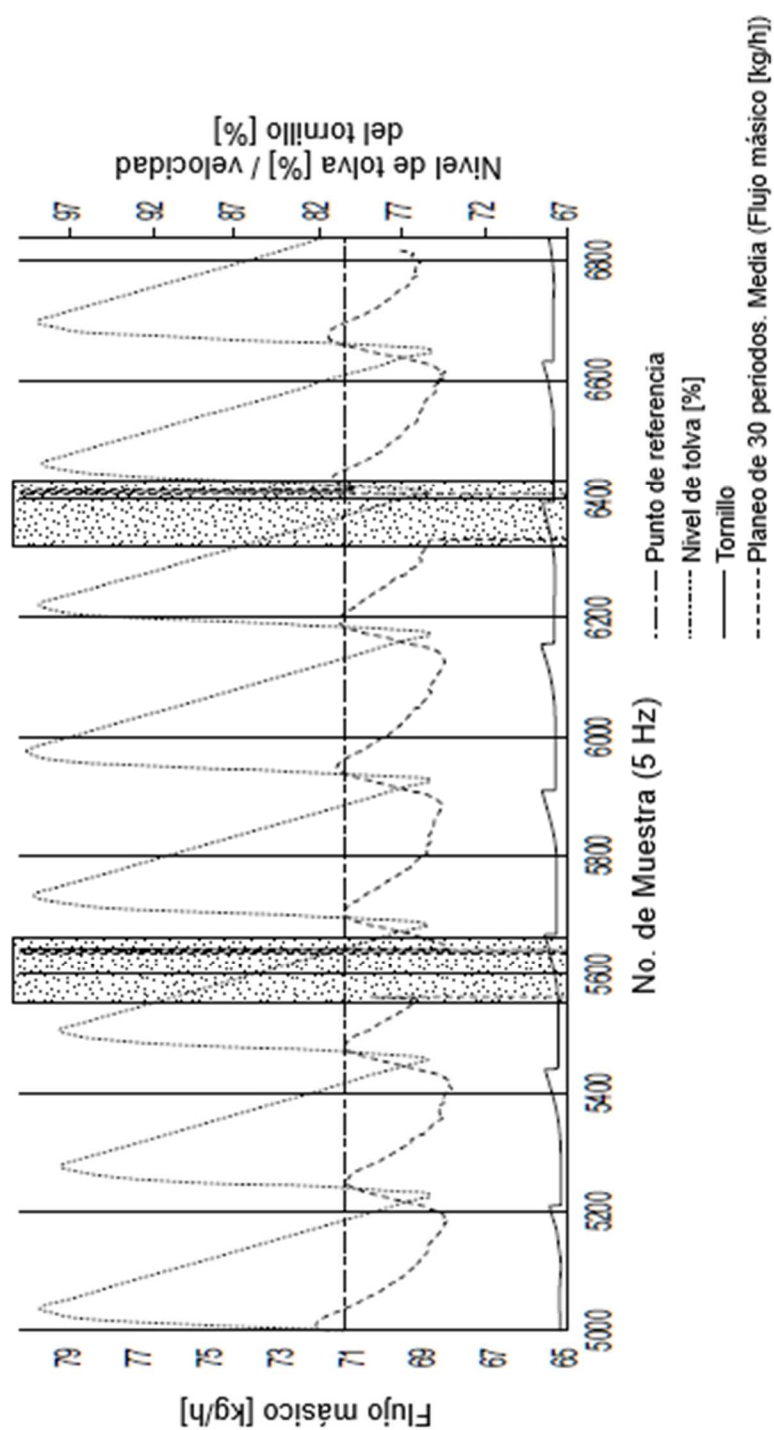


FIGURA 5

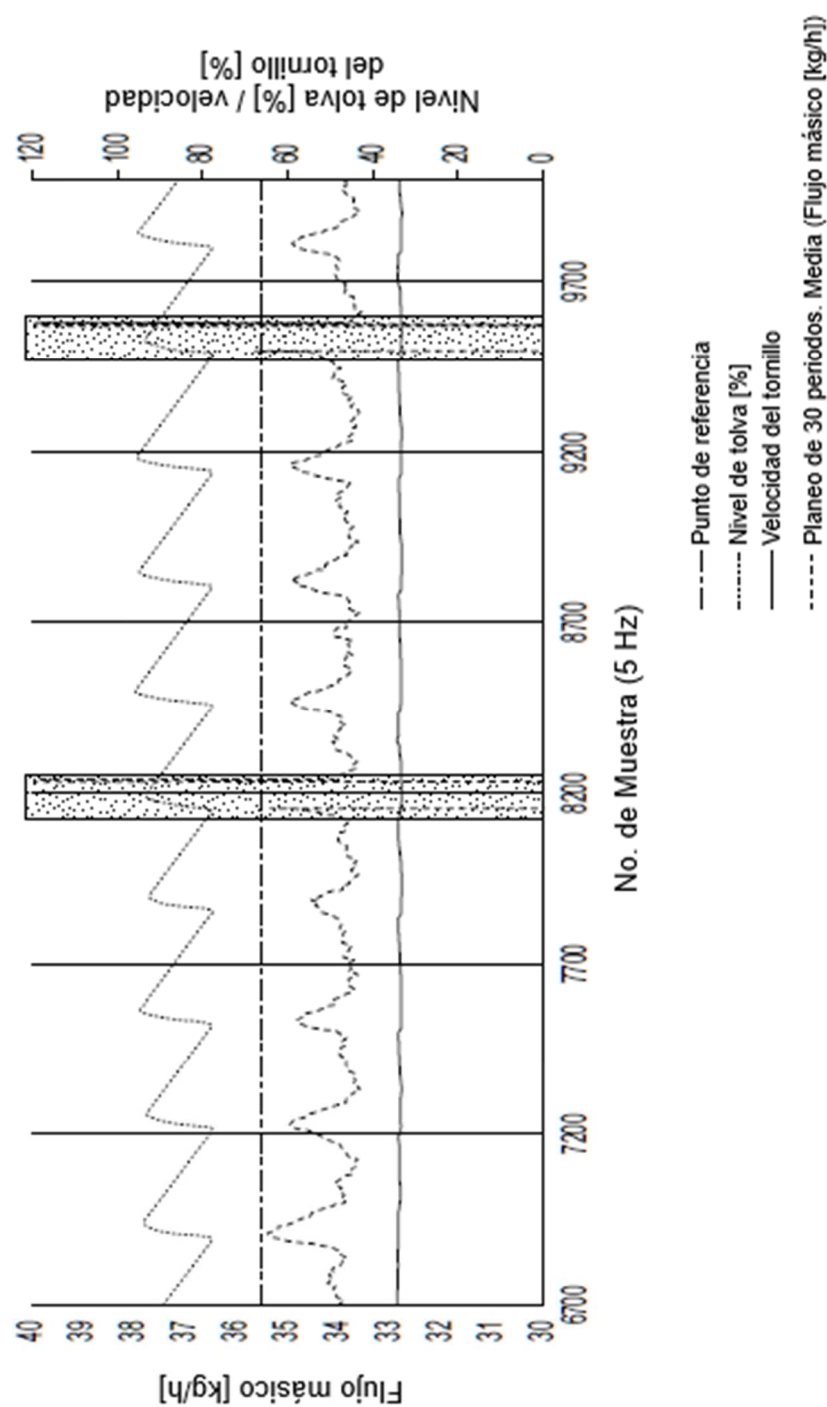


FIGURA 6

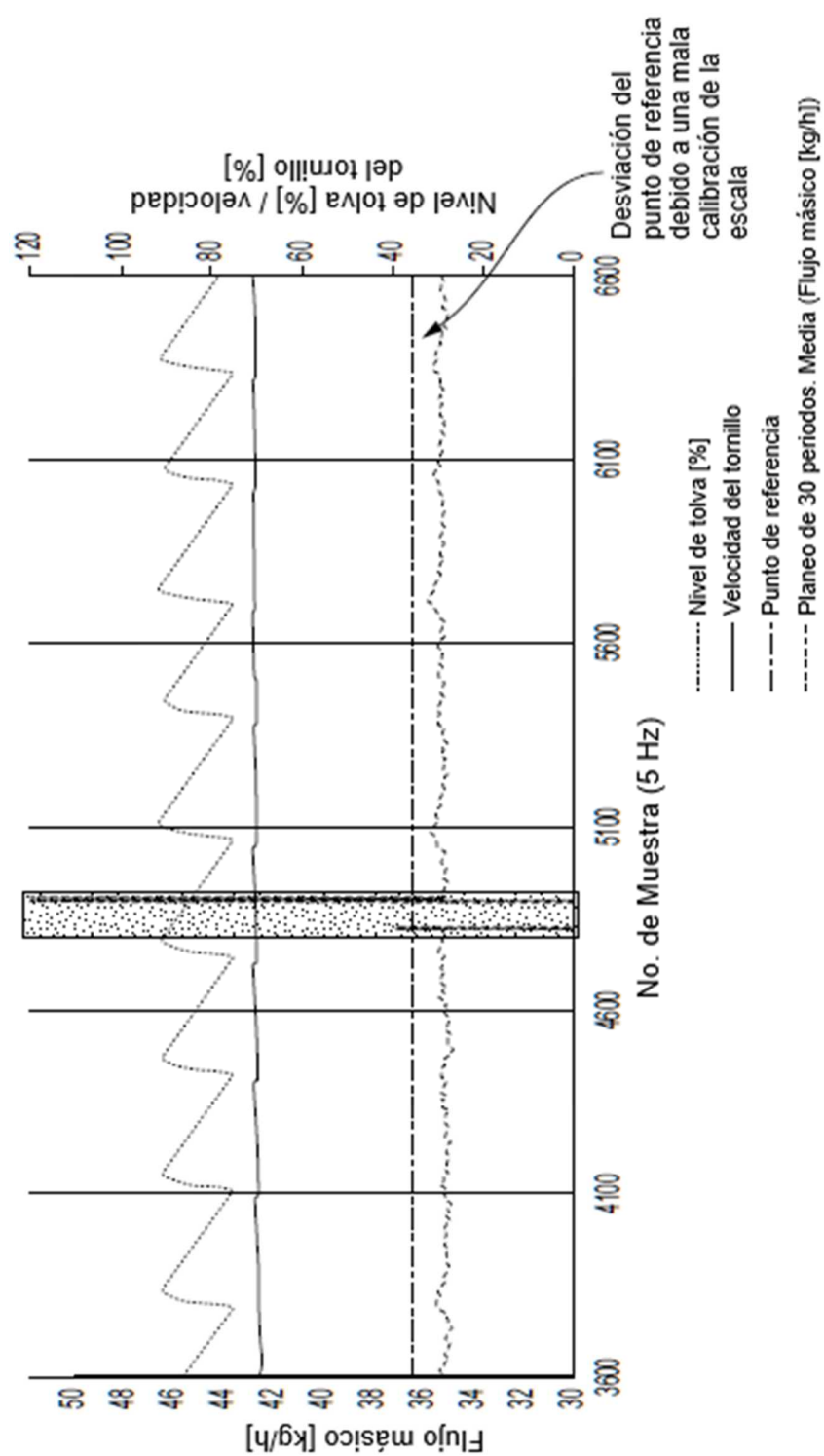


FIGURA 7

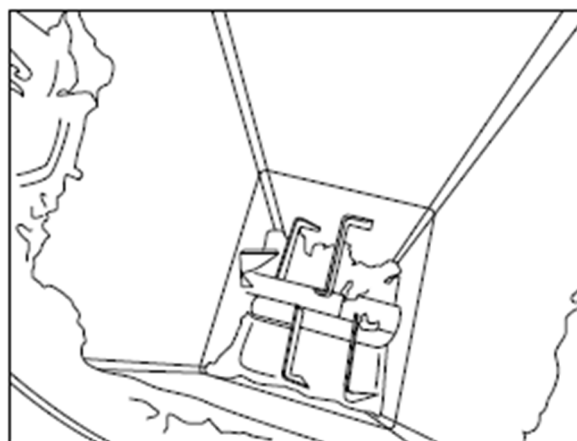


FIGURA 8A



FIGURA 8B