



No. 11-177193- -00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:21:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

Act/411 PRESENTACION 4 Folios: 70 4



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPRIMIDOS DE IBUPROFENO DE SODIO Y PROCEDIMIENTOS
DE FABRICACIÓN DE COMPOSICIONES FARMAÉUTICAS QUE INCLUYEN
IBUPROFENO DE SODIO

SOLICITANTE: WYETH LLC

DIRECCIÓN: Five Giralda Farms Madison, NJ 07940 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 de Diciembre de 2011

P2011/000212



No. 11-177193-00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:21:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

Act 411 PRESENTACION Folios: 70

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000212

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH LLC

Dirección Five Giralda Farms, Madison, NJ
07940 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: Office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) Jeffrey J. SEYER; (2) Amy L. CONDER; (3) Angela P. TAYLOR
(4) Rene Bonny SHAW

Dirección: (1) 2409 Grey Oak Drive, Richmond, VA 23236 US. (2) 4050
Trisha Trail, Midlothian, VA 23112 US. (3) 91 Old York Circle, Clayton NC
27527 US. (4) 9135 Tunstall Road, New Kent, VA 23124 US.
Virginia 23120, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/039346

Fecha Junio 21, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/005478

Fecha Enero 13, 2011

6

Título (54) COMPRESOS DE IBUPROFENO DE SODIO Y PROCEDIMIENTOS DE
FABRICACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE INCLUYEN
IBUPROFENO DE SODIO

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 22, 2009

(31) Número de Solicitud

61/219.149

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Diciembre de 2011



ANEXOS

2



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 10-030.398



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



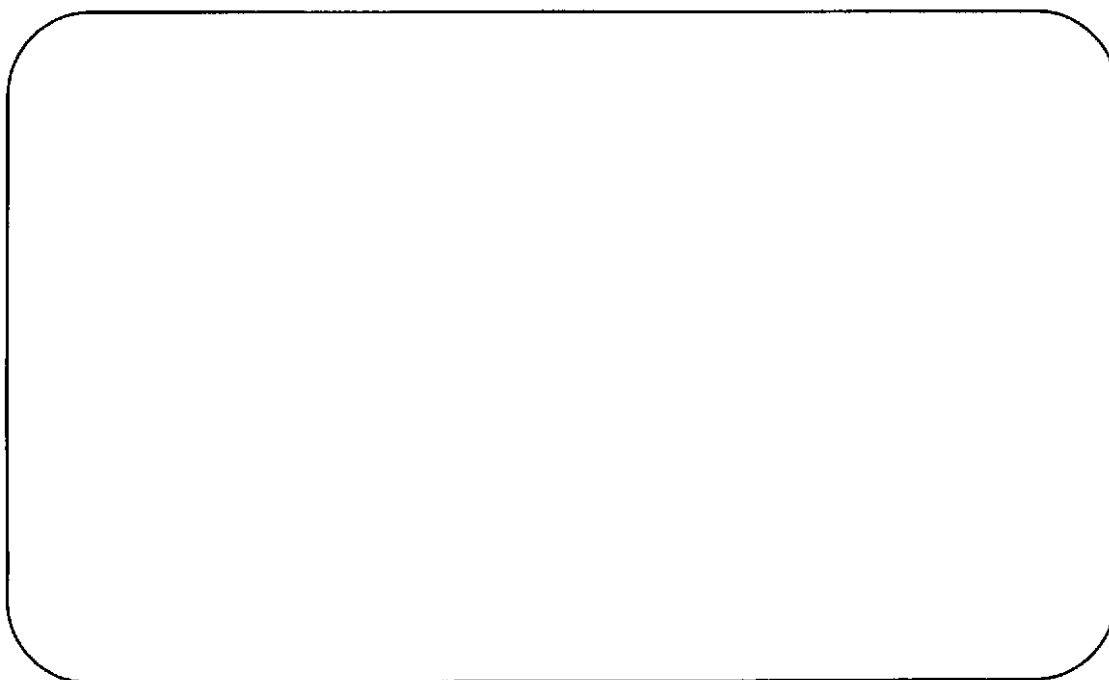
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 124762

Bogotá D.C., Diciembre 22 de 2011 - 16:10:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408396144	22/12/2011	6.281.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177193- -00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:21:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 8513240

Diciembre 22 de 2011 - 16:10:14



ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO:

CINCO MIL CIENTO UNO (5101) 5 1 0 1

FECHA DE OTORGAMIENTO:

CUATRO (4) DE JUNIO DE DOS MIL DIEZ (2010) 4 6 2 0 1 0

NOTARIA TREINTA Y OCHO (38) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.

CODIGO NOTARIAL 1100100038

SUPERINTENDENCIA DE NOTARIADO Y REGISTRO

FORMULARIO DE CALIFICACION

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE DOCUMENTOS

PERSONAS QUE INTERVIENEN: CARLOS REINALDO OLARTE, identificado con cedula de ciudadanía número 79,782,747 expedida en Bogotá D.C.

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, a los CUATRO (04) días del mes de JUNIO de dos mil diez (2010), ante mí EDUARDO DURAN GOMEZ, NOTARIO TREINTA Y OCHO (38E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.

Compareció con minuta escrita el señor CARLOS REINALDO OLARTE, mayor de edad, con domicilio y residencia en la ciudad de Bogotá, identificado con la cedula de ciudadanía número 79,782,747 de Bogotá D.C., de estado civil Casado, con sociedad conyugal vigente, quien manifestó su propósito de celebrar el acto que define las siguientes estipulaciones:

PRIMERA.- Que presenta para su Protocolización los siguientes documentos:
1º Traducción oficial de un documento que esta originalmente en inglés contenida en cuatro (4) folios utiles y es del siguiente tenor:

PODER GENERAL.- WYETH LLC.- domiciliado en Five Giralda Farms Madison, NJ 07940 United States of America.- nombramos por el presente a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean

administrativas, judiciales o de policia, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvencciones, formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la presentación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestro interes.- Firma: Gregg C. Benson.- Fecha: 4 MAY 2010.- Ciudad, País: GROTON, CONNECTICUT USA.-----

CERTIFICACION NOTARIAL.- En esta fecha, May 6 2010.- el Notario Público suscrito certifica: -----

1. Que GREGG C. BENSON mayor de edad y domiciliado en EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT USA suscribió el documento que antecede.-----
2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de ATTORNEY-IN-FACT de WYETH LLC.-----
3. Que WYETH LLC con sede principal ubicada en Five Giralda Farms Madison, NJ 07940 United States of America está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.-----
4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que está es legitima.-----
5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) autenticado(s): Power of Attorney executed on November 16, 2009.- NOTARY PUBLIC (Signature): (Firmado).-



Nancy M. George.- My Commission Expires 30 June 2011.-

(Sellado).-----

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE

ESTA ORIGINALMENTE EN INGLES.- Sello: "El Distrito

de Columbia: SS. Suscrito y juramentado ante mi, este día

7 de mayo de 2010 (firmado) Lisa Renee Johnson, Notario

Público, Distrito de Columbia.- Mi nombramiento expira el 14 de octubre de 2011.-

(Hay otra firma ilegible).- Apostilla adjunta: Distrito de Columbia.- APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961).-----

1. País: Estados Unidos de América.- El presente documento público.-----

2. Ha sido firmado por: Lisa Renee Johnson.- Notario Público en y para el Distrito de Columbia.-----

3. Actuando en calidad de: Lisa Renee Johnson, Notario Público en y para el Distrito de Columbia.-----

4. Lleva el sello/estampilla de: Certificado.-----

5. En: Washington D.C.-----

6. El: Día 7 de mayo de 2010.-----

7. Por: El Secretario del Distrito de Columbia.-----

8. Bajo el No.: 229806.-----

9. Sello / estampilla: Distrito de Columbia.- (Firmado).-----

10. Firma: Stephanie D.Scott.- Traductor Oficial.- JORGE E. SIERRA REYES.-

Licencia 376-1993 Minjusticia.- MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

160507 JORGE SIERRA CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO

DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS.- NO ASUME RESPONSABILIDAD

DEL TEXTO 2010 MAY 27 A 10:17 (FIRMADO) JEFE DE LEGALIZACIONES

BOGOTA D.C.-----

DISTRICT OF COLUMBIA.- APOSTILLE.- (Convention de La Haye du 5 octobre

1961).-----

1. District of Columbia United States of America.-----

2. This public document has been signed by LISA RENEE JOHNSON.-----

3. acting on the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF

COLUMBIA LISA RENEE JOHNSON, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE.-----

4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA.- CERTIFIED.-----

5. at Washington, D.C.-----

6. the 7 day of MAY 2010.-----

7. by Secretary of the District of Columbia.-----

8. No. 229806.-----

9. Seal/Stamp.-----

10. Signature.- (Firmado) Stephanie D. Scott.-----

SEGUNDA.-Que de conformidad con lo expuesto y atendiendo a las prescripciones del artículo 47 del Decreto 960 de 1970, el documento mencionado, contenidos en cuatro (4) folios útiles, quedan legalmente protocolizados ante el Notario Treinta y Ocho (38) del Circulo Bogotá, de manera que desde ahora quedan bajo su custodia y guarda para que surtan los efectos legales a que haya lugar y los interesados puedan consultarlos y obtener las copias que de el solicite.-

----- **HASTA AQUÍ EL CONTENIDO -DE LA MINUTA** -----

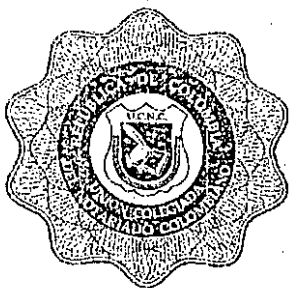
SE ADVIRTIÓ al (a los) otorgante (s) de esta Escritura de la obligación que tiene (n) de leer la totalidad de su texto, a fin de, verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados con el fin de aclarar, modificar o corregir lo que le(s) pareciere; la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto. -----

Se advierte igualmente la necesidad de diligenciar los espacios en blanco correspondientes a la información personal y de trabajo consignados en el espacio destinado para la firma de los suscriptores del instrumento publico, con el objeto de confrontar la información solicitada con el contenido de la escritura previo a la autorización de la misma. -----

En consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por error o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma del (los) otorgante (s) y del notario. -----

En tal caso, de la existencia de estos, deben ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por el (los) que intervino (eron) en la inicial y sufragada por el (ellos) mismo (s). (Artículo 35 decreto ley 960 de 1.970).-----

ADVERTENCIA PARA TODOS LOS COMPARECIENTES QUE EXTIENDAN Y OTORGUEN INSTRUMENTOS, SEGÚN ART. 34 C.N., LEY 190 DE 1995,



LEY 333 DE 1996 Y LEY 365 DE 1997. Los comparecientes bajo la gravedad del juramento manifiestan clara y expresamente que todos los dineros, bienes muebles e inmuebles contenidos en este instrumento fueron adquiridos por medios y actividades lícitas. Así como el dinero con el que se efectúa el pago de los gastos notariales.

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. LEÍDO EL PRESENTE INSTRUMENTO POR EL OTORGANTE Y ADVERTIDO DE SU REGISTRO DENTRO DEL TÉRMINO DE LEY, ESTUVO DE ACUERDO CON ÉL LO ACEPTÓ EN LA FORMA COMO ESTÁ REDACTADO Y EN TESTIMONIO DE QUE LE DA SU ASENTIMIENTO Y APROBACIÓN LO FIRMA POR ANTE MÍ Y CONMIGO EL NOTARIO QUE DE TODO LO EXPUESTO DOY FE Y POR ELLO LO AUTORIZO.

CONSTANCIA: EL PRESENTE INSTRUMENTO SE EXTIENDE EN LAS SIGUIENTES HOJAS DE PAPEL NOTARIAL Nos.

/ 700037/ 836803/ 836810/ 836827/

DERECHOS NOTARIALES: RESOLUCIÓN No. 10301 DEL 17 DE DICIEMBRE DE 2009. \$ 42,860

CARLOS REINALDO OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

ESTADO CIVIL: CASADO

DIRECCIÓN RESIDENCIA:

DIRECCIÓN OFICINA: Diagonal 34 N°5-28

TELÉFONO RESIDENCIA:

TELÉFONO OFICINA: 604-7700

CELULAR: 315 7901625

EL(LA) NOTARIO (A) TREINTA Y OCHO (38)

DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.

[Handwritten signature]
EDUARDO DURAN GOMEZ.

S.B.



YanethG/201005163

[Handwritten signature]

Traducción oficial de un documento que está
originalmente en inglés

Sello: "El Distrito de Columbia: SS. Suscrito y juramentado ante mí, este día 7 de mayo de 2010 (firmado) Lisa Renee Johnson, Notario Público, Distrito de Columbia.

Mi nombramiento expira el 14 de octubre de 2011."

(Hay otra firma ilegible).

Apostilla adjunta:

Distrito de Columbia	
APOSTILLA:	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Estados Unidos de América
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Lisa Renee Johnson
3. Actuando en calidad de:	Notario Público en y para el Distrito de Columbia
4. Lleva el sello/estampilla de:	Lisa Renee Johnson, Notario Público en y para el Distrito de Columbia
<u>Certificado</u>	
5. En:	Washington D.C.
6. El:	Día 7 de mayo de 2010
7. Por:	El Secretario del Distrito de Columbia
8. Bajo el No.:	229806
9. Sello / estampilla:	Distrito de Columbia
10. Firma:	(Firmado) Stephanie D. Scott.

Firma de la traductora

Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

160507

delegado
CUALQUIER FIRMADO EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2010 MAY 27 A 10:17

Albe
JEF. LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

LISA RENEE JOHNSON

2. This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
3. acting in the capacity of _____

LISA RENEE JOHNSON, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE

4. bears the seal/stamp of _____
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

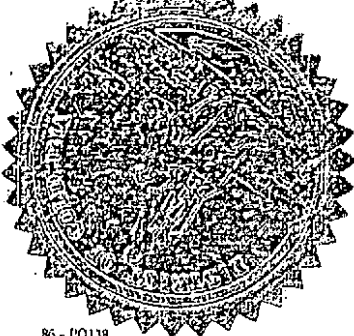
5. at Washington, D.C.

6. the 7 day of MAY 2010

7. by *Secretary of the District of Columbia*

8. No. 229806

9. Seal/Stamp



86 - P0138

10. Signature

Stephanie D. Scott

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

The undersigned, **General Power**

El suscrito, **Poder General**

WYETH LLC

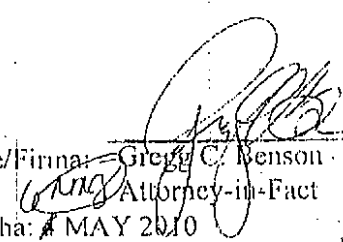
domiciled in

domiciliado en

Five Giralda Farms Madison, NJ 07940 United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconversiones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:  Gregg C. Benson

Date/Fecha: MAY 2010 Attorney-in-Fact

City/Country/Ciudad,País: GROTON, CONNECTICUT USA

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Alexander Agudelo
Angela Correa
Erika Rico
Carlos A. Parra
Gina Arias

Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mariana Franco
Monica Guevara
Alyssa Sabaghy

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Montcalvano

Diagonal 34 N° 5 - 28, Bogotá D.C., Colombia

Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com

5/7 Colombia NE

PA 12012

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date, May 6, 2010

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

GREGG C. BENSON

mayor de edad y domiciliado

signed the foregoing document.

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT USA

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as ATTORNEY-IN-FACT of WYETH LLC

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That WYETH LLC

4. Que

having its principal place of business located in Five Giralda Farms Madison, NJ 07940

con sede principal ubicada en

United States of America

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the General Power and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Power of Attorney executed on November 16, 2009

NOTARY PUBLIC (Signature):
Nancy M. George

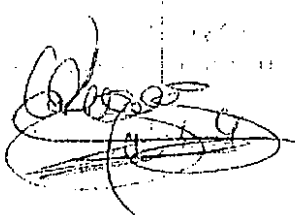
Nancy M. George

NANCY M. GEORGE
Notary Public
My Commission Expires 30 June 2011

10/14/2011

The District of Columbia: SS
subscribed and sworn to before me
this 10 day of May 2010

Lisa Renee Johnson
Notary Public, DC
My commission expires 10/14/2011



TERCERA

(3)

COPIA (FOTOCOPIA) DE LA

ESCRITURA No. 5101

DE FECHA CUATRO

DEL MES

DE JUNIO

DE 2010

TOMADA DE SU ORIGINAL

CONFORME AL ART. 41 DEL DECRETO 2148 DE 1983, QUE SE EXPIDE EN

BOGOTA D.C., A

OCHO

DEL MES DE JUNIO

DE DOS MIL DIEZ (2010), EN

SIETE

(07) FOLIOS UTILES CON DESTINO A: EL INTERESADO

EDUARDO DURAN GOMEZ

NOTARIO TREINTA Y OCHO (38)



4

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 January 2011 (13.01.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/005478 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01)

SHAW, Bonny, Rene [US/US]; 9135 Tunstall Road,
New Kent, VA 23124 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2010/039346

(74) Agents: **JOHNSON, Stephen E.** et al.; Pfizer, Inc.,
Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ
07940 (US).

(22) International Filing Date:
21 June 2010 (21.06.2010)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/219,149 22 June 2009 (22.06.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
WYETH LLC [US/US]; Five Giralda Farms, Madison,
NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SEYER, Jeffery, J.**
[US/US]; 2409 Grey Oak Drive, Richmond, VA 23236
(US). **CONDER, Amy, L.** [US/US]; 4050 Trisha Trail,
Midlothian, VA 23112 (US). **TAYLOR, Angela, P.** [US/
US]; 91 Old York Circle, Clayton, NC 27527 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

[Continued on next page]

(54) Title: SODIUM IBUPROFEN TABLETS AND METHODS OF MANUFACTURING PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS INCLUDING SODIUM IBUPROFEN

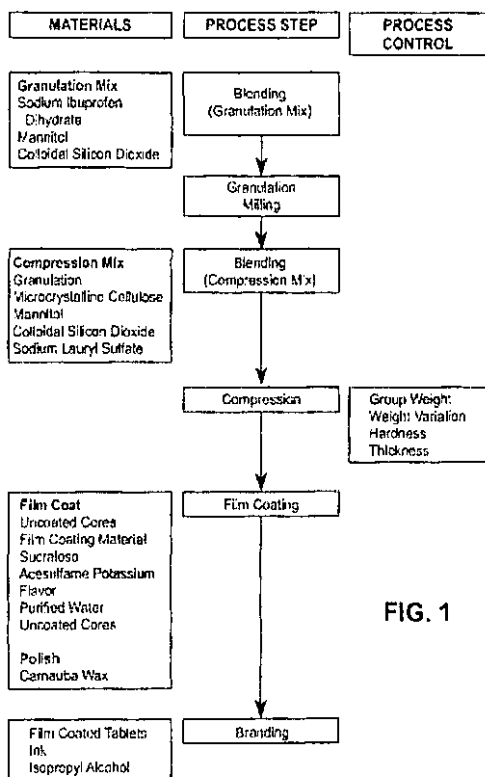


FIG. 1

(57) Abstract: Sodium ibuprofen compositions and methods of manufacturing tablets and caplets comprising sodium ibuprofen are described. The formulation is advantageous because it allows for the formation of tablets having low sodium content and further provides tablets exhibiting improved physical stability, high tablet hardness and high strength, coupled with excellent dissolution and bioavailability characteristics. The formulations and processes are further advantageous because they can be produced in large quantities without an unacceptable number of defective tablets.

WO 2011/005478 A2



EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

**SODIUM IBUPROFEN TABLETS AND
METHODS OF MANUFACTURING
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
INCLUDING SODIUM IBUPROFEN**

5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel sodium ibuprofen cores and coated tablet/caplet compositions having a low sodium content relative to other commercially available sodium ibuprofen dosage forms and methods of manufacturing such sodium ibuprofen cores and corresponding pharmaceutically acceptable compositions. The sodium ibuprofen cores and coated core sodium ibuprofen compositions and formulation are advantageous because it allows for the formation of tablet/caplet cores having a maximum daily sodium content for a patient of less than 140 mg/day, based on the tablet/caplet compositions and further provides sodium ibuprofen tablet/ caplet cores and corresponding coated sodium ibuprofen cores exhibiting improved physical stability, high tablet/caplet hardness and high sodium ibuprofen core strength, coupled and balanced with excellent dissolution and bioavailability characteristics. The pharmaceutically acceptable sodium ibuprofen core and coated core compositions, formulations and processes of manufacturing thereof are further advantageous because they can be commercially manufactured in large quantities without an unacceptable number of defective tablets.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Solid dosage forms of ibuprofen are well known. Although tablet compositions of ibuprofen are commercially available, poor tablet compression, stability and disintegration remain critical formulation issues. While it is generally the case that tablets formed by compression under low compression force also dissolve more rapidly than tablets formed by high compression force, tablets produced under lower pressure often have a high degree of friability. International Patent Publication No. WO 2004/035024 A1 is a typical example of a dosage form of sodium ibuprofen. However, the tablets only possess sufficient, not optimal hardness and contain large total sodium content, which is not advantageous to patients, especially frequent and daily users of such over the counter medicaments. Further, crumbling and breakage of such tablets prior to ingestion may lead to uncertainty as to the dosage of active ingredient per tablet and core defects, including picking and sticking. Furthermore, high friability also causes tablet breakage leading to waste during factory handling.

35

The present invention addresses these and other problems associated with the prior art. The invention provides an improved sodium ibuprofen tablet core having low sodium content relative to commercially available sodium ibuprofen dosage forms and further provides

tablets/caplets having optimal hardness balanced with excellent dissolution, low friability and high stability and which have the added advantage of cost-effective methods of manufacture.

1. SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention advantageously provides a pharmaceutical composition
5 comprising a core containing sodium ibuprofen having low sodium content, based on the composition. The invention provides the pharmaceutical composition in the form of a tablet or caplet further comprising at least one coating, wherein the T_{max} of ibuprofen obtained by a human taking two such cores is about 40 minutes or less. The invention provides the pharmaceutical composition, wherein the core further comprises at least one binder. The
10 invention provides the pharmaceutical composition, wherein the sodium ibuprofen of the core is present in the form of a dihydrate and wherein the sodium ibuprofen dihydrate is present in an amount from 50 to 90% by weight, based on the weight of the core of the pharmaceutical composition. The invention provides the pharmaceutical composition, in the form of a coated tablet or coated caplet, the pH of an aqueous solution of the pharmaceutically acceptable
15 composition ranging from 6.0 to 8.0 in 40mL of carbon dioxide free water at 25°C. The invention also provides the pharmaceutical composition, further comprising one or more additional excipients in an amount from 0.1 to 20% by weight, based on the weight of the core of the pharmaceutical composition and wherein the one or more pharmaceutically acceptable binders and other excipients are present in an amount from 10 to 50% by weight, based on the
20 weight of the core of the pharmaceutical composition. The invention provides the pharmaceutical composition, having a hardness of greater than 30 N and wherein the one or more pharmaceutically acceptable coatings is present in an amount from 0.1 to 10% by weight, based on the weight of the core of the pharmaceutical composition. The invention provides the pharmaceutical composition, having a total daily sodium content for a patient of less than 140
25 mg/day, including about 134 mg/day or less and provides a sodium content of 22.3 mg/dosage unit available daily in six dosages to a patient in need of treatment with sodium ibuprofen. The invention provides a method of manufacturing a pharmaceutical composition containing a sodium ibuprofen core having a low daily sodium content of less than 140 mg/day, wherein the T_{max} of ibuprofen obtained by a human taking two such cores is about 40 minutes or less further
30 comprising the step of compressing the pharmaceutical composition into a core having a hardness greater than 30 N. Pharmaceutically acceptable compositions and methods for preparing sodium ibuprofen cores and corresponding coated tablets and caplets are manufactured having high sodium ibuprofen core strength and hardness, having low sodium content relative to commercially available sodium ibuprofen formulations and further provide
35 sodium ibuprofen tablets that have excellent dissolution profiles and bioactivity. The invention further provides a method of producing sodium ibuprofen compositions. The method comprises combining sodium ibuprofen with suitable excipients. Further, methods of manufacturing tablets

and caplets are provided that are optimized to most efficiently produce the tablets and caplets in large batches.

The accompanying Detailed Description, Examples and Drawings further elaborates the present invention and its advantages.

5

DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

TABLE 1 shows a representative composition of a sodium ibuprofen tablet drug product and the function of the excipients in the formulation.

10 TABLE 2 shows a representative composition of a sodium ibuprofen tablet drug product containing lactose and the function of the excipients in the formulation.

FIG. 1 shows a representative flow chart for the manufacture of 256.25 mg sodium ibuprofen tablets.

TABLE 3 summarizes a representative sodium ibuprofen formulation for manufacturing 256.25 mg coated tablets.

15 TABLE 4 summarizes a representative sodium ibuprofen formulation containing lactose for manufacturing 256.27 mg coated tablets.

TABLE 5 summarizes coating systems for manufacturing coated sodium ibuprofen Tablets and Caplets.

20 TABLE 6 summarizes roller compaction parameters for manufacturing sodium ibuprofen cores.

TABLE 7 summarizes sodium ibuprofen tablet compression data.

TABLE 8 summarizes sodium ibuprofen caplet compression data.

TABLE 9 summarizes hardness data for sodium ibuprofen coated tablets.

TABLE 10 summarizes hardness data for sodium ibuprofen coated tablets.

25 TABLE 11 summarizes In-process sodium ibuprofen tablet statistics.

TABLE 12 summarizes in-process sodium ibuprofen tablet hardness data.

TABLE 13 summarizes in-process sodium ibuprofen caplet hardness data.

TABLE 14 summarizes bulk friability data for a lactose containing sodium ibuprofen batch.

TABLE 15 (a), 3(b) and 3(c) show representative compositions of a sodium ibuprofen tablets. These formulations were used for the biostudy disclosed in Example 4.

5 TABLE 16 summarizes sodium ibuprofen medication study data.

TABLE 17 summarizes IBU Pharmacokinetic parameters

FIGURE 2: shows mean ibuprofen plasma concentration measurements from the Example 4 biostudy over time. Prototypes I – III correspond to formulations I – III (Tables 15(a) – 15(c)) from Example 10 respectively.

10 FIGURE 3 shows mean ibuprofen plasma concentration measurements from the Example 4 biostudy (Semi-Log scale) over time. Prototypes I – III correspond to formulations I – III (Tables 15(a) – 15(c)) from Example 10 respectively.

FIGURE 4 shows mean ibuprofen plasma concentration measurements from the Example 4 biostudy over the first two hours. Prototypes I – III correspond to formulations I – III (Tables 15(a) – 15(c)) from Example 10 respectively.

FIGURE 5 summarizes stability data at 25°C/60% relative humidity (RH) for lots of a composition of sodium ibuprofen.

FIGURE 6 summarizes stability data at 25°C/60% relative humidity (RH) and at 25°C/60% relative humidity (RH) S for lots of a composition of sodium ibuprofen.

20 FIGURE 7 summarizes stability data at 30°C/65% relative humidity (RH) and at 30°C/60% relative humidity (RH) S for lots of a composition of sodium ibuprofen.

FIGURE 8 summarizes dissolution data at 30°C/65% relative humidity (RH) and at 30°C/65% relative humidity (RH) S for a composition of sodium ibuprofen.

FIGURE 9 summarizes dissolution data at 40°C/75% relative humidity (RH) and at 30°C/60% relative humidity (RH) U for lots of a composition of sodium ibuprofen.

FIGURE 10 summarizes dissolution data at 40°C/75% relative humidity (RH) and at 40°C/75% relative humidity (RH) S for lots of a composition of sodium ibuprofen.

FIGURE 11 summarizes dissolution data at 25°C/60% relative humidity (RH) U for lots of a composition of sodium ibuprofen.

FIGURE 12 summarizes dissolution data at 25°C/60% relative humidity (RH) and at 25°C/60% relative humidity (RH) S for lots of a composition of sodium ibuprofen.

FIGURE 13 summarizes dissolution data at 30°C/65% relative humidity (RH) and at 30°C/60% relative humidity (RH) U for lots of a composition of sodium ibuprofen.

5 FIGURE 14 summarizes dissolution data at 30°C/65% relative humidity (RH) and at 30°C/65% relative humidity (RH) S for lots of a composition of sodium ibuprofen.

FIGURE 15 summarizes dissolution data at 40°C/75% relative humidity (RH) and at 30°C/60% relative humidity (RH) U for lots of a composition of sodium ibuprofen.

10 FIGURE 16 summarizes dissolution data at 40°C/75% relative humidity (RH) and at 40°C/75% relative humidity (RH) S for lots of a composition of sodium ibuprofen.

DETAILED DESCRIPTION

The current invention provides sodium ibuprofen cores and corresponding coated tablet and caplets formed by compression. The ingredients and processes set forth herein allow for the manufacture of tablets and caplets with advantageous characteristics including rapid dissolution and excellent tablet strength. As used herein, the word "tablets" is intended to comprise tablets, caplets, capsule shaped tablets, pills or any other synonym thereof. Further, "tablet" refers to a pharmacological composition in the form of a small, essentially solid pellet of any shape. Tablet shapes maybe cylindrical, spherical, rectangular, capsular or irregular.

20 As used herein, the term "about" (or "approximately") means a particular value can have a range acceptable to those of skill in the art given the nature of the value and method by which it is determined.

Tablet strength is commonly measured by the diametrical compression test (also called the Brazilian test). See, e.g., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. 3rd Edition. Vol. 1. Edited by Larry Augsburger and Stephen Hoag. pg 606. When a tablet fractures in a certain manner, the result may be assessed as the tensile strength. More generally, the peak load under which the tablet breaks is referred to as the crushing strength or crushing force. Newtons (N) are the SI units for this measurement, however, Strong Cobb Units (SCU) and Kiloponds (Kp) are sometimes used. Achieving an adequately strong tablet is important to avoid breakage during handling after compression, during film coating and when shipping the packaged product.

The tablets of the present invention also include one or more water soluble excipients. An excipient is any ingredient in the sodium ibuprofen core or coating except the active, and

includes binders, diluents, disintegrants, flavoring agents, coloring agents, glidants, souring agents and sweeteners.

For the purposes of the present application, "binder" refers to one or more ingredients added before or during granulation to form granules and/or promote cohesive compacts during compression. Binders of the present invention include, at least, microcrystalline cellulose (MCC) and Mannitol. MCC is an ingredient that in water, with shear, forms a three-dimensional matrix comprised of millions of insoluble microcrystals that form an extremely stable, thixotropic gel. As a naturally occurring substance, it has proven to be stable, safe and physiologically inert. Microcrystalline cellulose (MCC) is known in the tableting art because of its unique compressibility and carrying capacity. It exhibits excellent properties as an excipient for solid dosage forms. It compacts well under a wide range of compression pressures, has high binding capability, and creates tablets that are extremely hard, stable, yet disintegrate rapidly. Other advantages include low friability, inherent lubricity, and the highest dilution potential of all binders. These properties make MCC particularly valuable as a filler and binder for formulations prepared by roller compaction, direct compression, and wet granulation. Mannitol, and preferably spray dried D-Mannitol with medium particle size, is also an excellent diluent-binder with good compressibility. Silicon Dioxide is also recognized and utilized herein for its binder characteristics. Those of ordinary skill will further appreciate that other binders could be added to formulate the compositions contemplated herein.

The tablet may also contain one or more glidant materials which improve the flow of the powder blend and minimize tablet weight variation. Glidants such as silicone dioxide may be used in the present invention. Those of ordinary skill will further appreciate that other glidants could be added or substituted to formulate the compositions contemplated herein.

Additionally, the tablets of the invention may include lubricants to facilitate ejection of the finished tablet from dies after compression and to prevent tablets from sticking to punch faces and each other. Two such ingredients contemplated herein are MCC and sodium lauryl sulfate. Further, a unique characteristic of sodium ibuprofen as an active ingredient is that it is itself a good lubricant. Those of ordinary skill will further appreciate that other lubricants could be added or substituted to formulate the compositions contemplated herein.

As used herein, the term "disintegrant" refers to one or more substances that encourage disintegration in water (or water containing fluid in vivo) of a pharmaceutical composition comprising the pharmaceutical formulations of the invention. In some embodiments, the disintegrant component comprises microcrystalline cellulose (MCC) plus one or more of crospovidone, alginic acid, sodium alginate, potassium alginate, calcium alginate, an ion exchange resin, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, calcium silicate, a metal

carbonate, sodium bicarbonate, calcium citrate, or calcium phosphate. Those of ordinary skill will further appreciate that other disintegrants could be added or substituted to formulate the compositions contemplated herein.

5 Diluents are herein referred to broadly as inactive ingredients or fillers that are added to tablets and caplets in addition to the active drug. Mannitol and MCC, along with their other characteristics are considered diluents. Those of ordinary skill will further appreciate that other diluents could be added or substituted to formulate the compositions contemplated herein.

10 Additionally, and optionally, other substances commonly used in pharmaceutical formulations can be included such as flavors (e.g., burnt sugar flavor, strawberry aroma, raspberry aroma, cherry flavor, magnasweet 135, key lime flavor, grape flavor, fruit extracts and prosweet), flavor enhancers and sweeteners (e.g., sucralose, aspartame, sodium saccharine, sorbitol, glucose, sucrose), souring agents (e.g. citric acid), dyes or colorants. Those of ordinary skill will further appreciate that other flavoring agents could be added or substituted to formulate the compositions contemplated herein.

15 As used herein, "having low sodium content" refers to pharmaceutically acceptable compositions providing a maximum daily sodium content of less than 140 mg/day. 21 CFR 201.64 "Labeling Requirements for Over-the-Counter Drugs" addresses the topic of sodium content in OTC drug products. A warning must appear if the maximum daily dose includes an amount of sodium above 140 mg daily. The labeling of OTC drug products intended for oral
20 ingestion shall contain the following statement under the heading "Warning" (or "Warnings" if it appears with additional warning statements) if the amount of sodium present in the labeled maximum daily dose of the product is more than 140 milligrams: "Ask a doctor before use if you have [in bold type] [bullet]¹a sodium-restricted diet". One advantage of the invention disclosed herein is that such a warning is not required. It is contemplated that the total 140 mg/day of
25 sodium may be provided broken up into multiple doses. For example, Example 2 discloses a tablet that includes 256.27 mg sodium ibuprofen. This equates to a dosage of 200 mg ibuprofen. With excipients that contain only a small amount of sodium, a single tablet or caplet per Example 2 would provide a sodium content of about 23 mg/dosage unit. Taking this tablet, an individual could take six unit doses and still be below both the maximum daily allowed OTC
30 ibuprofen dose of 1200 mg/day and below the 140 mg/day sodium threshold. It is contemplated that a small amount of additional sodium can be present in the invented compositions, such as sodium lauryl sulfate (SLS) from Example 2, in accordance with the invention. However, the invented compositions still would provide a total sodium content of less than 140 mg/day.

The pharmaceutical industry employs various methods for compounding pharmaceutical agents in tablet formulations. With respect to the preparation of the ingredients, or a subset of the ingredients, for tableting, the preferred method for the compositions of the inventions disclosed herein is roller compaction. While having all the benefits a granulation process can provide such as improving material flow behavior and content uniformity, roller compaction offers unique advantages over wet granulation for moisture, solvent or heat (drying) sensitive compounds. In roller compaction, powder is fed to two counter-rotating rolls which draw the powder between the rolls due to friction and compact the powder. Roller compaction is seemingly a simple process but the fundamental mechanisms are complex due to a number of material properties and machine variables involved such as material flow properties, friction against roll surface, compressibility, compactibility, elastic properties, air permeability, roll surface, roll dimension, roll pressure, roll gap, roll speed, feed method and conditions (gravity or screw, screw design, vacuum or not) and feed pressure. In practice, roller compaction formulation and process development still largely relies on experience, trial-and-error and design of experiment. There is an apparent need to develop roller compaction product process development and scale-up methodology that is based on fundamental understanding but is also applicable to actual practice.

There are generally three controllable parameters in the roller compaction process: roll pressure, roll gap (or, when without gap control, ribbon thickness that can be controlled by feed screw speed), and roll speed. Because the consolidation of a powder blend into ribbons is the result of mechanical stress (normal and shear stresses) within the powder during roller compaction, all the parameters are studied by examining their correlation to the normal (compressive) stress and the shear stress.

Any method of forming a tablet of the invention into a desired shape which preserves the essential features thereof are within the scope of the invention.

Mixing and milling of tablet constituents during the preparation of a tablet composition may be accomplished by any method which causes the composition to become mixed to be essentially homogeneous.

Once tablet compositions are prepared, they may be formed into various shapes. In preferred embodiments, the tablet compositions are pressed into a shape. This process may comprise placing the tablet composition into a form and applying pressure to the composition so as to cause the composition to assume the shape of the surface of the form with which the composition is in contact. Parameters that are adjustable in most commonly used tablet presses can have great effect on the ultimate strength and stability of tablets contemplated by the inventions disclosed herein. These parameters, including tooling shape, pre-compression

strength, compression force, turret speed are adjustable and effect tablet hardness and core defects including picking and sticking of primary particles that make up the core.

One advantage of the formulation of sodium ibuprofen, as compared to other sodium ibuprofen dosage forms, is that formulating with sodium ibuprofen allows for the formation of sodium ibuprofen cores having low sodium content and further provides tablets exhibiting improved physical stability, high core hardness and high core strength, coupled with excellent dissolution and bioavailability characteristics. Another advantage of the invented sodium ibuprofen composition is that ibuprofen preparations currently available on the market contain the active ingredient in the acid form, which is poorly soluble. Yet another advantage of the invented sodium ibuprofen cores and composition provide stable coated tablets/caplets having the necessary stability and dissolution profiles, including for example the required T_{max} . The invented sodium ibuprofen composition having an improved T_{max} in addition to other optimal parameters.

According to one embodiment, a pharmaceutical composition is provided comprising a core, said core comprising sodium ibuprofen, said composition having low sodium content. The expression "tablet core" indicates in the context of the present invention a tablet or caplet without sugar or film coat.

According to one embodiment, the pharmaceutical composition is provided in the form of a tablet or caplet further comprising at least one coating.

According to one embodiment, a pharmaceutical composition is provided comprising a core, said core comprising sodium ibuprofen, said composition having a ratio of sodium ibuprofen to total sodium content of about 11:1. The pharmaceutical composition further comprises a coated core, said core containing sodium ibuprofen, said coated core having a sodium content of less than 23 mg/dosage unit. The pharmaceutical composition is further provided, wherein the T_{max} of ibuprofen obtained by a human taking two such cores is about 40 minutes or less.

According to one embodiment, the pharmaceutical composition is provided, wherein the core further comprises at least one binder.

According to one embodiment, the composition comprises at least one binder. Examples of suitable binders are sugars such as saccharose, glucose, fructose and lactose, hexoses such as mannitol, xylitol, maltitol, sorbitol, hydrolysed or enzymatically split starch such as maltodextrin, cyclodextrins such as P- and γ -cyclodextrin and combinations thereof.

According to one embodiment, the sodium ibuprofen tablets are present in the form of a dihydrate. The expression "sodium ibuprofen hydrate" in the context of the present invention

comprises all hydrates of sodium ibuprofen, including sodium ibuprofen di-hydrate, the sodium salt of racemic ibuprofen, as well as the sodium salts of the enantiomers S (+) -ibuprofen and R (-) -ibuprofen and of mixtures of these enantiomers. Preferably used are S (+) -sodium ibuprofen hydrate and, in particular, racemic sodium ibuprofen hydrate. According to one
5 embodiment, the sodium ibuprofen hydrate is sodium ibuprofen dihydrate.

According to a separate embodiment, other salt forms of ibuprofen can be added to the invented core and corresponding composition. Typical examples include, but are not limited to, calcium ibuprofen, potassium ibuprofen, lysinate ibuprofen, arginate ibuprofen, carbonate salts of ibuprofen, phosphates salts, phosphates, hydrogen phosphates, oxides, hydroxides, citrates,
10 tartrates, acetates or propionates, in particular basic sodium salts, trisodium citrate, disodium tartrate, dipotassium tartrate, magnesium oxide, calcium oxide, magnesium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium carbonate, calcium carbonate, disodium hydrogen phosphate, dipotassium hydrogen phosphate, trisodium phosphate, tripotassium phosphate, tricalcium phosphate, sodium acetate, potassium acetate, sodium propionate etc. , basic amino acids,
15 such as lysine and arginine, and combinations thereof.

According to one embodiment a carbonate free core and corresponding composition is provided having a pH of 6.0 to 8.0. The cores and compositions lead to significantly supersaturated solutions in acidic medium, aiding rapid resorption. In comparison to known ibuprofen medicines, the present invention therefore achieves more rapidly effective blood
20 levels and concentrations at the site of effect, and thereby an accelerated onset of the analgesic effect, as well as a rapider achievement of the maximal blood levels and concentrations at the site of effect. Through numerous in vivo studies it has been verified that the maximal blood level is achieved with conventional ibuprofen formulations only about 1.5 hours after administration. In contrast, maximal blood levels were already achieved after about 35 minutes with the tablets
25 of this invention without disintegrant. The tablets of this invention therefore permit an especially rapid treatment of pains and lessen the danger that the patient takes another tablet as a result of a too slow onset of the analgesic effect.

According to one embodiment, the sodium ibuprofen tablets comprise sodium ibuprofen dihydrate that is present in an amount from 50 to 99.9% by weight, based on the weight of the
30 pharmaceutical composition.

According to one embodiment, the sodium ibuprofen tablets comprise sodium ibuprofen dihydrate that is present in an amount of at least 60 to 90% by weight, based on the weight of the pharmaceutical composition.

According to one embodiment, the sodium ibuprofen tablets further comprise one or more
35 additional excipients or fillers. The pharmaceutical composition is in the form of a coated tablet

10

or coated caplet, the pH of an aqueous solution of the pharmaceutically acceptable composition ranging from 6.0 to 8.0.

According to one embodiment, the sodium ibuprofen tablets further comprise one or more pharmaceutically acceptable excipients that are present in an amount from 10 to 50% by weight, based on the pharmaceutical composition. Preferably water soluble excipients are used. Examples of preferably suitable excipients are sugars such as saccharose, glucose, fructose and lactose, hexoses such as mannitol, xylitol, maltitol, sorbitol, hydrolysed or enzymatically split starch such as maltodextrin, cyclodextrins such as α - and γ - cyclodextrin, non-crosslinked (water soluble) polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohols, polyethylene glycols, polypropylene glycols, alkali metal salts, alkaline earth metal salts and ammonium salts of organic or inorganic acids, in particular sodium, potassium, magnesium and calcium salts such as sodium chloride, potassium chloride, magnesium chloride, sodium sulphate, potassium sulphate, magnesium sulphate, trimagnesium dicitrate, tricalcium dicitrate, calcium lactate, calcium gluconate, calcium hydrogen phosphate and the like. Especially preferred excipients are hexoses such as sorbitol and mannitol, non-crosslinked polyvinylpyrrolidone, maltodextrin and sodium chloride, in particular water soluble, non-crosslinked polyvinylpyrrolidone, which is apparently also suitable to delay the precipitation of the ibuprofen in the stomach.

According to one embodiment the pharmaceutical composition comprises a coated core having at least one coating, comprising a sugar or film coating, in which all customary sugar and film coating materials are in principle suitable as coating materials. The thickness of the coat is not critical; however in general the proportion of the coat, based on the weight of the tablet core, is only about 1 to 10% by weight, including about 3 to 6% by weight. Suitable and exemplary coatings and coating materials are found in the Examples.

According to one embodiment, the sodium ibuprofen tablets/caplets comprise a hardness of greater than 30 N.

According to one embodiment, the sodium ibuprofen tablets/caplets comprise a hardness of greater than 40 N.

According to one embodiment, the sodium ibuprofen tablets/caplets comprise a hardness of greater than 80 N.

According to one embodiment, the sodium ibuprofen tablets/caplets comprise a hardness of greater than 90 N.

The tablets may also be coated with a rapidly dissolving water soluble polymeric film coat. Film coating involves the deposition of a thin, uniform, typically polymeric membrane to

the substrate, usually by a spray technique. Advantages of the film coating process include minimal weight increase of the ultimate dosage form, reduction in processing times, and improved resistance to chipping. Optionally, the coating composition contains a flavoring agent in order to mask the taste and odor of the active ingredient. Further, polishing agents, such as canauba wax may be used as part of the coating process. Those of ordinary skill will further appreciate that other coating materials could be added or substituted to formulate the compositions contemplated herein. Further, methods other than film coating methods are contemplated herein.

EXAMPLES

Example 1

The following is an embodiment of a formulation contemplated by the inventors. A
5 Sodium Ibuprofen Tablet, 200 mg is a round, beige film-coated tablet, printed with black ink, containing 256.25 mg of sodium ibuprofen dihydrate per dosage unit (equivalent to a 200 mg dose of ibuprofen).

Table 1 summarizes the composition of one sodium ibuprofen tablet drug product and the function of the excipients in the formulation.

Table 1: Composition of Sodium Ibuprofen Tablet Drug Product

<u>Ingredient</u>	<u>Grade/Quality Standard</u>	<u>Unit Dose (mg/du)</u>	<u>Function</u>
Sodium Ibuprofen Dihydrate	N/A	256.25	Active Ingredient
Colloidal Silicon Dioxide	NF	5.00	Glidant, Binder
Mannitol	USP	129	Binder, Diluent
Microcrystalline Cellulose	NF	39.6	Binder, Disintegrant, Lubricant, Diluent
Sodium Lauryl Sulfate	NF	0.500	Lubricant, Wetting Agent
Film Coating Material (comprising hypromellose, copovidone and polyethylene glycol)	N/A	15.8	Cosmetic Tablet Film Coat
Acesulfame Potassium	NF	0.0290	Sweetening Agent
Sucralose	NF	0.0900	Sweetening Agent
Flavor (comprising ethyl alcohol and propylene glycol)	N/A	0.229	Flavoring Agent
Carnauba Wax	NF	0.0425	Polishing Agent
Opacode Black Ink	N/A	0.09	Branding
Purified Water	USP	N/A ^a	Coating dispersant
Isopropyl Alcohol	USP	N/A ^a	Ink Solvent
Total:		446	

a. Essentially removed during processing.

Example 2

Another composition of a coated 200 mg dose of Sodium Ibuprofen Caplet containing lactose and the function of the excipients in the formulation is summarized in Table 2. A
15 Sodium Ibuprofen Tablet, 200 mg is a round, beige film-coated tablet, printed with black ink,

containing 256.27 mg of sodium ibuprofen dihydrate per dosage unit (equivalent to a 200 mg dose of ibuprofen).

Table 2: Composition of Sodium Ibuprofen Tablet Drug Product

<u>Ingredient</u>	<u>Grade/Quality Standard</u>	<u>Unit Dose (mg/du)</u>	<u>Function</u>
Sodium Ibuprofen Dihydrate	N/A	256.27	Active Ingredient
Colloidal Silicon Dioxide	NF	3.63	Glidant, Binder
Mannitol	USP	66.1	Binder, Diluent
Fast Flo Lactose	NF	85.0	Binder, Diluent
Sodium Lauryl Sulfate	NF	2.00	Lubricant, Wetting Agent
Stearic Acid		2.00	Lubricant
Film Coating Material (comprising hypromellose, talc and polyethylene glycol)	N/A	14.6	Cosmetic Tablet Film Coat
Acesulfame Potassium	NF	0.029	Sweetening Agent
Sucralose	NF	0.090	Sweetening Agent
Flavor	N/A	0.229	Flavoring Agent
Carnauba Wax	NF	0.0425	Polishing Agent
Purified Water	USP	N/A ^a	Coating dispersant
Total:		430	

a. Essentially removed during processing

Example 3

Following Example 1 is an embodiment of a larger scale batch formulation contemplated by the inventors. A batch of Sodium Ibuprofen Tablets was manufactured with a representative batch size of approximately 1.5 million tablets.

The manufacturing process for Sodium Ibuprofen is comprised of seven unit operations: weigh out, blending, roller compaction/milling, blending, compression, coating/polishing, and printing. The components of each unit operation are weighed out separately in the pharmacy.

Each sodium ibuprofen pre-blend was prepared by blending and layering screened sodium ibuprofen dihydrate, mannitol, and colloidal silicon dioxide into a bin. The contents of the bin were blended until uniform. The blend was then roller compacted and milled into granules using a roller compactor equipped with an integrated mill. After the roller compaction step, microcrystalline cellulose, mannitol, colloidal silicon dioxide, and sodium lauryl sulfate were screened and added to the bin to form the compression blend. The contents of the bin were blended until uniform. The compression blend was compressed into tablets on a rotary tablet press. At set up the following in-process testing was performed: average weight (421 to 439 mg, target 430 mg) and average hardness. In-process testing (average weight and average hardness) was performed throughout the compression stage to ensure the quality of

12

the tablet cores being produced. After compression, the cores were coated with a sweetened film coat and a carnauba wax polish was applied in the film coating machine.

Table 3: Representative Batch Formula for Sodium Ibuprofen Tablet (200 mg IBU)

Ingredient	kg/ batch	kg/ bin ^a
Granulation		
Sodium Ibuprofen Dihydrate	400.00	200.00 ^b
Mannitol	31.20	15.6 ^c
Colloidal Silicon Dioxide	4.68	2.34 ^d
Mannitol	72.0	36.0 ^e
Compression Mix		
Sodium Ibuprofen Granulation	507.89	253.95
Mannitol	97.56	48.78
Microcrystalline Cellulose	61.86	30.93
Colloidal Silicon Dioxide	3.12	1.56
Sodium Lauryl Sulfate	0.78	0.39
Film Coating ^g		
Ingredient	kg/ batch ^h	
Film Coating Material (comprising hypromellose, copovidone and polyethylene glycol)	27.04	
Acesulfame Potassium	0.050	
Flavor (comprising ethyl alcohol and propylene glycol)	0.393	
Purified Water	110.6 ⁱ	
Sucralose	0.155	
Polishing		
Ingredient	kg/ batch	Kg/ bin ^a
Carnauba Wax	0.060	0.030
Branding		
Ingredient	kg/ batch	
Ink	3.00 ^j	
Isopropyl Alcohol	3.00 ^{ij, k}	

- a. Two bins of material consist of one batch.
- b. Sodium Ibuprofen Dihydrate should be divided into 50.0 kg aliquots (four portions)
- c. Mannitol should be divided into three aliquots of 5.20 kg for use in Mannitol/ Colloidal Silicon Dioxide mixes.
- d. Colloidal Silicon Dioxide should be divided into three aliquots of 0.78 kg for use in Mannitol/Colloidal Silicon Dioxide mixes.
- e. Mannitol should be divided into three aliquots of 12.0 kg.
- f. If the yield of Granulation (% Theoretical Yield) is out of the specified range (97.0 - 102.0%), the compression mix components will be calculated based on the actual yield.
- g. Excess coating suspension is prepared to allow for priming of lines; coating suspension is 20% solids.
- h. One tank of film coating solution is prepared to coat the batch (2 bins).
- i. Does not appear in the final dosage form, essentially removed during processing.
- j. Excess ink and alcohol is dispensed for set-up. Amounts include overages that may not be used during processing.
- k. Alcohol will be used to thin the ink, as needed.

Example 4

Following Example 3 is an embodiment of a larger scale batch formulation contemplated by the inventors. A batch of coated Sodium Ibuprofen Tablets containing lactose was manufactured with a representative batch size of approximately 1 million tablets.

Table 4: Representative Batch Formula for Sodium Ibuprofen Tablet (200 mg IBU)

<u>Ingredient</u>	<u>kg/ batch</u>
Granulation	
Sodium Ibuprofen Dihydrate	174.0
Mannitol	44.9
Colloidal Silicon Dioxide	1.1
Compression Mix	
Sodium Ibuprofen Granulation	220.0
Lactose	57.7
Colloidal Silicon Dioxide	1.4
Sodium Lauryl Sulfate	1.4
Stearic Acid	1.4
Film Coating	
<u>Ingredient</u>	<u>g/batch</u>
Cores	12,000
Film Coating Material (comprising hypromellose, talc and polyethylene glycol)	598.1
Acesulfame Potassium	1.19
Flavor	9.38
Purified Water ¹	3,481.9
Sucralose	3.69

13

Polishing	
Carnauba Wax	1.258

l. Does not appear in the final dosage form, essentially removed during processing

EXAMPLE 5

Other examples of coated sodium ibuprofen cores for tablet and caplet products were
5 manufactured with the following coating systems summarized in Table 5.

Table 5. Coating Systems for Sodium Ibuprofen Tablet/Caplet Cores
Used During Process Development

Coating System	Qualitative List of Ingredients
C1	Hypromellose 6cP Hypromellose 3cP Titanium Dioxide Talc Polyethylene Glycol 8000 Polyethylene Glycol 400 Iron Oxides
C2	Hypromellose Hydroxypropyl Cellulose Glycerine Titanium Dioxide Iron Oxides
C3	Hypromellose Copovidone Polyethylene Glycol Medium Chain Triglycerides Titanium Dioxide Iron Oxides
C4	Hypromellose Copovidone Polyethylene Glycol Medium Chain Triglycerides Titanium Dioxide Iron Oxides

Example 6

Description of Manufacturing Process And Process Controls

A flow chart of the manufacture of Sodium Ibuprofen Tablets, 200 mg is presented in Figure 1.

5 Example 7

The following manufacturing procedure describes the steps in the manufacturing process for Sodium Ibuprofen Tablets, 200 mg.

Manufacturing Process

10 The following manufacturing procedure describes the steps in the manufacturing process for the drug product Sodium Ibuprofen tablets, 200 mg.

Weight Out

The indicated quantities of each component were weighed and placed into separate, appropriately labeled containers.

15 Blending (Sodium ibuprofen Pre-Blend)

Blending of the granulation mix was performed in a bin blender. One batch consists of ten bins. The following procedure was used to charge each of the bins:

- 1) Prepared mixes of mannitol and colloidal silicon dioxide.
- 2) Screened all ingredients through a #20 mesh screen into suitable containers, keeping all
20 ingredients separate.
- 3) Placed materials in the bin by alternating sodium ibuprofen dihydrate, mannitol, and mannitol/colloidal silicon dioxide mix aliquots until all material was in the bin.

25 Blended materials for 3 to 15 minutes at 17 rpm ± 1 rpm. Repeat blending steps for each of the ten bins.

Roller Compaction/Milling

The pre-blend was fed into the roller compactor directly from the bin used in blending. Maintain the roller compaction parameters listed in Table 6 to produce acceptable ribbons.

Table 6: Roller Compaction Parameters

Parameter	Range
Press Force (kN/cm)	2.0 – 6.0
Roll Gap (mm)	2.0 – 4.5

30

Following roller compaction, processed the ribbons through an integral, oscillating mill equipped with a 1.5 mm screen. Collected the milled material in suitable containers.

Blending (Compression Mix)

Blending of the compression mix is performed in a bin blender for each of the bin equivalences of granulation. The following procedure is used to charge each of the bins:

- 1) Using an appropriate container, the colloidal silicon dioxide was combined with microcrystalline cellulose.
- 2) Screened the colloidal silicon dioxide/microcrystalline cellulose mix, sodium lauryl sulfate, and mannitol through a #20 mesh screen.
- 3) To the sodium ibuprofen granulation in the bin was added the screened colloidal silicon dioxide/microcrystalline cellulose mix, sodium lauryl sulfate, and mannitol.

Blended materials for 9 to 18 minutes at 17 rpm $\pm$ 1 rpm.

This procedure was repeated for each of the ten bins constituting one batch.

Compression

Using a rotary tablet press equipped with round or capsule-shaped tooling, compressed the compression mix as the caplet core. Average weight was measured to ensure content uniformity. Deviations from the target weight were corrected by adjusting the fill depth. Average hardness was measured to ensure performance and robustness of the core. Collected tablets in suitable storage containers after passing through a de-duster and metal detector. Exemplary compression parameters for coated sodium ibuprofen tablets and caplets are summarized in Tables 7 and 8. It is contemplated that a broader range of such compression parameters are usefully employed in accordance with the invention.

Table 7. Sodium Ibuprofen Tablet Compression Data

	Target (triple tip)	Target (single tip)	Preferred range (triple tip)	Preferred range (single tip)
Pre Compression (kN)	4.2-4.9	1.5	2.0-6.3	1.0-1.9
Main Compression (kN)	40	14	26-48	12-20
Turret Speed (rpm)	20	20	10-20	10-30

Table 8. Sodium Ibuprofen Caplet Compression Data

	Target (single tip)	Preferred range (single tip)
Pre Compression (kN)	1.5	1.1-1.8
Main Compression (kN)	17	10-21
Turret Speed (rpm)	20	10-20

Compression Forces and Hardness Data for Representative Sodium Ibuprofen Tablets and Caplets is summarized in Tables 9-13.

5

Table 9. In-Process Weight, Thickness, Hardness –
Batch from Example 2

Time Point	Actual Time (hh:mm)	Averages of 10 Tablet Cores		
		Weight, g	Hardness, N ^a	Thickness, mm ^a
1	16:01	0.4117	29.4	5.5499
2	16:05	0.4046	35.0	5.49148
3	16:23	0.4174	43.4	5.6007
4	16:25	0.4142	32.9	5.58038
5	16:40	0.4182	44.8	5.59308
6	16:42	0.415	30.1	5.57784
7	16:59	0.415	51.1	5.59054
8	17:01	0.4133	42.7	5.56006
Mean		0.4144	38.7	5.5680
SD		0.0022	7.9	0.0353
%RSD		0.5	20.4	0.6

a. Hardness was converted from scu to N and thickness was converted from in to mm.

15

Table 10. In-Process Weight, Thickness, Hardness –
Batch from Example 2

Time Point	Actual Time (hh:mm)	Averages of 10 Tablet Cores		
		Weight, g	Hardness, N ^a	Thickness, mm ^a
1	14:46	0.4121	37.1	6.02463
2	14:43	0.4129	32.9	6.03809
3	15:00	0.4146	37.8	5.97408
4	15:04	0.4182	35.0	5.99796
5	15:16	0.4128	38.5	5.95554
6	15:19	0.4151	37.8	5.97484
7	15:31	0.4127	46.2	5.94716
8	15:34	0.4169	35.0	6.00380
Mean		0.4137	37.6	5.5661
SD		0.0042	4.0	0.0173
%RSD		1.0	10.6	0.3

a. Hardness was converted from scu to N and thickness was converted from in to mm.

Table 11. In-Process Tablet Statistics for Tablet Cores from Examples 15a-c

Batch	Example 15a ^a			Example 15b ^a			Example 15c ^a		
	Weight (g)	Hardness (N)	Thickness (mm)	Weight (g)	Hardness (N)	Thickness (mm)	Weight (g)	Hardness (N)	Thickness (mm)
Min	4.44	90.4	5.93	4.44	89.9	5.94	4.44	84.1	5.95
Max	4.57	112.8	6.04	4.53	105.8	6.02	4.54	97.4	6.00
Mean	4.49	101.7	5.98	4.48	96.6	5.97	4.47	90.6	5.98
St Dev	0.04	5.3	0.03	0.03	5.6	0.03	0.03	3.7	0.02
%RSD	0.86	5.2	0.55	0.71	5.8	0.50	0.64	4.0	0.27

a. Hardness was converted from scu to N and thickness was converted from in to mm

Table 12. Mean Statistics for In-Process Average Hardness for Tablet Core Lots from Example 3

Average 80 to 200 N for 10 Tablet Core Lots			
Tablet Type (Statistic)	Lot 1	Lot 2	Lot 3
Minimum	93	96	99
Maximum	108	106	108
Mean	100	102	103
%RSD	3.58	2.26	1.99

Table 13. Mean Statistics for In-process Average Hardness for Caplet Lots from Example 3

Average 90 to 200 N for 10 Caplet Core Lots			
Caplet Type (Statistic)	Lot 1	Lot 2	Lot 3
Minimum	108	109	108
Maximum	118	120	121
Mean	114	114	114
%RSD	1.89	1.78	2.13

Suspension Preparation

- 5
- 1) Added colored film coating material to water and mixed for at least 30 minutes.

2) Added the sweeteners and one or more flavor agents to the suspension and continue mixing for at least 15 minutes.

Film Coating

- 1) Transferred a quantity of caplet or tablet cores to an appropriately sized coating pan.
Using the coating system prepared, applied the calculated amount of suspension to the caplet or tablet bed.
- 10
- Upon completion of the coating suspension application, applied carnauba wax screened through a mesh screen to the caplet or tablet bed.

2) Tumbled caplets or tablet to distribute carnauba wax

3) Discharged the caplets or tablet from the coater into appropriate containers.

Printing

- 15
- Print caplets or tablet on one side with black ink, diluted as needed with isopropyl alcohol, at a speed that produces acceptable print quality, using an offset printer.

Packaging

Tablets or caplets were packaged by conventional techniques.

20

Example 8

Friability Data for Sodium Ibuprofen coated tablets from Example 1.
Stability and Dissolution Studies of the Sodium Ibuprofen compositions are summarized in
25 Figures 5-12.

16

Example 9

Friability Data are summarized for a coated Sodium Ibuprofen Coated Compositions from Example 15(a) are summarized in Table 14. Exemplary Bulk friability Data for a Sodium Ibuprofen Batch Containing Lactose is 0.47%. Friability was tested after specified revolutions according to USP <1216> tablet friability testing.

Table 14. Friability and Disintegration Data from Example 15(a)

Friability and Disintegration 3 Formulation Lots from 15(a)

Sample	Friability after 100 revs	Friability after 500 revs	Disintegration time (min)
1R	0.13%	0.54%	4.42
1L	0.11%	0.55%	4.73
2R	0.13%	0.50%	4.31
2L	0.11%	0.57%	4.97
3R	0.13%	0.58%	4.28
3L	0.08%	0.50%	4.84
4R	0.02%	0.53%	4.23
5R	0.11%	0.63%	3.68
6R	0.11%	0.49%	4.78
6L	0.13%	0.51%	5.11
7R	0.10%	0.53%	5.04
7L	0.06%	0.55%	5.48
8R	0.14%	0.58%	4.91
8L	0.22%	0.52%	5.16
9R	0.18%	0.27%	4.94
9L	0.16%	0.59%	NA
10R	0.16%	0.60%	4.76
10L	0.19%	0.57%	NA
11R	0.13%	0.49%	4.70
11L	0.12%	0.52%	NA
12R	0.14%	0.52%	5.07
12L	0.16%	0.54%	NA

Example 10

A Pilot Study to Compare the Absorption of Sodium Ibuprofen Prototype Tablets

This pilot study evaluated the absorption profile of three different sodium ibuprofen prototype tablets compared to a currently marketed ibuprofen product (hereinafter "reference standard").

The objective of this study was to compare the rate and extent (up to 6 hours) of ibuprofen absorption from sodium ibuprofen prototype tablets to the reference standard.

Overall Study Design and Plan Description

5 This was a single-dose, randomized, open-label, in-patient, four-way crossover study. Sixteen healthy male and female subjects (approximately equal numbers of each gender) were planned to be enrolled to ensure that at least 12 subjects completed the study. The subjects were randomly assigned to 1 of 4 dosing sequences and received a 400 mg dose of each ibuprofen formulation following an overnight fast in each of the study periods. Dosing for each study period was separated by at least 48 hours. Eighteen blood samples (3 mL each) were
10 collected into sodium heparin tubes from each subject for the analysis of racemic ibuprofen over 6 hours during each of the four study periods. A total of approximately 216 mL of blood was drawn from each subject during the study (excluding approximately 30 mL of blood required for safety and pregnancy evaluations). Subjects were housed on-site for the duration of the study.

Identity of Investigational Product

15 Tables 15(a) through 15(c) set forth prototypes I – III used for the biostudy.

Table 15(a): Formulation I

This prototype was manufactured into round, brown tablets. The uncoated weight of the core was 450 mg.

Roller Compaction	
Component Name	mg/tab
Sodium ibuprofen	256.25
Silicon Dioxide Colloidal	1.63
Mannitol	66.12
Compression Mix	
Component Name	mg/tab
Stearic Acid	2.0
Microcrystalline Cellulose	60.0
Silicon Dioxide Colloidal	2.0
Sodium Lauryl Sulfate	2.0
Mannitol	60.0
Coating	
Component Name	mg/tab
Film Coating Material (comprising hypromellose, polyethylene glycol and coloring agents)	15.75
Purified Water USP	N/A
Carnauba Wax #1	0.0425
Acesulfame Potassium	0.029

A

Sucralose Micronized Powder	0.090
Flavoring Agent (comprising ethyl alcohol, natural and artificial flavors and propylene glycol)	0.229

Table 15(b): Formulation II

- 5 This prototype was manufactured into round, brown tablets. The uncoated weight of the core was 450 mg.

Roller Compaction	
Component Name	mg/tab
Sodium ibuprofen	256.25
Silicon Dioxide Colloidal	1.63
Mannitol	66.12
Compression Mix	
Component Name	mg/tab
Stearic Acid	2.0
Microcrystalline Cellulose	30.0
Silicon Dioxide Colloidal	2.0
Sodium Lauryl Sulfate	2.0
Mannitol	90.0
Coating	
Component Name	mg/tab
Film Coating Material (comprising hypromellose, polyethylene glycol and coloring agents)	15.75
Purified Water USP	N/A
Carnauba Wax #1	0.0425
Acesulfame Potassium	0.029
Sucralose Micronized Powder	0.090
Flavoring Agent (comprising ethyl alcohol, natural and artificial flavors and propylene glycol)	0.229

18

Table 15(c): Formulation III

5 Formulation III was manufactured into round brown tablets. Uncoated weight of the tablets was 450 mg.

Roller Compaction	
Component Name	mg/du
Sodium ibuprofen	256.25
Silicon Dioxide Colloidal	1.63
Mannitol	59.64
Crospovidone	6.48
Compression Mix	
Component Name	mg/du
Stearic Acid	2.0
Microcrystalline Cellulose	58.74
Silicon Dioxide Colloidal	2.0
Sodium Lauryl Sulfate	2.0
Mannitol	58.74
Crospovidone	2.52
Coating	
Component Name	mg/du
Film Coating Material (comprising hypromellose, polyethylene glycol and coloring agents)	15.75
Purified Water USP	N/A
Carnauba Wax #1	0.0425
Acesulfame Potassium	0.029
Sucralose Micronized Powder	0.090
Flavoring Agent (comprising ethyl alcohol, natural and artificial flavors and propylene glycol)	0.229

- **Treatment A:** 2 x sodium ibuprofen 256 mg prototype tablets formulation I (equivalent to 400 mg ibuprofen) at 0 hours;
- 10 • **Treatment B:** 2 x sodium ibuprofen 256 mg prototype tablets formulation II (equivalent to 400 mg ibuprofen) at 0 hours;
- **Treatment C:** 2 x sodium ibuprofen 256 mg prototype tablets formulation III (equivalent to 400 mg ibuprofen) at 0 hours;
- 15 • **Treatment D, reference:** 2 x reference standard 200 mg (total dose = 400 mg) at 0 hours.

All treatments were administered under fasting conditions.

Treatments Administered

Table 16: Study Medication

Drug	Per Unit	Per Dose
Sodium ibuprofen prototype tablet formulation I	Sodium ibuprofen 256 mg (equivalent to ibuprofen 200 mg)	2 tablets orally
Sodium ibuprofen prototype tablet formulation II	Sodium ibuprofen 256 mg (equivalent to ibuprofen 200 mg)	2 tablets orally
Sodium ibuprofen prototype tablet formulation III	Sodium ibuprofen 256 mg (equivalent to ibuprofen 200 mg)	2 tablets orally
Reference Standard	Solubilized ibuprofen 200 mg	2 liquid capsules orally

Bioanalytical Methodology

Plasma samples were analyzed for racemic IBU using a validated method of high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry/mass spectrometry (HPLC MS/MS) detection.

The following PK parameters were derived: AUCL, C_{max}, Ln AUCL, Ln C_{max}, T_{max}, T_{mec} (time to reach a plasma concentration of 6.4mcg/mL), T₂₀ (time to reach a plasma concentration of 20mcg/mL) and T_{lag} (time delay between drug administration and the onset of absorption).

Pharmacokinetic Comparisons

The following pairs of comparisons were evaluated:

- Sodium ibuprofen prototype tablet formulation I (Treatment A) vs. Reference Standard (Treatment D)
- Sodium ibuprofen prototype tablet formulation II (Treatment B) vs. Reference Standard (Treatment D)
- Sodium ibuprofen prototype tablet formulation III (Treatment C) vs. Reference Standard (Treatment D)

Statistical Analysis

AUCL and C_{max} data, both log transformed and untransformed, were analyzed for differences between treatments using an analysis of variance (ANOVA) with effects for gender, subject (gender), period, treatment, and treatment-by-gender interaction. The treatment-by-gender interaction was to be retained in the final model if it was significant (at 0.10 level). The

19

gender effect was tested using subject (gender) as the error term, and using sequential (type 1) sums of squares.

A total of 17 subjects (8 (47%) males and 9 (53%) females), 23-44 years of age, participated in the trial. The average age, and body mass index of the population were 30.6 years (range 23-44 years) and 24.3 kg/m² (range 20.0 – 28.0 kg/m²). Eleven (64.7%) of the subjects were White, followed by 3 (17.7%) Black, 2 (11.8%) Asian, and 1 (4.9%) classified as 'Other' race. Eight (47.1%) subjects were of Hispanic ethnicity.

PHARMACOKINETIC RESULTS

Individual subject concentration data at each sampling time, as well as the summary statistics for the ibuprofen plasma concentration at each sampling time are graphed below. The mean plasma concentration curves are illustrated in Figure 2 (linear scale) and Figure 3 (semi-log scale) below. The mean plasma concentration curves (linear scale) up to 2 hours after dosing are shown in Figure 4.

Pharmacokinetic Data

The key results are summarized in Table 17, below. Each of the three prototypes was bioequivalent to the Reference Standard with respect to both extent (AUCL) up to 6 hours, and rate (C_{max}) of ibuprofen absorption, with the confidence limits for each ratio of the test vs reference formulation contained well within the pre-defined range (75.0-133.3%), as well as the conventional range (80-125%) for bioequivalence. All three formulations were rapidly absorbed (Figure 4), and reached their respective peak concentrations (T_{max}) within 40 minutes on average, somewhat faster relative to The Reference Standard, which showed a mean T_{max} of ~52 minutes. The three prototypes reached T_{mec} (time to a plasma concentration of 6.4 mcg/mL) within 12 minutes of dosing and T_{20} (time to a plasma concentration of 20mcg/mL) within 18.2 minutes of dosing, faster than the respective times for the Reference Standard of approximately 22 minutes and 29 minutes.

Overall, prototype II formulation exhibited the fastest PK profile with shortest times to relevant plasma concentration thresholds (T_{max} , T_{mec} and T_{20}) and the highest C_{max} ; however, the PK profiles of the other two prototypes were also promising, and were similar to that of prototype II.

The key results are summarized in Table 17 below.

Table 17: Summary of Results – IBU Pharmacokinetic Parameters (Mean, Standard Deviation, and 90% Confidence Intervals)

Treatment	AUCL (mcg.h/mL)	C _{max} (mcg/mL)	T _{max} (min)	T _{mec} (min)	T ₂₀ (min)
A: IBU prototype I	125.80(21.5	47.41(8.6)	38.75(10.8	11.36(4.3)	17.74(6.4)
B: IBU prototype II	)	49.58(7.8)	)	10.77(4.4)	16.31(5.0)
C: IBU prototype III	123.98(20.0	47.06(9.0)	32.76 (6.1)	11.72(5.3)	18.16(7.6)
D: Ref. Standard	)	47.61(8.9)	36.70(12.3	22.18(8.5)	28.94(12.6
	123.44(16.5		)		)
	)		52.36		
	121.52(18.8		(16.7)		
	)				
A/D Ratio^ (%)	103.26	99.73			
90% CI^	100.7-105.9	93.0-106.9			
B/D Ratio^ (%)	101.93	104.62			
90% CI^	99.4-104.6	97.6-112.2			
C/D Ratio^ (%)	101.87	98.74			
90% CI^	99.3-104.5	92.1-105.8			

^Based on fitted log-transformed parameters.
Note: Each formulation contained a molar equivalent of 400mg of ibuprofen.

Overall Pharmacokinetic Conclusions

5 All three prototypes were bioequivalent to the Reference Standard with respect to both extent (AUC) up to 6 hours, and rate (C_{max}) of ibuprofen absorption. Confidence limits for each ratio of the test vs. reference formulation were contained well within the established range (80-125%) for bioequivalence. All three prototype formulations were rapidly absorbed on average, with T_{max} values within 40 minutes post-dose.

10 DISCUSSION AND OVERALL CONCLUSIONS

This pilot study compared the rate and extent of ibuprofen absorption from three prototype sodium ibuprofen formulations to the reference standard. All three prototypes were determined to be bioequivalent to the reference standard with respect to AUCL and C_{max}, and all three prototypes were rapidly absorbed, with times to peak plasma concentration (T_{max}) within 15 40 minutes of dosing. Further, times to peak plasma concentration (T_{max}), times to minimum effective plasma concentration (T_{mec}), and times to plasma concentration of 20 mcg/mL (T₂₀) were faster for the three sodium ibuprofen prototypes compared to the reference standard.

These data are consistent with an earlier PK study comparing the absorption profile of another sodium ibuprofen product to reference standard, ibuprofen lysinate and conventional 20 ibuprofen, which demonstrated that sodium ibuprofen was bioequivalent to the reference



standard and ibuprofen lysinate for C_{max} and AUC with a slightly faster T_{max} . In addition, this study found that sodium ibuprofen was bioequivalent to conventional ibuprofen for AUC, but was absorbed faster (higher C_{max} and faster T_{max}). Since this other formulation of sodium ibuprofen also provided faster onset of analgesia than standard ibuprofen tablets, these data
5 suggest that the sodium ibuprofen tablets tested in the present study may provide an onset of analgesia faster than standard ibuprofen tablets, and at least as fast as the reference standard.

The three sodium ibuprofen prototype formulations and the reference standard evaluated in this pilot study were all well tolerated.

10 The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein. Indeed, various modifications of the invention in addition to those described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description and the accompanying figures. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

15 It is further to be understood that all values are approximate, and are provided for description.

CLAIMS:

- 5 1. A pharmaceutical composition comprising a core, said core comprising sodium ibuprofen, said composition having low sodium content.
2. The pharmaceutical composition according to claim 1, in the form of a tablet or caplet further comprising at least one coating.
3. A pharmaceutical composition comprising a core, said core comprising sodium
10 ibuprofen, said composition having a ratio of sodium ibuprofen to total sodium content of about 11:1.
4. A pharmaceutical composition comprising a coated core, said core containing sodium ibuprofen, said coated core having a sodium content of less than 23 mg/dosage unit.
5. The pharmaceutical composition according to any one of claims 2-4, wherein the T_{max} of ibuprofen obtained by a human taking two such cores is about 40 minutes or less.
- 15 6. The pharmaceutical composition according to any one of claims 2-4, wherein the core further comprises at least one binder.
7. The pharmaceutical composition according to any one of claims 2-4, wherein the core further comprises at least two binders.
8. The pharmaceutical composition according to any one of claims 2-4, wherein the sodium
20 ibuprofen of the tablet core is present in the form of a di-hydrate.
9. The pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the sodium ibuprofen di-hydrate is present in an amount from 50 to 90% by weight, based on the weight of the core of the pharmaceutical composition.
10. The pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the sodium ibuprofen di-
25 hydrate is present in an amount from 60 to 80% by weight, based on the weight of the core of the pharmaceutical composition.
11. The pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the sodium ibuprofen hydrate is present in an amount from 60 to 70% by weight, based on the weight of the core of the pharmaceutical composition.

al

12. The pharmaceutical composition according to any one of claims 2-4, further comprising one or more additional excipients in an amount from 0.1 to 20% by weight, based on the weight of the core of the pharmaceutical composition.

5 13. The pharmaceutical composition according to any one of claims 2-4, wherein the one or more pharmaceutically acceptable binders and other excipients are present in an amount from 10 to 50% by weight, based on the weight of the core of the pharmaceutical composition.

14. The pharmaceutical composition according to any one of claims 2-4, having a hardness of greater than 30 N.

10 15. The pharmaceutical composition according to any one of claims 2-4, having a hardness of greater than 40 N.

16. The pharmaceutical composition according to any one of claims 2-4, having a hardness of greater than 80 N.

15 17. The pharmaceutical composition according to any one of claims 2-4, wherein the one or more pharmaceutically acceptable coatings is present in an amount from 0.1 to 10% by weight, based on the weight of the core of the pharmaceutical composition.

18. A method of manufacturing a pharmaceutical composition comprising a core of sodium ibuprofen providing a low daily sodium content comprising the step of compressing the pharmaceutical composition into a core having a hardness greater than 30 N.

20 19. A method of manufacturing a pharmaceutical composition comprising a core containing sodium ibuprofen comprising the step of compressing the sodium ibuprofen and one or more excipients into a core and coating said core, said coated core having a hardness greater than 30 N., said coated core having a sodium content of less than 23 mg/dosage unit.

25 20. A method of manufacturing a pharmaceutical composition comprising a core, said core comprising sodium ibuprofen, said composition having a ratio of sodium ibuprofen to total sodium content of about 11:1.

21. The method according to claim 20, said composition provides a maximum daily sodium content of less than 140 mg/day.

30 22. The method according to claim 20, wherein the $T_{\max}$ of ibuprofen obtained by a human taking two such cores is about 40 minutes or less.

23. The method according to claims 20 or 22, the core further comprising at least one binder and at least one coating and the pharmaceutical composition in the form of a tablet or caplet.
24. The method according to claims 22 or 22, the core further comprising at least one
5 binder.
25. The method according to claims 20 or 22, wherein the sodium ibuprofen of the core is present in the form of a di-hydrate.
26. The method according to claim 25, wherein the sodium ibuprofen di-hydrate is present in
10 an amount from 50 to 90% by weight, based on the weight of the core of the pharmaceutical composition.
27. The method according to claim 25, wherein the sodium ibuprofen di-hydrate is present in an amount of at least 60 to 90% by weight, based on the weight of the core of the pharmaceutical composition.
28. The method according to claim 25, wherein the sodium ibuprofen di-hydrate is present in
15 an amount from 60 to 80% by weight, based on the weight of the core of the pharmaceutical composition.
29. The method according to claims 22 or 24, the compressed composition having a hardness greater than 40 N.
30. The method according to claims 22 or 24, the compressed composition having a
20 hardness greater than 80 N.
31. The method according to claims 22 or 24, wherein the amount of pharmaceutically acceptable one or more binders and other excipients is present in an amount from 10 to 50% by weight, based on the core of the pharmaceutical composition.
32. The method according to claims 22 or 24, wherein the one or more pharmaceutically
25 acceptable coatings is present in an amount from 0.1 to 10% by weight, based on the weight of the core of the pharmaceutical composition.
33. A pharmaceutical composition comprising a sodium ibuprofen core wherein the T_{max} of ibuprofen obtained by a human taking an equivalent amount of 400 mg of ibuprofen is about 40 minutes or less.

22

WO 2011/005478

PCT/US2010/039346

34. A pharmaceutical composition according to claim 33 having a hardness of greater than 40 N.

5

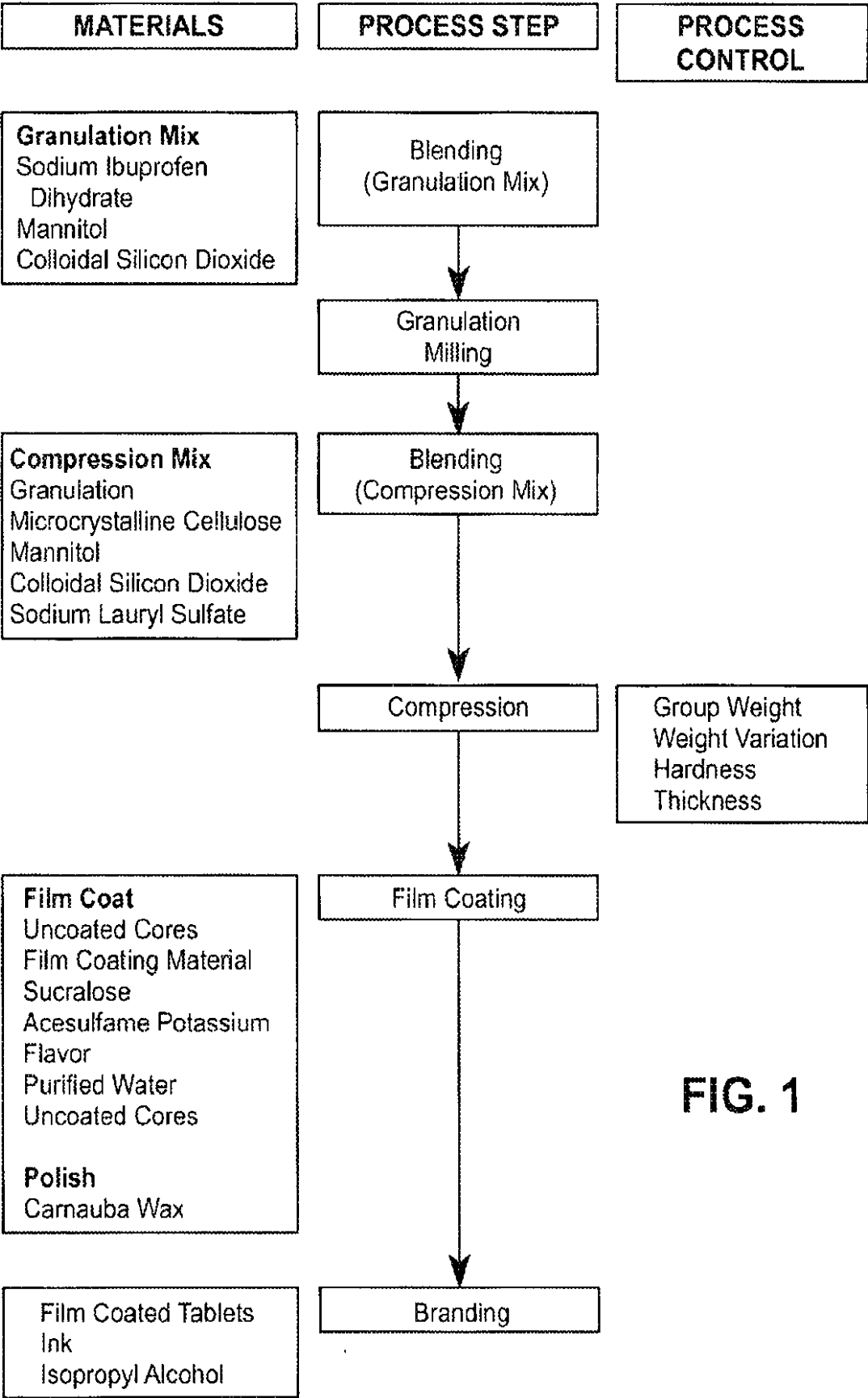
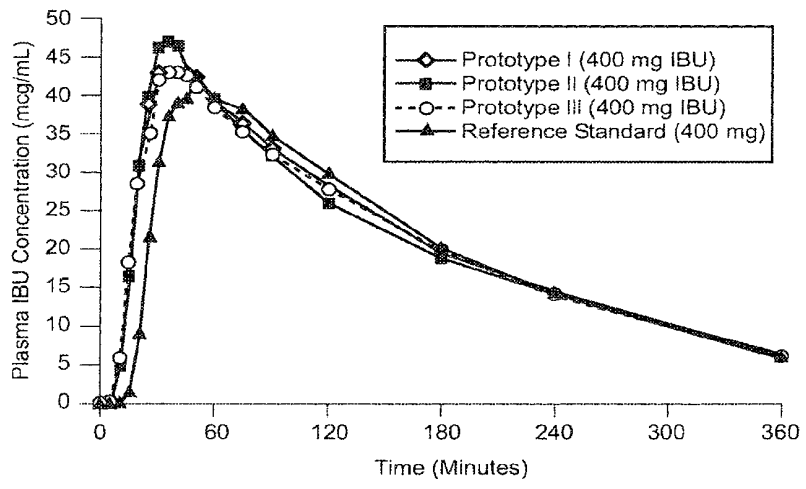
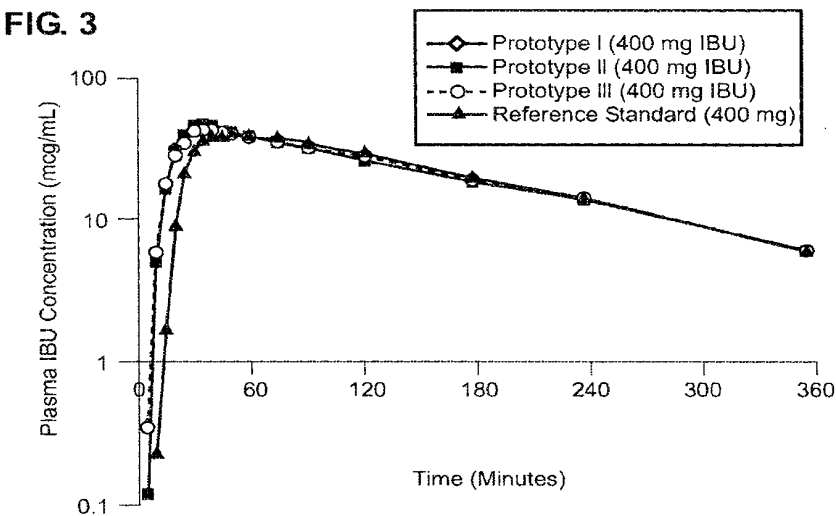


FIG. 1

23

FIG. 2





Handwritten signature or initials.

FIG. 4

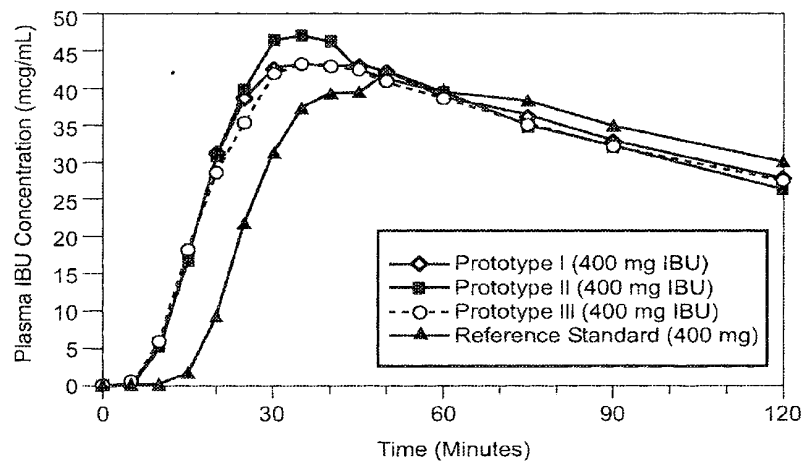
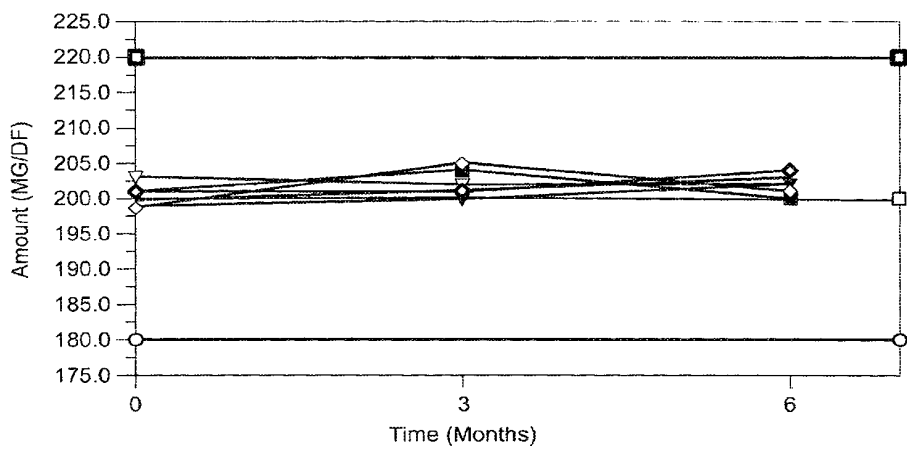


FIG. 5



25

6/16

FIG. 6

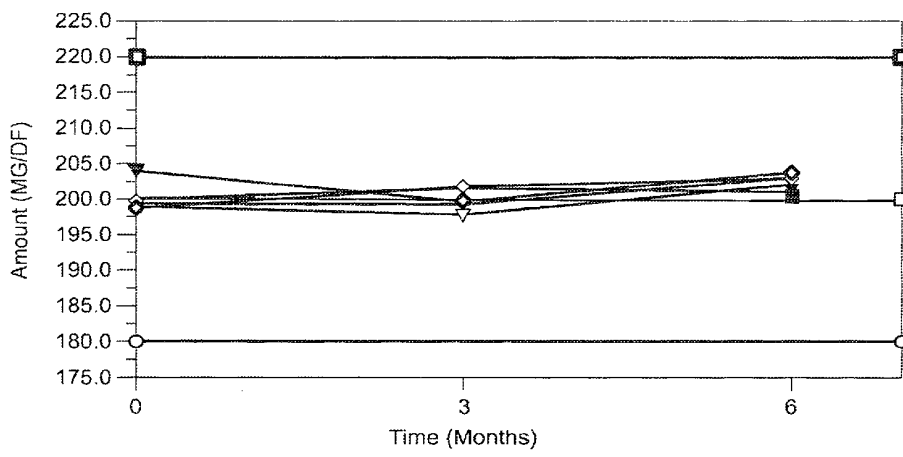
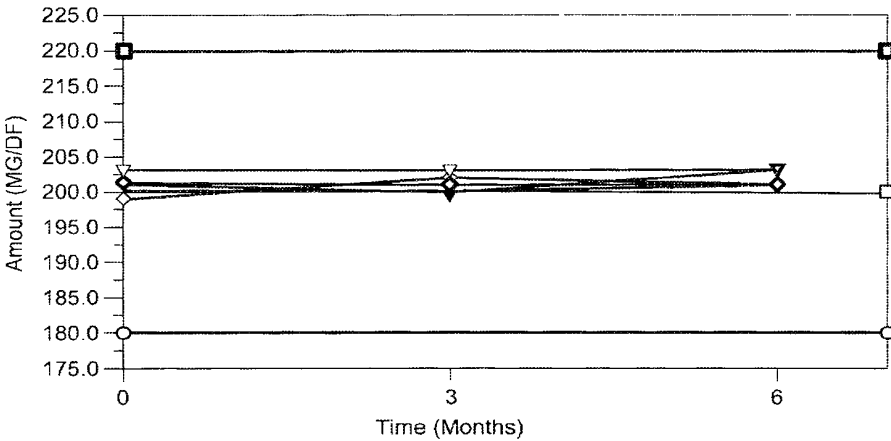


FIG. 7



70

8/16

FIG. 8

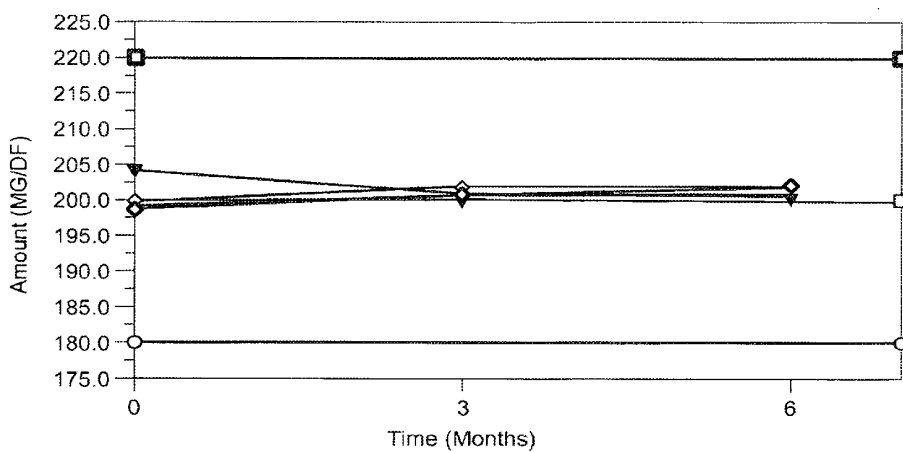
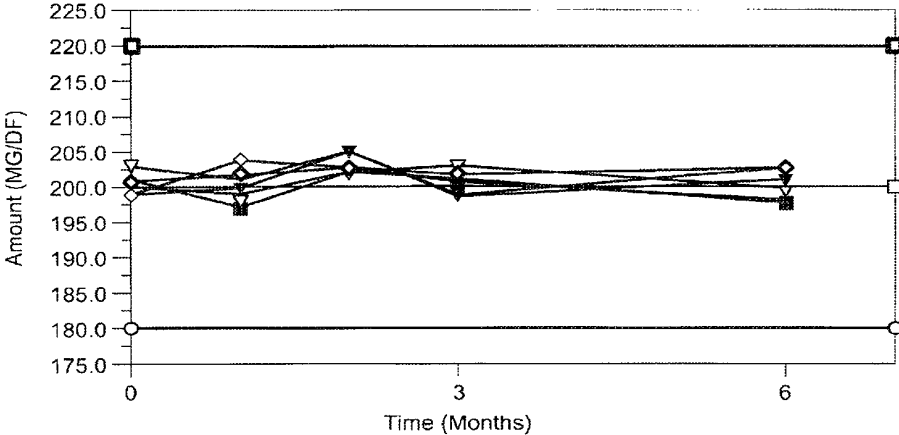


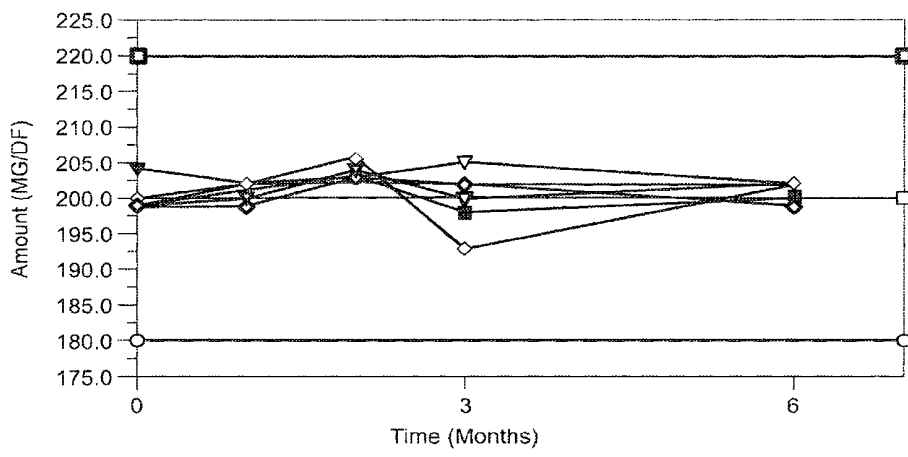
FIG. 9



62

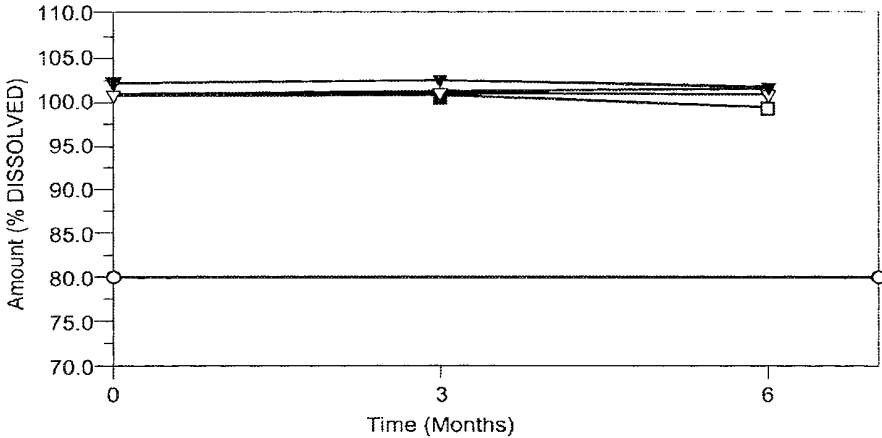
10/16

FIG. 10



11/16

FIG. 11



26

12/16

FIG. 12

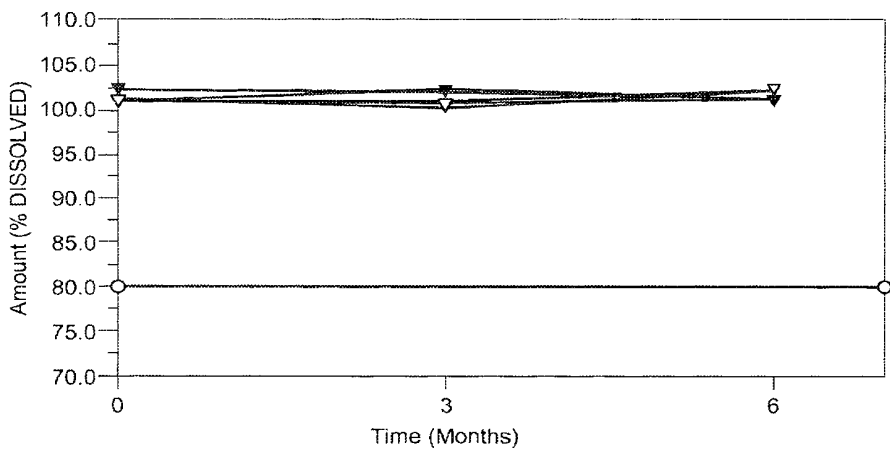
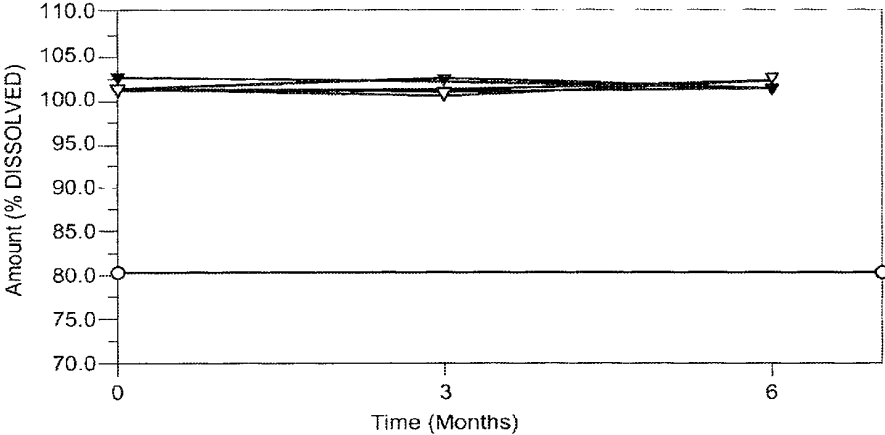


FIG. 13



72

14/16

FIG. 14

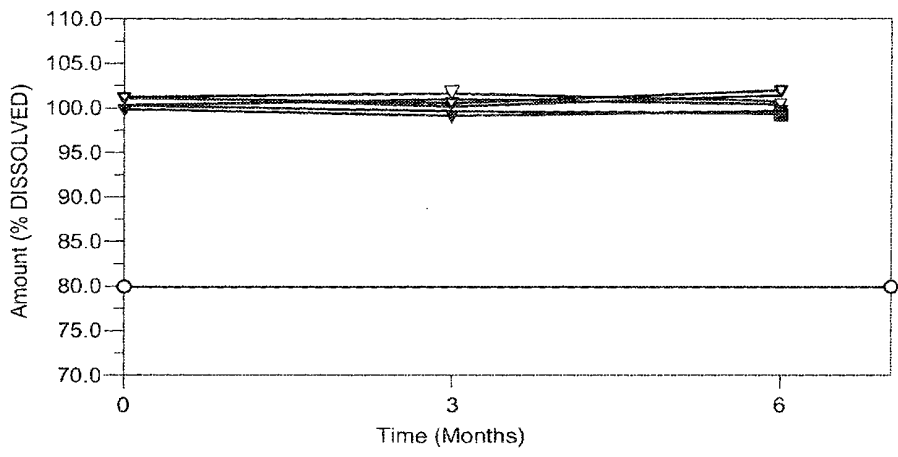
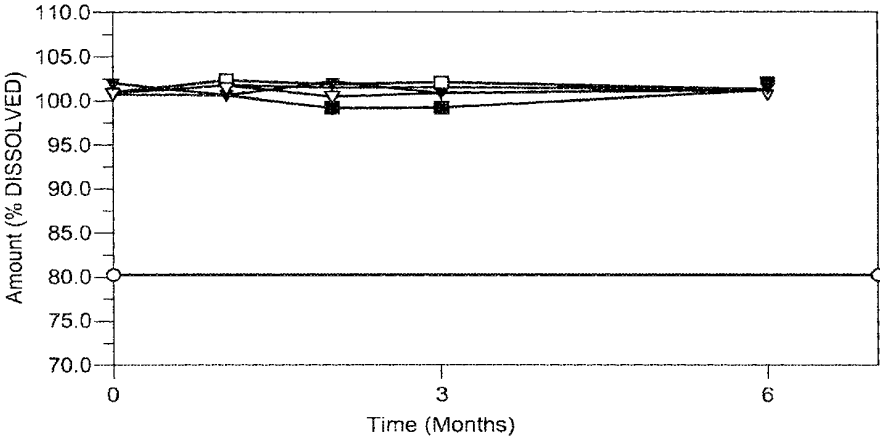
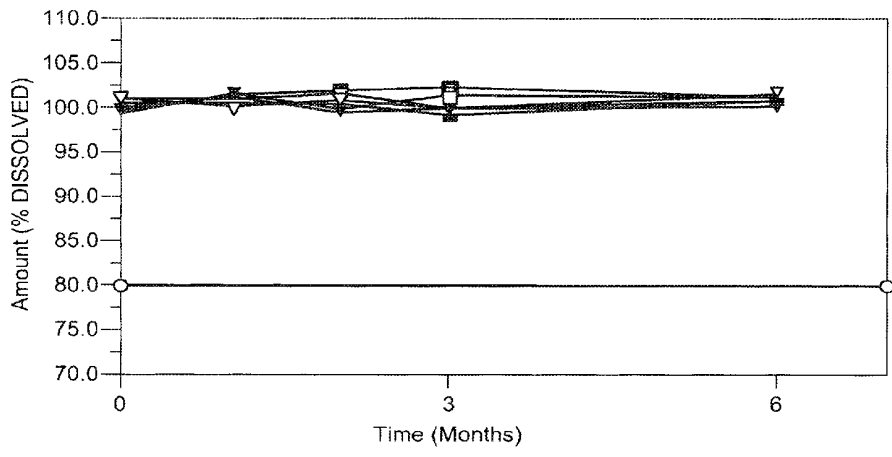


FIG. 15



16/16

FIG. 16



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC63491A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/039346	International filing date (day/month/year) 21/06/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/06/2009
Applicant WYETH LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

- ☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/039346

32

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K9/28 A61K31/192 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/035024 A1 (ROCHE CONSUMER HEALTH AG [CH]) 29 April 2004 (2004-04-29) page 8, lines 9-17; claim 33 page 15, line 29 - page 16, line 8 page 21, lines 20-28 claim 17 example 2 figure 3	1-34
X	WO 92/20334 A1 (BOOTS CO PLC [GB]) 26 November 1992 (1992-11-26) figures 12-14 ----- -/--	1-15, 17-29, 31-34
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 September 2011		Date of mailing of the international search report 29/09/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Siebum, Bastiaan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/039346

3B

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/30699 A2 (BOOTS CO PLC [GB]; PRICE IAN ASHLEY [GB]) 28 August 1997 (1997-08-28) pages 12-13 examples 1-27	1-34
X,P	----- WO 2009/101258 A1 (ATACAMA LABS OY [FI]; HEILAKKA ERKKI [FI]; POLITI GIOVANNI [FI]) 20 August 2009 (2009-08-20) examples 1-3 -----	1-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/039346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004035024	A1	29-04-2004	
		AR 041428 A1	18-05-2005
		AT 309789 T	15-12-2005
		AU 2003266094 A1	04-05-2004
		BR 0315248 A	23-08-2005
		CA 2500987 A1	29-04-2004
		CH 693586 A5	31-10-2003
		CN 1705470 A	07-12-2005
		CO 5700709 A2	30-11-2006
		DE 50301661 D1	22-12-2005
		DK 1410793 T3	03-04-2006
		EC SP055793 A	11-08-2005
		EP 1410793 A1	21-04-2004
		ES 2249702 T3	01-04-2006
		HR 20050429 A2	30-06-2005
		IL 167357 A	04-05-2009
		JP 4608316 B2	12-01-2011
		JP 2006505558 A	16-02-2006
		KR 20050083760 A	26-08-2005
		MA 27490 A1	01-08-2005
		MX PA05003592 A	30-09-2005
		NZ 539405 A	22-12-2006
		PA 8586101 A1	10-05-2005
		PE 04172004 A1	14-07-2004
		SI 1410793 T1	30-04-2006
		TW 1262800 B	01-10-2006
		US 2004102522 A1	27-05-2004
		ZA 200502925 A	22-02-2006
WO 9220334	A1	26-11-1992	
		AT 195417 T	15-09-2000
		AU 658415 B2	13-04-1995
		BG 61676 B1	31-03-1998
		BG 98214 A	15-07-1994
		CA 2102530 A1	14-11-1992
		CN 1068734 A	10-02-1993
		CZ 9302405 A3	16-03-1994
		DE 69231359 D1	21-09-2000
		DE 69231359 T2	08-02-2001
		DK 0584108 T3	09-10-2000
		EG 20309 A	31-10-1998
		EP 0584108 A1	02-03-1994
		ES 2148175 T3	16-10-2000
		FI 934964 A	10-11-1993
		GR 3034780 T3	28-02-2001
		HU 219242 B	28-03-2001
		IE 921393 A1	18-11-1992
		IL 101818 A	17-08-1999
WO 9220334	A1		
		JP 3326174 B2	17-09-2002
		JP 6507159 T	11-08-1994
		NO 934102 A	12-11-1993
		NO 982500 A	12-11-1993
		NZ 242640 A	25-11-1993
		PT 100476 A	31-08-1993
		RO 118371 B1	30-05-2003
		RU 2145219 C1	10-02-2000
		SK 125993 A3	06-04-1994
		US 6525214 B1	25-02-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/039346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9730699	A2	28-08-1997	AT 273696 T 15-09-2004
			AU 722991 B2 17-08-2000
			AU 1793797 A 10-09-1997
			BG 64165 B1 31-03-2004
			BG 102744 A 31-05-1999
			CA 2246344 A1 28-08-1997
			CN 1215989 A 05-05-1999
			CZ 9802617 A3 11-11-1998
			DE 69730314 D1 23-09-2004
			DE 69730314 T2 18-08-2005
			EP 0881899 A2 09-12-1998
			ES 2227670 T3 01-04-2005
			HU 9901454 A2 30-08-1999
			JP 2000507922 A 27-06-2000
			JP 2009073847 A 09-04-2009
			NO 983825 A 20-10-1998
			NZ 331416 A 28-02-2000
			PL 328465 A1 01-02-1999
			PT 881899 E 31-12-2004
			RU 2182000 C2 10-05-2002
			SK 114298 A3 11-01-1999
			US 2002034540 A1 21-03-2002
			ZA 9701446 A 25-11-1997
WO 2009101258	A1	20-08-2009	NONE

COMPRIMIDOS DE IBUPROFENO DE SODIO Y PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE INCLUYEN IBUPROFENO DE SODIO

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a núcleos de ibuprofeno de sodio y a composiciones de comprimido/comprimido oblongo recubiertos novedosos que tienen un bajo contenido de sodio respecto a otras formas de dosificación de ibuprofeno de sodio comercialmente disponibles y a procedimientos de fabricación de dichos núcleos de ibuprofeno de sodio y de las correspondientes composiciones farmacéuticamente aceptables. Los núcleos de ibuprofeno de

10 sodio y composiciones y formulaciones de ibuprofeno de sodio de núcleo recubierto son ventajosos porque permiten la formación de núcleos de comprimido/comprimido oblongo que tienen un contenido de sodio diario máximo para un paciente de menos de 140 mg/día, basado en las composiciones de comprimido/comprimido oblongo, y proporciona además núcleos de comprimido/comprimido oblongo de ibuprofeno de sodio y los correspondientes núcleos de

15 ibuprofeno de sodio recubiertos que exhiben una estabilidad física mejorada, una alta dureza de comprimido/comprimido oblongo y una alta resistencia del núcleo de ibuprofeno de sodio, acoplado a y equilibrado con excelentes características de disolución y biodisponibilidad. Las composiciones y formulaciones de núcleo y núcleo recubierto de ibuprofeno de sodio y los procesos de fabricación de los mismos son además ventajosos porque pueden fabricarse

20 comercialmente en grandes cantidades sin un número inaceptable de comprimidos defectuosos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las formas de dosificación sólida de ibuprofeno son bien conocidas. Aunque las composiciones de comprimido de ibuprofeno están comercialmente disponibles, la mala

25 compresión del comprimido, estabilidad y disgregación siguen siendo temas de formulación

críticos. Aunque generalmente se da el caso de que los comprimidos formados por compresión a baja fuerza de compresión se disuelven también más rápidamente que los comprimidos formados con alta fuerza de compresión, los comprimidos producidos a menor presión a menudo tienen un alto grado de friabilidad. La publicación de patente internacional n° WO 2004/035024 A1 es un ejemplo típico de una forma de dosificación de ibuprofeno de sodio. Sin embargo, los comprimidos poseen solo suficiente dureza, no óptima, y contienen un gran contenido de sodio total, que no es ventajoso para los pacientes, especialmente los usuarios frecuentes y diarios de dichos medicamentos de venta sin receta. Además, el desmenuzamiento y rotura de dichos comprimidos antes de la ingestión puede conducir a incertidumbre en cuanto a la dosificación de ingrediente activo por comprimido y a defectos del núcleo, incluyendo picaduras y adhesión. Además, la alta friabilidad causa también la rotura de comprimido que conduce a pérdidas durante el manejo en fábrica.

La presente invención se dirige a estos y otros problemas asociados a la técnica anterior. La invención proporciona un núcleo de comprimido de ibuprofeno de sodio mejorado que tiene un bajo contenido de sodio respecto a formas de dosificación de ibuprofeno de sodio comercialmente disponibles y además proporciona comprimidos/comprimidos oblongos que tienen una dureza óptima equilibrada con una excelente disolución, baja friabilidad y alta estabilidad, y que tienen la ventaja añadida de procedimientos de fabricación rentables.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona ventajosamente una composición farmacéutica que comprende un núcleo que contiene ibuprofeno de sodio que tiene un bajo contenido de sodio basado en la composición. La invención proporciona una composición farmacéutica en forma de comprimido o comprimido oblongo que comprende además al menos un recubrimiento, en la que el $T_{m\acute{a}x}$ de ibuprofeno obtenido por un ser humano que tome dos de dichos núcleos es de aproximadamente 40 minutos o menos. La invención proporciona una composición

farmacéutica en la que el núcleo comprende además al menos un aglutinante. La invención proporciona una composición farmacéutica en la que el ibuprofeno de sodio del núcleo está presente en forma de un dihidrato y en la que el dihidrato de ibuprofeno de sodio está presente en una cantidad del 50 al 90 % en peso basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica. La invención proporciona una composición farmacéutica en forma de un comprimido recubierto o comprimido oblongo recubierto, estando el pH de una disolución acuosa de la composición farmacéuticamente aceptable en el intervalo de 6,0 a 8,0 en 40 ml de agua exenta de dióxido de carbono a 25°C. La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende además uno o más excipientes adicionales en una cantidad del 0,1 al 20 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica, y en la que el uno o más aglutinantes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad del 10 al 50 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica. La invención proporciona una composición farmacéutica que tiene una dureza de más de 30 N y en la que el uno o más recubrimientos farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad del 0,1 al 10 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica. La invención proporciona una composición farmacéutica que tiene un contenido de sodio diario total para un paciente de menos de 140 mg/día, incluyendo aproximadamente 134 mg/día o menos, y que proporciona un contenido de sodio de 22,3 mg/unidad de dosificación disponible diariamente en seis dosificaciones a un paciente necesitado de tratamiento con ibuprofeno de sodio. La invención proporciona un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica que contiene un núcleo de ibuprofeno de sodio que tiene un bajo contenido de sodio diario total de menos de 140 mg/día, en el que el $T_{\max}$ de ibuprofeno obtenido por un ser humano que tome dos de dichos núcleos es de aproximadamente 40 minutos o menos, y que comprende además la etapa de comprimir la composición farmacéutica en un núcleo que tenga una dureza de más de 30 N. Se fabrican

composiciones farmacéuticamente aceptables y procedimientos para preparar núcleos de ibuprofeno de sodio y los correspondientes comprimidos y comprimidos oblongos recubiertos que tienen un núcleo de ibuprofeno de sodio de alta resistencia y dureza, que tienen bajo contenido de sodio respecto a formulaciones de ibuprofeno de sodio comercialmente disponibles y que proporcionan además comprimidos de ibuprofeno de sodio que tienen excelentes perfiles de disolución y bioactividad. La invención proporciona además un procedimiento de producción de composiciones de ibuprofeno de sodio. El procedimiento comprende combinar ibuprofeno de sodio con excipientes adecuados. Además, se proporcionan procedimientos de fabricación de comprimidos y comprimidos oblongos que se optimizan para producir lo más eficazmente los comprimidos y comprimidos oblongos en grandes tandas.

La descripción detallada, ejemplos y dibujos adjuntos elaboran adicionalmente la presente invención y sus ventajas.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La TABLA 1 muestra una composición representativa de un producto farmacológico de comprimido de ibuprofeno de sodio y la función de los excipientes en la formulación.

La TABLA 2 muestra una composición representativa de un producto farmacológico de comprimido de ibuprofeno de sodio que contiene lactosa y la función de los excipientes en la formulación.

La FIG. 1 muestra un diagrama de flujo representativo para la fabricación de comprimidos de ibuprofeno de sodio de 256,25 mg.

La TABLA 3 resume una formulación representativa de ibuprofeno de sodio para fabricar comprimidos recubiertos de 256,25 mg.

La TABLA 4 resume una formulación representativa de ibuprofeno de sodio que contiene lactosa para fabricar comprimidos recubiertos de 256,27 mg.

La TABLA 5 resume sistemas de recubrimiento para fabricar comprimidos y comprimidos oblongos de ibuprofeno de sodio recubiertos.

La TABLA 6 resume los parámetros de compactación con rodillo para fabricar núcleos de ibuprofeno de sodio.

5 La TABLA 7 resume los datos de compresión de comprimido de ibuprofeno de sodio.

La TABLA 8 resume los datos de compresión de comprimido oblongo de ibuprofeno de sodio.

La TABLA 9 resume los datos de dureza para comprimidos recubiertos de ibuprofeno de sodio.

10 La TABLA 10 resume los datos de dureza para comprimidos recubiertos de ibuprofeno de sodio.

La TABLA 11 resume las estadísticas de comprimidos de ibuprofeno de sodio en proceso.

15 La TABLA 12 resume los datos de dureza de comprimidos de ibuprofeno de sodio en proceso.

La TABLA 13 resume los datos de dureza de comprimidos oblongos de ibuprofeno de sodio en proceso.

La TABLA 14 resume los datos de friabilidad en bruto para una tanda de ibuprofeno de sodio que contiene lactosa.

20 Las TABLAS 15 (a), 3(b) y 3(c) muestran composiciones representativas de comprimidos de ibuprofeno de sodio. Estas formulaciones se usaron para el bioestudio dado a conocer en el ejemplo 4.

La TABLA 16 resume los datos del estudio de medicación de ibuprofeno de sodio.

La TABLA 17 resume los parámetros farmacocinéticas de IBU.

25 La FIGURA 2 muestra las medidas de concentración plasmática media de ibuprofeno

del bioestudio del ejemplo 4 con el tiempo. Los prototipos I-III corresponden a las formulaciones I-III (Tablas 15(a)–15(c)) del ejemplo 10, respectivamente.

La FIGURA 3 muestra las medidas de concentración plasmática media de ibuprofeno del bioestudio del ejemplo 4 (escala semilogarítmica) con el tiempo. Los prototipos I-III corresponden a las formulaciones I-III (Tablas 15(a)–15(c)) del ejemplo 10, respectivamente.

La FIGURA 4 muestra las medidas de concentración plasmática media de ibuprofeno del bioestudio del ejemplo 4 durante las dos primeras horas. Los prototipos I-III corresponden a las formulaciones I-III (Tablas 15(a)–15(c)) del ejemplo 10, respectivamente.

La FIGURA 5 resume los datos de estabilidad a 25°C/60 % de humedad relativa (HR) para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 6 resume los datos de estabilidad a 25°C/60 % de humedad relativa (HR) y a 25°C/60 % de humedad relativa (HR) S para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 7 resume los datos de estabilidad a 30°C/65 % de humedad relativa (HR) y a 30°C/65 % de humedad relativa (HR) S para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 8 resume los datos de disolución a 30°C/65 % de humedad relativa (HR) y a 30°C/65 % de humedad relativa (HR) S para una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 9 resume los datos de disolución a 40°C/75 % de humedad relativa (HR) y a 30°C/60 % de humedad relativa (HR) U para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 10 resume los datos de disolución a 40°C/75 % de humedad relativa (HR) y a 40°C/75 % de humedad relativa (HR) S para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 11 resume los datos de disolución a 25°C/60 % de humedad relativa (HR) U para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 12 resume los datos de disolución a 25°C/60 % de humedad relativa (HR) y a 25°C/60 % de humedad relativa (HR) S para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 13 resume los datos de disolución a 30°C/65 % de humedad relativa (HR) y a 30°C/60 % de humedad relativa (HR) U para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 14 resume los datos de disolución a 30°C/65 % de humedad relativa (HR) y a 30°C/60 % de humedad relativa (HR) S para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 15 resume los datos de disolución a 40°C/75 % de humedad relativa (HR) y a 30°C/60 % de humedad relativa (HR) U para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

La FIGURA 16 resume los datos de disolución a 40°C/75 % de humedad relativa (HR) y a 40°C/75 % de humedad relativa (HR) S para lotes de una composición de ibuprofeno de sodio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La actual invención proporciona núcleos de ibuprofeno de sodio y los correspondientes comprimidos y comprimidos oblongos recubiertos formados por compresión. Los ingredientes y procesos indicados en la presente memoria permiten la fabricación de comprimidos y comprimidos oblongos con características ventajosas que incluyen una rápida disolución y una excelente resistencia de comprimido. Como se usa en la presente memoria, la palabra "comprimidos" se pretende que comprenda comprimidos, comprimidos oblongos, comprimidos con forma de cápsula, píldoras o cualquier otro sinónimo de la misma. Además, "comprimido" designa una composición farmacológica en forma de un aglomerado pequeño esencialmente sólido de cualquier forma. Las formas del comprimido pueden ser cilíndrica, esférica,

rectangular, capsular o irregular.

Como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente" significa que un valor particular puede tener un intervalo aceptable para los expertos en la técnica dada la naturaleza del valor y el procedimiento por el que se determina.

5 La resistencia de comprimido se mide normalmente mediante un ensayo de compresión diametral (también llamado ensayo brasileño). Véase, por ejemplo, "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets". 3ª edición. Vol. 1. Editado por Larry Augsburger and Stephen Hoag. Pág. 606. Cuando un comprimido se fractura de cierta manera, el resultado puede evaluarse como la resistencia a la tracción. Más generalmente, la carga máxima a la que se rompe el comprimido
10 se designa como la resistencia a la compresión o fuerza de compresión. Los newton (N) son las unidades del SI para esta medida, sin embargo, a veces se usan unidades Strong Cobb (SCU) y kilopondios (Kp). Conseguir un comprimido adecuadamente resistente es importante para evitar la rotura durante el manejo después de la compresión, durante el recubrimiento de película y cuando se envía el producto empaquetado.

15 Los comprimidos de la presente invención incluyen también uno o más excipientes hidrosolubles. Un excipiente es cualquier ingrediente en el núcleo o recubrimiento de ibuprofeno de sodio excepto el activo, e incluye aglutinantes, diluyentes, disgregantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, deslizantes, agentes acidificantes y edulcorantes.

Con los fines de la presente solicitud, "aglutinante" designa uno o más ingredientes
20 añadidos antes o durante la granulación para formar gránulos y/o promover compactaciones cohesivas durante la compresión. Los aglutinantes de la presente invención incluyen, al menos, celulosa microcristalina (CMC) y manitol. La CMC es un ingrediente que, en agua con cizalladura, forma una matriz tridimensional que comprende millones de microcristales insolubles que forman un gel tixotrópico extremadamente estable. Como sustancia de origen
25 natural, se ha probado que es estable, segura y fisiológicamente inerte. La celulosa

microcristalina (CMC) es conocida en la técnica de formación de comprimidos debido a su compresibilidad y capacidad portadora únicas. Exhibe excelentes propiedades como excipiente para formas de dosificación sólidas. Se compacta bien en un amplio intervalo de presiones de compresión, tiene una alta capacidad de unión y crea comprimidos que son extremadamente duros y estables pero que se disgregan rápidamente. Otras ventajas incluyen una baja friabilidad, lubricación inherente y el mayor potencial de dilución de todos los aglutinantes. Estas propiedades hacen a la CMC particularmente valiosa como carga y aglutinante para formulaciones preparadas mediante compactación con rodillo, compresión directa y granulación en húmedo. El manitol, y preferiblemente el D-manitol secado por pulverización con tamaño medio de partícula, es también un excelente diluyente-aglutinante con buena compresibilidad. Está también reconocido el dióxido de silicio y se utiliza en la presente memoria por sus características aglutinantes. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían añadirse otros aglutinantes para formular las composiciones contempladas en la presente memoria.

El comprimido puede contener también uno o más materiales deslizantes que mejoren el flujo de la mezcla extensiva en polvo y minimicen la variación de peso del comprimido. Pueden usarse deslizantes tales como dióxido de silicio en la presente invención. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían añadirse otros deslizantes o sustituirse para formular las composiciones contempladas en la presente memoria.

Adicionalmente, los comprimidos de la invención pueden incluir lubricantes para facilitar la eyección del comprimido acabado del troquel después de la compresión y para evitar que los comprimidos se adhieran a las caras del punzón y entre sí. Dos de dichos ingredientes contemplados en la presente memoria son CMC y laurilsulfato de sodio. Además, es una característica única del ibuprofeno de sodio como ingrediente activo que es por sí mismo un buen lubricante. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían añadirse otros

lubricantes o sustituirse para formular las composiciones contempladas en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, el término "disgregante" designa una o más sustancias que potencian la disgregación en agua (o fluido que contiene agua *in vivo*) de una composición farmacéutica que comprende las formulaciones farmacéuticas de la invención. En algunas realizaciones, el componente disgregante comprende celulosa microcristalina (CMC) más uno o más de crospovidona, ácido alginico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, una resina de intercambio iónico, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, silicato de calcio, un carbonato metálico, bicarbonato de sodio, citrato de sodio o fosfato de calcio. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían añadirse otros disgregantes o sustituirse para formular las composiciones contempladas en la presente memoria.

Los diluyentes se designan ampliamente en la presente memoria como ingredientes inactivos o cargas que se añaden a comprimidos y comprimidos oblongos además del fármaco activo. Manitol y CMC, junto con sus otras características, son considerados diluyentes. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían usarse otros diluyentes o sustituirse para formular las composiciones contempladas en la presente memoria.

Adicional y opcionalmente, pueden incluirse otras sustancias usadas normalmente en formulaciones farmacéuticas tales como aromas (por ejemplo, aroma de azúcar quemado, aroma de fresa, aroma de frambuesa, aroma de cereza, Magnasweet 135, aroma de lima ácida, aroma de uva, extractos de fruta y Prosweet), potenciadores del aroma y edulcorantes (por ejemplo, sucralosa, aspartamo, sacarina de sodio, sorbitol, glucosa, sacarosa), agentes acidificantes (por ejemplo, ácido cítrico), tintes o colorantes. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían añadirse otros agentes aromatizantes o sustituirse para formular las composiciones contempladas en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, "tener un bajo contenido de sodio" designa

composiciones farmacéuticamente aceptables que proporcionan un contenido de sodio diario máximo de menos de 140 mg/día. La 21 CFR 201.64 "Labeling Requirements for Over-the-Counter Drugs" se dirige al tema del contenido de sodio en productos farmacológicos de venta sin receta (OTC en inglés). Debe aparecer un aviso si la dosis diaria máxima incluye una

5 cantidad de sodio superior a 140 mg al día. El etiquetado de productos farmacológicos OTC pretendidos para ingestión oral debe contener la siguiente nota con el encabezado "Aviso" (o "Avisos" si aparece con notas de aviso adicionales) si la cantidad de sodio presente en la dosis diaria marcada como máxima del producto es de más de 140 mg: "Pregunte a su médico antes de usar si sigue una dieta con restricción de sodio*1". Es una ventaja de la invención dada a

10 conocer en la presente memoria que dicho aviso no es necesario. Se contempla que el total de 140 mg/día de sodio pueda proporcionarse dividido en múltiples dosis. Por ejemplo, el ejemplo 2 da a conocer un comprimido que incluye 256,27 mg de ibuprofeno de sodio. Esto es igual a una dosificación de 200 mg de ibuprofeno. Con excipientes que contienen sólo una pequeña cantidad de sodio, un solo comprimido o comprimido oblongo del ejemplo 2 proporcionaría un

15 contenido de sodio de aproximadamente 23 mg/unidad de dosificación. Tomando este comprimido, un individuo podría tomar seis dosis unitarias y seguir estando por debajo de la dosis máxima permitida diariamente de ibuprofeno OTC de 1.200 mg/día y por debajo del umbral de sodio de 140 mg/día. Se contempla que pueda estar presente una pequeña cantidad de sodio adicional en las composiciones de la invención, tal como laurilsulfato de sodio (SLS)

20 del ejemplo 2, según la invención. Sin embargo, las composiciones de la invención seguirían proporcionando un contenido de sodio total de menos de 140 mg/día.

La industria farmacéutica emplea diversos procedimientos para mezclado dispersivo de los agentes farmacéuticos en formulaciones de comprimido. Con respecto a la preparación de los ingredientes, o de un subconjunto de los ingredientes, el procedimiento preferido para la

25 formación de comprimidos de las composiciones de la invención dadas a conocer en la

presente memoria es la compactación con rodillo. Teniendo todos los beneficios que puede proporcionar un proceso de granulación tales como un comportamiento de flujo de material y uniformidad de contenido mejorados, la compactación con rodillo ofrece ventajas únicas frente a la granulación en húmedo para compuestos sensibles a la humedad, al disolvente o al calor (secado). En la compactación con rodillo, se alimenta polvo a dos rodillos contrarrotativos que arrastran el polvo entre los rodillos debido a la fricción y compactan el polvo. La compactación con rodillo es aparentemente un proceso sencillo, pero los mecanismos fundamentales son complejos debido a una serie de propiedades del material y de variables de la máquina implicadas tales como propiedades de flujo del material, fricción contra la superficie del rodillo, compresibilidad, compactabilidad, propiedades elásticas, permeabilidad al aire, superficie del rodillo, dimensión del rodillo, presión del rodillo, hueco del rodillo, velocidad del rodillo, procedimiento de alimentación y condiciones (por gravedad o tornillo, diseño del tornillo, vacío o no) y presión de alimentación. En la práctica, la formulación y el proceso de desarrollo de compactación con rodillo se basan aún en gran medida en la experiencia, ensayo y error y diseño del experimento. Hay una necesidad evidente de desarrollar una metodología de desarrollo y escalado del proceso de producción por compactación con rodillo que esté basado en su comprensión fundamental pero que sea también aplicable a la práctica real.

Hay generalmente tres parámetros controlables en el proceso de compactación con rodillo: presión de rodillo, hueco de rodillo (o, cuando no hay control del hueco, grosor de la cinta que puede controlarse por la velocidad del tornillo de alimentación) y velocidad de rodillo. Debido a que la consolidación de una mezcla extensiva en polvo en las cintas es el resultado de la tensión mecánica (tensiones normal y de cizalladura) en el polvo durante la compactación con rodillo, se estudian todos los parámetros examinando su correlación con la tensión normal (compresiva) y la tensión de cizalladura.

Cualquier procedimiento de formación de un comprimido de la invención con una forma

deseada que conserve los rasgos esenciales del mismo está dentro del alcance de la invención.

Pueden realizarse la mezcla y molienda de los constituyentes del comprimido durante la preparación de una composición de comprimido mediante cualquier procedimiento que haga
5 que la composición se mezcle hasta ser esencialmente homogénea.

Una vez se preparan las composiciones de comprimido, pueden conformarse en diversas formas. En realizaciones preferidas, las composiciones de comprimido se comprimen en una forma. Este proceso puede comprender disponer la composición de comprimido en un molde y aplicar presión a la composición para hacer que la composición asuma la forma de la
10 superficie del molde con el que está en contacto la composición. Los parámetros que son ajustables en las prensas de comprimidos más normalmente usadas pueden tener un gran efecto sobre la resistencia y estabilidad última de los comprimidos contemplados por la invención dada a conocer en la presente memoria. Estos parámetros, incluyendo forma de la herramienta, resistencia de precompresión, fuerza de compresión y velocidad de torreta, son
15 ajustables y afectan a la dureza del comprimido y a los defectos del núcleo incluyendo picaduras y adhesiones de partículas primarias que constituyen el núcleo.

Es una ventaja de la formulación de ibuprofeno de sodio, en comparación con otras formas de dosificación de ibuprofeno de sodio, que la formulación con ibuprofeno de sodio permite la formación de núcleos de ibuprofeno de sodio que tienen un bajo contenido de sodio,
20 y además proporciona comprimidos que exhiben una estabilidad física mejorada, alta dureza de núcleo y alta resistencia de núcleo, acoplado a excelentes características de disolución y biodisponibilidad. Es otra ventaja de la composición de ibuprofeno de sodio de la invención que las preparaciones de ibuprofeno actualmente disponibles en el mercado contienen el ingrediente activo en forma ácida, que es poco soluble. Es aún otra ventaja de los núcleos y
25 composición de ibuprofeno de sodio de la invención proporcionar comprimidos/comprimidos

oblongos recubiertos estables que tengan los perfiles de estabilidad de disolución necesarios, incluyendo por ejemplo el $T_{m\acute{a}x}$ necesario. La composición de ibuprofeno de sodio de la invención tiene un $T_{m\acute{a}x}$ mejorado además de otros parámetros óptimos.

Según una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un núcleo, comprendiendo dicho núcleo ibuprofeno de sodio, y teniendo dicha composición un bajo contenido de sodio. La expresión "núcleo de comprimido" indica en el contexto de la presente invención un comprimido o comprimido oblongo sin capa de azúcar ni película.

Según una realización, la composición farmacéutica se proporciona en forma de un comprimido o comprimido oblongo que comprende además al menos un recubrimiento.

Según una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un núcleo, comprendiendo dicho núcleo ibuprofeno de sodio, y teniendo dicha composición una relación de ibuprofeno de sodio a contenido de sodio total de aproximadamente 11:1. La composición farmacéutica comprende además un núcleo recubierto, conteniendo dicho núcleo ibuprofeno de sodio, y teniendo dicho núcleo recubierto un contenido de sodio de menos de 23 mg/unidad de dosificación. Se proporciona además una composición farmacéutica en la que el $T_{m\acute{a}x}$ de ibuprofeno obtenido por un ser humano que tome dos de dichos núcleos es de aproximadamente 40 minutos o menos.

Según una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas en las que el núcleo comprende además al menos un aglutinante.

Según una realización, la composición comprende al menos un aglutinante. Son ejemplos de aglutinantes adecuados azúcares tales como sacarosa, glucosa, fructosa y lactosa, hexosas tales como manitol, xilitol, maltitol, sorbitol, almidón hidrolizado o escindido enzimáticamente tal como maltodextrina, ciclodextrinas tales como β - y γ -ciclodextrina y combinaciones de los mismos.

Según una realización, los comprimidos de ibuprofeno de sodio están presentes en

forma de dihidrato. La expresión "hidrato de ibuprofeno de sodio" en el contexto de la presente invención comprende todos los hidratos de ibuprofeno de sodio, incluyendo dihidrato de ibuprofeno de sodio, la sal de sodio de ibuprofeno racémico, así como las sales de sodio de los enantiómeros S-(+)-ibuprofeno y R-(-)-ibuprofeno y de mezclas de estos enantiómeros. Se usa
5 preferiblemente hidrato de S-(+)-ibuprofeno de sodio y, en particular, hidrato de ibuprofeno de sodio racémico. Según una realización, el hidrato de ibuprofeno de sodio es dihidrato de ibuprofeno de sodio.

Según una realización separada, pueden añadirse otras formas de sal de ibuprofeno al núcleo y correspondiente composición de la invención. Los ejemplos típicos incluyen, pero sin
10 limitación, ibuprofeno de calcio, ibuprofeno de potasio, ibuprofeno de lisinato, ibuprofeno de arginato, sales de carbonato de ibuprofeno, sales fosfato, hidrogenofosfato, óxidos, hidróxidos, citratos, tartratos, acetatos o propionatos, en particular sales básicas de sodio, citrato de trisodio, tartrato de disodio, tartrato de dipotasio, óxido de magnesio, óxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio,
15 hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de dipotasio, fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio, fosfato de tricalcio, acetato de sodio, acetato de potasio, propionato de sodio, etc., aminoácidos básicos tales como lisina y arginina y combinaciones de los mismos.

Según una realización, se proporciona un núcleo libre de carbonato y la correspondiente composición que tiene un pH de 6,0 a 8,0. Los núcleos y composiciones conducen a soluciones
20 significativamente supersaturadas en medio ácido, ayudando a una rápida resorción. En comparación con medicamentos de ibuprofeno conocidos, la presente invención consigue por lo tanto más rápidamente niveles sanguíneos y concentraciones en el sitio de efecto eficaces, y por tanto un inicio acelerado del efecto analgésico, así como una rápida consecución de los niveles sanguíneos y concentraciones en el sitio de efecto máximos. Mediante numerosos
25 estudios *in vivo*, se ha verificado que el nivel sanguíneo máximo con formulaciones de

ibuprofeno convencionales se consigue sólo aproximadamente 1,5 horas después de la administración. En contraposición, se consiguieron ya los niveles sanguíneos máximos después de aproximadamente 35 minutos con los comprimidos de esta invención sin disgregante. Los comprimidos de esta invención permiten por lo tanto un tratamiento especialmente rápido de los dolores y reducen el riesgo de que el paciente tome otro comprimido como resultado de un inicio demasiado lento del efecto analgésico.

Según una realización, los comprimidos de ibuprofeno de sodio comprenden dihidrato de ibuprofeno de sodio que está presente en una cantidad del 50 al 99,9 % en peso, basada en el peso de la composición farmacéutica.

10 Según una realización, los comprimidos de ibuprofeno de sodio comprenden dihidrato de ibuprofeno de sodio que está presente en una cantidad de al menos el 60 al 90 % en peso, basada en el peso de la composición farmacéutica.

Según una realización, los comprimidos de ibuprofeno de sodio comprenden además uno o más excipientes o cargas adicionales. La composición farmacéutica está en forma de un comprimido recubierto o comprimido oblongo recubierto, con el pH de una solución acuosa de la composición farmacéuticamente aceptable en el intervalo de 6,0 a 8,0.

Según una realización, los comprimidos de ibuprofeno de sodio comprenden además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que están presentes en una cantidad del 10 al 50 % en peso, basada en la composición farmacéutica. Preferiblemente, se usan excipientes hidrosolubles. Son ejemplos de excipientes preferiblemente adecuados azúcares tales como sacarosa, glucosa, fructosa y lactosa, hexosas tales como manitol, xilitol, maltitol, sorbitol, almidón hidrolizado o escindido enzimáticamente tal como maltodextrina, ciclodextrinas tales como β - y γ -ciclodextrina, polivinilpirrolidona no reticulada (hidrosoluble), poli(alcoholes vinílicos), polietilenglicoles, polipropilenglicoles, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y sales de amonio de ácidos orgánicos o inorgánicos, en particular, sales de

sodio, potasio, magnesio y calcio tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de magnesio, dicitrato de trimagnesio, dicitrato de tricalcio, lactato de calcio, gluconato de calcio, hidrogenofosfato de calcio y similares. Son excipientes especialmente preferidos hexosas tales como sorbitol y manitol, 5 polivinilpirrolidona no reticulada, maltodextrina y cloruro de sodio, en particular polivinilpirrolidona no reticulada hidrosoluble, que es aparentemente adecuada también para retardar la precipitación de ibuprofeno en el estómago.

Según una realización, la composición farmacéutica comprende un núcleo recubierto que tiene al menos un recubrimiento que comprende un recubrimiento de azúcar o película, en 10 el que todos los materiales de recubrimiento de azúcar y película acostumbrados son en principio adecuados como materiales de recubrimiento. El grosor de la capa no es crítico, sin embargo, en general la proporción de la capa, basada en el peso del núcleo de comprimido, es sólo de aproximadamente del 1 al 10 % en peso, incluyendo de aproximadamente del 3 al 6 % en peso. Se encuentran en los Ejemplos recubrimientos y materiales de recubrimiento 15 adecuados y ejemplares.

Según una realización, los comprimidos/comprimidos oblongos de ibuprofeno de sodio comprenden una dureza de más de 30 N.

Según una realización, los comprimidos/comprimidos oblongos de ibuprofeno de sodio comprenden una dureza de más de 40 N.

20 Según una realización, los comprimidos/comprimidos oblongos de ibuprofeno de sodio comprenden una dureza de más de 80 N.

Según una realización, los comprimidos/comprimidos oblongos de ibuprofeno de sodio comprenden una dureza de más de 90 N.

Los comprimidos pueden recubrirse también con una capa de película polimérica 25 hidrosoluble de disolución rápida. El recubrimiento de película implica la deposición de una

membrana fina uniforme típicamente polimérica en el sustrato, habitualmente mediante una técnica de pulverización. Las ventajas del proceso de recubrimiento de película incluyen un aumento de peso mínimo de la forma de dosificación última, la reducción de los tiempos de procesamiento y una resistencia mejorada a la descamación. Opcionalmente, la composición de recubrimiento contiene un agente aromatizante para enmascarar el gusto y el olor del ingrediente activo. Además, pueden usarse agentes abrillantadores, tales como cera carnauba, como parte del proceso de recubrimiento. Los expertos en la técnica apreciarán además que podrían añadirse otros materiales de recubrimiento o sustituirse para formular las composiciones contempladas en la presente memoria. Además, se contemplan en la presente memoria procedimientos distintos de los procedimientos de recubrimiento de película.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

La siguiente es una realización de una formulación contemplada por los inventores. El comprimido de ibuprofeno de sodio de 200 mg es un comprimido beis recubierto con película redondo impreso con tinta negra que contiene 256,25 mg de dihidrato de ibuprofeno de sodio por unidad de dosificación (equivalente a 200 mg de dosis de ibuprofeno).

La Tabla 1 resume la composición de un producto farmacológico de comprimido de ibuprofeno de sodio y la función de los excipientes en la formulación.

Tabla 1: Composición del producto farmacológico comprimido de ibuprofeno de sodio

<u>Ingrediente</u>	<u>Patrón de pureza/calidad</u>	<u>Dosis unitaria (mg/du)</u>	<u>Función</u>
Dihidrato de ibuprofeno de sodio	N/A	256,25	Ingrediente activo
Dióxido de silicio coloidal	NF	5,00	Deslizante, aglutinante
Manitol	USP	129	Aglutinante, diluyente
Celulosa microcristalina	NF	39,6	Aglutinante, disgregante,

AS

<u>Ingrediente</u>	<u>Patrón de pureza/calidad</u>	<u>Dosis unitaria (mg/du)</u>	<u>Función</u>
			lubricante, diluyente
Laurilsulfato de sodio	NF	0,500	Lubricante, agente humectante
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, copovidona y polietilenglicol)	N/A	15,8	Capa de película de comprimido cosmético
Acesulfamo de potasio	NF	0,0290	Agente edulcorante
Sucralosa	NF	0,0900	Agente edulcorante
Aroma (comprende alcohol etílico y propilenglicol)	N/A	0,229	Agente aromatizante
Cera carnauba	NF	0,0425	Agente abrillantador
Tinta negra Opacode	N/A	0,09	Marcado
Agua purificada	USP	N/A ^a	Dispersante de recubrimiento
Alcohol isopropílico	USP	N/A ^a	Disolvente de tinta
Total:		446	

a. Retirado esencialmente durante el procesamiento.

Ejemplo 2

Se resume en la Tabla 2 otra composición de una dosis de 200 mg de comprimido oblongo de ibuprofeno de sodio recubierto que contiene lactosa y la función de los excipientes en la formulación. El comprimido de ibuprofeno de sodio de 200 mg es un comprimido beis recubierto con película redondo impreso con tinta negra que contiene 256,27 mg de dihidrato de ibuprofeno de sodio por unidad de dosificación (equivalente a 200 mg de dosis de ibuprofeno).

Tabla 2: Composición del producto farmacológico comprimido de ibuprofeno de sodio

<u>Ingrediente</u>	<u>Patrón de pureza/calidad</u>	<u>Dosis unitaria (mg/du)</u>	<u>Función</u>
Dihidrato de ibuprofeno de sodio	N/A	256,27	Ingrediente activo
Dióxido de silicio coloidal	NF	3,63	Deslizante, aglutinante
Manitol	USP	66,1	Aglutinante, diluyente
Lactosa Fast Flo	NF	85,0	Aglutinante, diluyente
Laurilsulfato de sodio	NF	2,00	Lubricante, agente humectante
Ácido esteárico		2,00	Lubricante
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, talco y polietilenglicol)	N/A	14,6	Capa de película de comprimido cosmético
Acesulfamo de potasio	NF	0,029	Agente edulcorante
Sucralosa	NF	0,090	Agente edulcorante
Aroma	N/A	0,229	Agente edulcorante
Cera carnauba	NF	0,0425	Agente de abrillantamiento
Agua purificada	USP	N/A ^a	Dispersante de recubrimiento
Total:		430	

a. Retirado esencialmente durante el procesamiento

Ejemplo 3

Siguiendo el ejemplo 1, es una realización de una formulación por tandas a mayor escala contemplada por los inventores. Se fabricó una tanda de comprimidos de ibuprofeno de sodio con un tamaño representativo de tanda de aproximadamente 1,5 millones de comprimidos.

El proceso de fabricación de ibuprofeno de sodio comprende siete operaciones unitarias: pesada, mezclado extensivo, compactación/molienda con rodillo, mezclado extensivo, compresión, recubrimiento/abrillantamiento e impresión. Los componentes de cada operación

unitaria se pesan separadamente en farmacia.

Se preparó cada premezcla extensiva de ibuprofeno de sodio mezclando extensivamente y poniendo en capas dihidrato de ibuprofeno de sodio, manitol y dióxido de silicio coloidal tamizados en un contenedor. Se mezclaron extensivamente los contenidos del contenedor hasta uniformidad. Se compactó entonces con rodillo la mezcla extensiva y se molió hasta gránulos usando un compactador con rodillo equipado con un molino integrado. Después de la etapa de compactación con rodillo, se tamizaron celulosa microcristalina, manitol, dióxido de silicio coloidal y laurilsulfato de sodio y se añadieron al contenedor para formar la mezcla extensiva de compresión. Se mezclaron extensivamente los contenidos del contenedor hasta uniformidad. Se comprimió la mezcla extensiva de compresión hasta comprimidos en una prensa de comprimidos rotativa. Se efectuó en el ajuste el siguiente ensayo en proceso: peso medio (421 a 439 mg, objetivo 430 mg) y dureza media. Se efectuó el ensayo en proceso (peso medio y dureza media) a lo largo de la etapa de compresión para asegurar la calidad de los núcleos de comprimido que se estaban produciendo. Después de la compresión, se recubrieron los núcleos con una capa de película edulcorada y se aplicó un abrillantado con cera carnauba en una máquina de recubrimiento de película.

Tabla 3: Fórmula en tandas representativa de comprimido de ibuprofeno de sodio (200 mg de IBU)

Ingrediente	kg/ tanda	kg/ contenedor ^a
Granulación		
Dihidrato de ibuprofeno de sodio	400,00	200,00 ^b
Manitol	31,20	15,6 ^c
Dióxido de silicio coloidal	4,68	2,34 ^d
Manitol	72,0	36,0 ^e
Mezcla de compresión ^f		
Granulación de ibuprofeno de sodio	507,89	253,95

Manitol	97,56	48,78
Celulosa microcristalina	61,86	30,93
Dióxido de silicio coloidal	3,12	1,56
Laurilsulfato de sodio	0,78	0,39
Recubrimiento de película ^g		
Ingrediente	kg/ tanda ^h	
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, copovidona y polietilenglicol)	27,04	
Acesulfamo de potasio	0,050	
Aroma (comprende alcohol etílico y propilenglicol)	0,393	
Agua purificada	110,6 ⁱ	
Sucralosa	0,155	
Abrillantamiento		
Ingrediente	kg/ tanda	kg/ contenedor ^a
Cera carnauba	0,060	0,030
Marcado		
Ingrediente	kg/ tanda	
Tinta	3,00 ^j	
Alcohol isopropílico	3,00 ^{ij, k}	

- a. Dos contenedores de material constituyen una tanda.
- b. El dihidrato de ibuprofeno de sodio debe dividirse en alícuotas de 50,0 kg (cuatro porciones)
- c. El manitol debe dividirse en tres alícuotas de 5,20 kg para uso en mezclas de manitol/dióxido de silicio coloidal.
- d. El dióxido de silicio coloidal debe dividirse en tres alícuotas de 0,78 kg para uso en mezclas de manitol/dióxido de silicio coloidal.
- e. El manitol debe dividirse en tres alícuotas de 12,0 kg.
- f. Si el rendimiento de granulación (% de rendimiento teórico) está fuera del intervalo especificado (97,0-102,0 %), se calcularán los componentes de la mezcla de compresión basándose en el rendimiento real.
- g. Se prepara suspensión de recubrimiento en exceso para permitir el cebado de las conducciones; la suspensión de recubrimiento es del 20 % de sólidos.
- h. Se prepara un tanque de solución de recubrimiento de película para recubrir la tanda (2

47

- contenedores).
- i. No aparece en la forma de dosificación final, retirado esencialmente durante el procesamiento.
 - j. La tinta en exceso y el alcohol se distribuyen durante el ajuste. Las cantidades incluyen excedentes que no pueden usarse durante el procesamiento.
 - k. El alcohol se usará para diluir la tinta, según sea necesario.

Ejemplo 4

5 Siguiendo el ejemplo 3, es una realización de una formulación por tandas a mayor escala contemplada por los inventores. Se fabricó una tanda de comprimidos de ibuprofeno de sodio recubiertos que contenían lactosa con un tamaño de tanda representativo de aproximadamente 1 millón de comprimidos.

Tabla 4: Fórmula de tanda representativa para comprimido de ibuprofeno de sodio (200 mg de IBU)

<u>Ingrediente</u>	<u>kg/tanda</u>
Granulación	
Dihidrato de ibuprofeno de sodio	174,0
Manitol	44,9
Dióxido de silicio coloidal	1,1
Mezcla de compresión	
Granulación de ibuprofeno de sodio	220,0
Lactosa	57,7
Dióxido de silicio coloidal	1,4
Laurilsulfato de sodio	1,4
Ácido esteárico	1,4
Recubrimiento de película	
<u>Ingrediente</u>	<u>g/tanda</u>
Núcleos	12.000
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, talco y polietilenglicol)	598,1
Acesulfamo de potasio	1,19
Flavor	9,38
Agua purificada ¹	3.481,9

Sucralosa	3,69
Abrillantamiento	
Cera carnauba	1,258

I. No aparece en la forma de dosificación final, retirado esencialmente durante el procesamiento

Ejemplo 5

Se fabricaron otros ejemplos de núcleos de ibuprofeno de sodio recubiertos para productos de comprimido y comprimido oblongo con los siguientes sistemas de recubrimiento resumidos en la Tabla 5.

5

Tabla 5. Sistemas de recubrimiento para núcleos de comprimido/comprimido oblongo de ibuprofeno de sodio usados durante el desarrollo del proceso

Sistema de recubrimiento	Lista cualitativa de ingredientes
C1	Hipromelosa 6cP Hipromelosa 3cP Dióxido de titanio Talco Polietilenglicol 8000 Polietilenglicol 400 Óxidos de hierro
C2	Hipromelosa Hidroxipropilcelulosa Glicerina Dióxido de titanio Óxidos de hierro
C3	Hipromelosa Copovidona Polietilenglicol Triglicéridos de cadena mediana Dióxido de titanio Óxidos de hierro

48

Sistema de recubrimiento	Lista cualitativa de ingredientes
C4	Hipromelosa Copovidona Polietilenglicol Triglicéridos de cadena mediana Dióxido de titanio Óxidos de hierro

Ejemplo 6

Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso

Se presenta en la Figura 1 un diagrama de flujo de la fabricación de comprimidos de ibuprofeno de sodio de 200 mg.

5 Ejemplo 7

El siguiente procedimiento de fabricación describe las etapas del proceso de fabricación para comprimidos de ibuprofeno de sodio de 200 mg.

Proceso de fabricación

10 El siguiente procedimiento de fabricación describe las etapas del proceso de fabricación para el producto farmacológico comprimidos de ibuprofeno de sodio de 200 mg.

Pesada

Se pesaron las cantidades indicadas de cada componente y se dispusieron en recipientes separados apropiadamente marcados.

Mezclado extensivo (premezclado extensivo de ibuprofeno de sodio)

15 Se efectuó el mezclado extensivo de la mezcla de granulación en un mezclador de contenedor. Una tanda consiste en diez contenedores. Se usó el siguiente procedimiento para cargar cada uno de los contenedores:

- 1) Se preparan mezclas de manitol y dióxido de silicio coloidal.
 - 2) Se tamizan todos los ingredientes a través de un tamiz de malla nº 20 en recipientes
- 20 adecuados, manteniendo separados todos los ingredientes.

- 3) Se disponen los materiales en el contenedor alternando alícuotas de dihidrato de ibuprofeno de sodio, manitol y mezcla de manitol/dióxido de silicio coloidal hasta que todo el material estaba en el contenedor.

Se mezclan extensivamente los materiales durante 3 a 15 minutos a 17 rpm $\pm$ 1 rpm.

- 5 Se repiten las etapas de mezcla extensiva para cada uno de los diez contenedores.

Compactación con rodillo/molienda

Se alimentó la premezcla extensiva al compactador con rodillo directamente desde el contenedor usado en el mezclado extensivo. Se mantienen los parámetros de compactación con rodillo enumerados en la Tabla 6 para producir cintas aceptables.

10 **Tabla 6: Parámetros de compactación con rodillo**

Parámetro	Intervalo
Fuerza de presión (kN/cm)	2,0 – 6,0
Hueco de rodillo (mm)	2,0 – 4,5

Después de la compactación con rodillo, se procesaron las cintas mediante un molino oscilante integral equipado con un tamiz de 1,5 mm. Se recogió el material molido en recipientes adecuados.

Mezclado extensivo (mezcla de compresión)

- 15 Se efectúa el mezclado extensivo de la mezcla de compresión en un mezclador de contenedor para cada una de las equivalencias de granulación de contenedor. Se usa el siguiente procedimiento para cargar cada uno de los contenedores:

- 1) Se combinó dióxido de silicio coloidal con celulosa microcristalina usando un recipiente apropiado.
- 20 2) Se tamizó la mezcla de dióxido de silicio coloidal/celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio y manitol a través de un tamiz de malla nº 20.
- 3) Se añadió la mezcla tamizada de dióxido de silicio coloidal/celulosa microcristalina,

laurilsulfato de sodio y manitol a la granulación de ibuprofeno de sodio en el contenedor.

Se mezclaron extensivamente los materiales durante 9 a 18 minutos a 17 rpm ± 1 rpm.

Se repitió este procedimiento para cada uno de los diez contenedores que constituyen una tanda.

5 **Compresión**

Se comprimió la mezcla de compresión en forma de un núcleo de comprimido oblongo usando una prensa de comprimidos rotatoria equipada con una herramienta redonda o en forma de cápsula. Se midió el peso medio para asegurar la uniformidad de contenido. Se corrigieron las desviaciones del peso objetivo ajustando la profundidad de llenado. Se midió la dureza media para asegurar la actuación y robustez del núcleo. Se recogieron los comprimidos en recipientes de almacenamiento adecuados después de pasar a través de un eliminador de polvo y detector de metal. Se resumen en las Tablas 7 y 8 los parámetros de compresión ejemplares para comprimidos y comprimidos oblongos de ibuprofeno de sodio recubiertos. Se contempla que se emplee de forma útil un intervalo mayor de dichos parámetros de compresión según la invención.

Tabla 7. Datos de compresión de comprimido de ibuprofeno de sodio

	Objetivo (punta triple)	Objetivo (punta sencilla)	Intervalo preferido (punta triple)	Intervalo preferido (punta sencilla)
Precompresión (kN)	4,2-4,9	1,5	2,0-6,3	1,0-1,9
Compresión principal (kN)	40	14	26-48	12-20
Velocidad de torreta (rpm)	20	20	10-20	10-30

Tabla 8. Datos de compresión de comprimido oblongo de ibuprofeno de sodio

	Objetivo (punta triple)	Intervalo preferido (punta sencilla)
Precompresión (kN)	1,5	1,1-1,8
Compresión principal (kN)	17	10-21
Velocidad de torreta (rpm)	20	10-20

Se resumen en las Tablas 9-13 las fuerzas de compresión y datos de dureza para comprimidos y comprimidos oblongos de ibuprofeno de sodio representativos.

Tabla 9. Peso, grosor y dureza en proceso, tanda del ejemplo 2

Punto temporal	Hora real (hh:mm)	Medias de 10 núcleos de comprimido		
		Peso, g	Dureza, N ^a	Grosor, mm ^a
1	16:01	0,4117	29,4	5,5499
2	16:05	0,4046	35,0	5,49148
3	16:23	0,4174	43,4	5,6007
4	16:25	0,4142	32,9	5,58038
5	16:40	0,4182	44,8	5,59308
6	16:42	0,415	30,1	5,57784
7	16:59	0,415	51,1	5,59054
8	17:01	0,4133	42,7	5,56006
Media		0,4144	38,7	5,5680
DE		0,0022	7,9	0,0353
%DER		0,5	20,4	0,6

a. Se convirtió la dureza de scu a N y se convirtió el grosor de pulg a mm.

5 Tabla 10. Peso, grosor y dureza en proceso, tanda del ejemplo 2

Punto temporal	Hora real (hh:mm)	Medias de 10 núcleos de comprimido		
		Peso, g	Dureza, N ^a	Grosor, mm ^a
1	14:46	0,4121	37,1	6,02463
2	14:43	0,4129	32,9	6,03809

3	15:00	0,4146	37,8	5,97408
4	15:04	0,4182	35,0	5,99796
5	15:16	0,4128	38,5	5,95554
6	15:19	0,4151	37,8	5,97484
7	15:31	0,4127	46,2	5,94716
8	15:34	0,4169	35,0	6,00380
Media		0,4137	37,6	5,5661
DE		0,0042	4,0	0,0173
%DER		1,0	10,6	0,3

a. Se convirtió la dureza de scu a N y se convirtió el grosor de pulg a mm.

Tabla 11. Estadísticas de comprimido en proceso para los núcleos de comprimido de los ejemplos 15a-c

Tanda	Ejemplo 15a ^a			Ejemplo 15b ^a			Ejemplo 15c ^a		
	Peso (g)	Dureza (N)	Grosor (mm)	Peso (g)	Dureza (N)	Grosor (mm)	Peso (g)	Dureza (N)	Grosor (mm)
Min	4,44	90,4	5,93	4,44	89,9	5,94	4,44	84,1	5,95
Máx	4,57	112,8	6,04	4,53	105,8	6,02	4,54	97,4	6,00
Media	4,49	101,7	5,98	4,48	96,6	5,97	4,47	90,6	5,98
Desv. est.	0,04	5,3	0,03	0,03	5,6	0,03	0,03	3,7	0,02
%DER	0,86	5,2	0,55	0,71	5,8	0,50	0,64	4,0	0,27

°b. Se convirtió la dureza de scu a N y se convirtió el grosor de pulg a mm.

Tabla 12. Estadísticas medias para la dureza media en proceso de tandas de núcleo de

5 comprimido del ejemplo 3

Media de 80 a 200 N para lotes de 10 núcleos de comprimido			
Tipo de comprimido (estadística)	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Mínimo	93	96	99
Máximo	108	106	108
Media	100	102	103
%DER	3,58	2,26	1,99

Tabla 13. Estadísticas medias para la dureza media en proceso de lotes de comprimidos oblongos del ejemplo 3

Media de 90 a 200 N para lotes de 10 núcleos de comprimido oblongo			
Tipo de comprimido oblongo (estadístico)	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Mínimo	108	109	108
Máximo	118	120	121
Media	114	114	114
%DER	1,89	1,78	2,13

Preparación de la suspensión

- 1) Se añadió material de recubrimiento coloreado a agua y se mezcló durante al menos 30 minutos.
- 2) Se añadieron los edulcorantes y uno o más agentes aromatizantes a la suspensión y se continuó mezclando durante al menos 15 minutos.

Recubrimiento de película

- 1) Se transfirió una cantidad de núcleos de comprimido oblongo o comprimido a un bombo de recubrimiento de tamaño apropiado. Usando el sistema de recubrimiento preparado, se aplicó la cantidad calculada de suspensión al lecho de comprimido oblongo o comprimido.

Tras la terminación de la aplicación de la suspensión de recubrimiento, se aplicó cera carnauba tamizada a través de un tamiz de malla al lecho de comprimido oblongo o comprimido.

- 2) Se tamborearon los comprimidos oblongos o comprimidos para distribuir la cera carnauba.
- 3) Se descargaron los comprimidos oblongos o comprimidos del recubridor en recipientes apropiados.

Impresión

Se imprimieron los comprimidos oblongos o comprimidos por un lado con tinta negra, diluida lo necesario con alcohol isopropílico, a una velocidad que produce una calidad de impresión aceptable, usando una impresora litográfica (offset).

Empaquetado

Se empaquetaron los comprimidos o comprimidos oblongos mediante técnicas convencionales.

Ejemplo 8

Datos de friabilidad de comprimidos de ibuprofeno de sodio recubiertos del ejemplo 1.

Se resumen en las figuras 5-12 los estudios de estabilidad y disolución de composiciones de ibuprofeno de sodio.

Ejemplo 9

Se resumen en la Tabla 14 los datos de friabilidad de composiciones de ibuprofeno de sodio recubiertas del ejemplo 15(a). El dato de friabilidad en bruto ejemplar de una tanda de ibuprofeno de sodio que contiene lactosa es del 0,47 %. Se ensayó la friabilidad después de las revoluciones especificadas según el ensayo de friabilidad de comprimidos USP <1216>.

Tabla 14. Datos de friabilidad y disgregación del ejemplo 15(a)

Friabilidad y disgregación de tres lotes de formulación de 15(a)

Muestra	Friabilidad después de 100 rev	Friabilidad después de 500 rev	Tiempo de disgregación (min)
1R	0,13 %	0,54 %	4,42
1L	0,11 %	0,55 %	4,73
2R	0,13 %	0,50 %	4,31
2L	0,11 %	0,57 %	4,97
3R	0,13 %	0,58 %	4,28
3L	0,08 %	0,50 %	4,84
4R	0,02 %	0,53 %	4,23
5R	0,11 %	0,63 %	3,68

Muestra	Friabilidad después de 100 rev	Friabilidad después de 500 rev	Tiempo de disgregación (min)
6R	0,11 %	0,49 %	4,78
6L	0,13 %	0,51 %	5,11
7R	0,10 %	0,53 %	5,04
7L	0,06 %	0,55 %	5,48
8R	0,14 %	0,58 %	4,91
8L	0,22 %	0,52 %	5.16
9R	0,18 %	0,27 %	4,94
9L	0,16 %	0,59 %	NA
10R	0,16 %	0,60 %	4,76
10L	0,19 %	0,57 %	NA
11R	0,13 %	0,49 %	4,70
11L	0,12 %	0,52 %	NA
12R	0,14 %	0,52 %	5,07
12L	0,16 %	0,54 %	NA

Ejemplo 10

Estudio piloto para comparar la absorción de comprimidos prototípicos de ibuprofeno de sodio

Este estudio piloto evaluó el perfil de absorción de tres comprimidos prototípicos de ibuprofeno de sodio diferentes comparados con un producto de ibuprofeno actualmente comercializado (de aquí en adelante, “patrón de referencia”).

El objetivo de este estudio era comparar la velocidad y extensión (hasta las 6 horas) de la absorción de ibuprofeno a partir de comprimidos prototípicos de ibuprofeno de sodio con el patrón de referencia.

Diseño de estudio global y descripción del plan

Este era un estudio monodosis aleatorizado abierto cruzado cuádruple. Se planeó incorporar 16 sujetos masculinos y femeninos sanos (números aproximadamente iguales de cada género) para asegurar que al menos 12 sujetos completaban el estudio. Se asignaron

aleatoriamente los sujetos a 1 a 4 secuencias de dosificación y recibieron una dosis de 400 mg de cada formulación de ibuprofeno después de una noche de ayuno en cada uno de los periodos de estudio. Se separó la dosificación para cada periodo de estudio al menos 48 horas. Se recogieron 18 muestras de sangre (de 3 ml cada una) en tubos de heparina de sodio de cada sujeto para el análisis de ibuprofeno racémico durante 6 horas durante cada uno de los cuatro periodos de estudio. Se extrajo un total de aproximadamente 216 ml de sangre de cada sujeto durante el estudio (excluyendo aproximadamente 30 ml de sangre necesaria para evaluaciones de seguridad y embarazo). Se albergaron los sujetos *in situ* durante el estudio.

Identidad del producto de investigación

10 Se usaron para el bioestudio los prototipos I-III indicados en las tablas 15(a) a 15(c).

Tabla 15(a): Formulación I

Se fabricó este prototipo en comprimidos redondos marrones. El peso no recubierto del núcleo era de 450 mg.

Compactación con rodillo	
Nombre del componente	mg/comp
Ibuprofeno de sodio	256,25
Dióxido de silicio coloidal	1,63
Manitol	66,12
Mezcla de compresión	
Nombre del componente	mg/comp
Ácido esteárico	2,0
Celulosa microcristalina	60,0
Dióxido de silicio coloidal	2,0
Laurilsulfato de sodio	2,0
Manitol	60,0
Recubrimiento	
Nombre del componente	mg/comp
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, polietilenglicol y agentes colorantes)	15,75

Agua purificada USP	N/A
Cera carnauba nº 1	0,0425
Acesulfamo de potasio	0,029
Sucralosa micronizada en polvo	0,090
Agente aromatizante (comprende alcohol etílico, aromas naturales y artificiales y propilenglicol)	0,229

Tabla 15(b): Formulación II

Se fabricó este prototipo en comprimidos redondos marrones. El peso no recubierto del comprimido era de 450 mg.

Compactación con rodillo	
Nombre del componente	mg/comp
Ibuprofeno de sodio	256,25
Dióxido de silicio coloidal	1,63
Manitol	66,12
Mezcla de compresión	
Nombre del componente	mg/comp
Ácido esteárico	2,0
Celulosa microcristalina	30,0
Dióxido de silicio coloidal	2,0
Laurilsulfato de sodio	2,0
Manitol	90,0
Recubrimiento	
Nombre de componente	mg/comp
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, polietilenglicol y agentes colorantes)	15,75
Agua purificada USP	N/A
Cera carnauba nº 1	0,0425
Acesulfamo de potasio	0,029
Sucralosa micronizada en polvo	0,090
Agente aromatizante (comprende alcohol etílico, aromas naturales y artificiales y propilenglicol)	0,229

Tabla 15(c): Formulación III

5 Se fabricó la formulación III en comprimidos redondos marrones. El peso no recubierto

de los comprimidos era de 450 mg.

Compactación con rodillo	
Nombre de componente	mg/du
Ibuprofeno de sodio	256,25
Dióxido de silicio coloidal	1,63
Manitol	59,64
Crospovidona	6,48
Mezcla de compresión	
Nombre de componente	mg/du
Ácido esteárico	2,0
Celulosa microcristalina	58,74
Dióxido de silicio coloidal	2,0
Laurilsulfato de sodio	2,0
Manitol	58,74
Crospovidona	2,52
Recubrimiento	
Nombre de componente	mg/du
Material de recubrimiento de película (comprende hipromelosa, polietilenglicol y agentes colorantes)	15,75
Agua purificada USP	N/A
Cera carnauba nº 1	0,0425
Acesulfamo de potasio	0,029
Sucralosa micronizada en polvo	0,090
Agente aromatizante (comprende alcohol etílico, aromas naturales y artificiales y propilenglicol)	0,229

- **Tratamiento A:** 2 x comprimidos prototípicos de 256 mg de ibuprofeno de sodio de formulación I (equivalente a 400 mg de ibuprofeno) a las 0 horas;
- **Tratamiento B:** 2 x comprimidos prototípicos de 256 mg de ibuprofeno de sodio de formulación II (equivalente a 400 mg de ibuprofeno) a las 0 horas;
- **Tratamiento C:** 2 x comprimidos prototípicos de 256 mg de ibuprofeno de sodio de formulación III (equivalente a 400 mg de ibuprofeno) a las 0 horas;
- **Tratamiento D, de referencia:** 2 x patrón de referencia de 200 mg (dosis total= 400

mg) a las 0 horas.

Se administraron todos los tratamientos en condiciones de ayuno.

Tratamientos administrados

Tabla 16: Medicación del estudio

Fármaco	Por unidad	Por dosis
Comprimido prototípico de ibuprofeno de sodio de formulación I	256 mg de ibuprofeno de sodio (equivalente a 200 mg de ibuprofeno)	2 comprimidos por vía oral
Comprimido prototípico de ibuprofeno de sodio de formulación II	256 mg de ibuprofeno de sodio (equivalente a 200 mg de ibuprofeno)	2 comprimidos por vía oral
Comprimido prototípico de ibuprofeno de sodio de formulación III	256 mg de ibuprofeno de sodio (equivalente a 200 mg de ibuprofeno)	2 comprimidos por vía oral
Patrón de referencia	200 mg de ibuprofeno solubilizado	2 cápsulas líquidas por vía oral

5 Metodología bioanalítica

Se analizó en las muestras de plasma el IBU racémico usando un procedimiento validado de cromatografía líquida de alta resolución con detección por espectrometría de masas/espectrometría de masas en serie (HPLC EM/EM).

Se derivaron los siguientes parámetros PK: AUCL, C_{máx}, Ln AUCL, Ln C_{máx}, T_{máx}, T_{cem} (tiempo para alcanzar una concentración plasmática de 6,4 µg/ml), T₂₀ (tiempo para alcanzar una concentración plasmática de 20 µg/ml) y T_{ret} (retardo de tiempo entre la administración de fármaco y el inicio de la absorción).

Comparaciones farmacocinéticas

Se evaluaron los siguientes pares de comparaciones:

- 15
- Comprimido prototípico de ibuprofeno de sodio de formulación I (tratamiento A) frente a patrón de referencia (tratamiento D)

- Comprimido prototípico de ibuprofeno de sodio de formulación II (tratamiento B) frente a patrón de referencia (tratamiento D)
- Comprimido prototípico de ibuprofeno de sodio de formulación III (tratamiento C) frente a patrón de referencia (tratamiento D).

5 **Análisis estadísticos**

Se analizaron con los datos de AUCL y $C_{máx}$, tanto transformados logarítmicamente como no transformados, las diferencias entre tratamientos usando un análisis de varianza (ANOVA) con efectos para género, sujeto (género), periodo, tratamiento e interacción tratamiento por género. Se retenía la interacción tratamiento por género en el modelo final si era significativa (al nivel de 0,10). Se ensayó el efecto del género usando el sujeto (género) como término de error, y usando una suma de cuadrados secuencial (de tipo 1).

Participaron en el ensayo un total de 17 sujetos (8 masculinos (47 %) y 9 femeninos (53 %)) de 23-44 años de edad. La media de edad e índice de masa corporal de la población era de 30,6 años (intervalo 23-44 años) y 24,3 kg/m² (intervalo 20,0–28,0 kg/m²). Once de los sujetos (64,7 %) eran blancos, seguido de 3 (17,7 %) negros, 2 (11,8 %) asiáticos y 1 (4,9 %) clasificado como de "otra" raza. 8 (47,1 %) sujetos eran de etnia hispana.

RESULTADOS FARMACOCINÉTICOS

Se representan a continuación los datos de concentración de sujeto individuales en cada momento de muestreo, así como el sumario de estadísticas para la concentración plasmática de ibuprofeno en cada momento de muestreo. Se ilustran las curvas de concentración plasmática media en la Figura 2 (escala lineal) y la Figura 3 (escala semilogarítmica) a continuación. Se muestran en la Figura 4 las curvas de concentración plasmática media (escala lineal) hasta 2 horas después de la dosificación.

Datos farmacocinéticos

Se resumen los resultados clave en la Tabla 17 siguiente. Cada uno de los tres

prototipos era bioequivalente al patrón de referencia con respecto tanto a la extensión (AUCL) de hasta 6 horas como a la velocidad ($C_{m\acute{a}x}$) de absorción de ibuprofeno, con los límites de confianza para cada relación de ensayo frente a formulación de referencia bien contenidos en el intervalo predefinido (75,0-133,3 %), así como en el intervalo convencional (80-125 %) para bioequivalencia. Se absorbieron rápidamente las tres formulaciones (Figura 4) y alcanzaron sus concentraciones máximas respectivas ($T_{m\acute{a}x}$) al cabo de 40 minutos de media, algo más rápido respecto al patrón de referencia, que mostró un $T_{m\acute{a}x}$ medio de ~52 minutos. Los tres prototipos alcanzaron un T_{cem} (tiempo hasta una concentración plasmática de 6,4 $\mu\text{g/ml}$) al cabo de 12 minutos de la dosificación y un T_{20} (tiempo hasta una concentración plasmática de 20 $\mu\text{g/ml}$) al cabo de 18,2 minutos de la dosificación, más rápido que los tiempos respectivos para el patrón de referencia de aproximadamente 22 minutos y 29 minutos.

En conjunto, la formulación prototípica II exhibió el perfil PK más rápido en los tiempos más cortos para umbrales de concentración plasmática relevantes ($T_{m\acute{a}x}$, T_{cem} y T_{20}) y la máxima $C_{m\acute{a}x}$; sin embargo, los perfiles PK de los otros dos prototipos eran también prometedores, y similares a los del prototipo II.

Se resumen los resultados clave en la Tabla 17 siguiente.

Tabla 17: Sumario de resultados- parámetros farmacocinéticos de IBU (media, desviación estándar e intervalos de confianza del 90 %)

Tratamiento	AUCL ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{m\acute{a}x}$ (min)	T_{cem} (min)	T_{20} (min)
A: IBU prototípico I	125,80(21,5)	47,41(8,6)	38,75(10,8)	11,36(4,3)	17,74(6,4)
B: IBU prototípico II	123,98(20,0)	49,58(7,8)	32,76 (6,1)	10,77(4,4)	16,31(5,0)
C: IBU prototípico III	123,44(16,5)	47,06(9,0)	36,70(12,3)	11,72(5,3)	18,16(7,6)
D: patrón de referencia	121,52(18,8)	47,61(8,9)	52,36 (16,7)	22,18(8,5)	28,94(12,6)
Relación A/D^ (%)	103,26	99,73			
IC del 90 %^	100,7-105,9	93,0-106,9			
Relación B/D^ (%)	101,93	104,62			
IC del 90 %^	99,4-104,6	97,6-112,2			

Tratamiento	AUCL (µg.h/ml)	C _{máx} (µg/ml)	T _{máx} (min)	T _{cem} (min)	T ₂₀ (min)
Relación C/D [^] (%)	101,87	98,74			
IC del 90 % [^]	99,3-104,5	92,1-105,8			

[^]Basado en parámetros transformados logarítmicamente ajustados.

Nota: Cada formulación contenía un equivalente molar de 400 mg de ibuprofeno.

Conclusiones farmacocinéticas globales

Los tres prototipos eran bioequivalentes al patrón de referencia con respecto tanto a la extensión (AUC) de hasta 6 horas como a la velocidad (C_{máx}) de absorción de ibuprofeno. Los límites de confianza para cada relación de formulación de ensayo frente a referencia estaban bien contenidos dentro del intervalo establecido (80-125 %) para bioequivalencia. Las tres formulaciones prototípicas se absorbieron rápidamente de media, con valores de T_{máx} al cabo de 40 minutos después de la dosis.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GLOBALES

Este estudio piloto comparó la velocidad y extensión de la absorción de ibuprofeno de tres formulaciones prototípicas de ibuprofeno de sodio con el patrón de referencia. Se determinó que los tres prototipos eran bioequivalentes al patrón de referencia con respecto a AUCL y C_{máx}, y los tres prototipos se absorbieron rápidamente, con tiempos hasta la concentración plasmática máxima (T_{máx}) al cabo de 40 minutos de la dosificación. Además, los tiempos hasta concentración plasmática máxima (T_{máx}), los tiempos hasta concentración plasmática eficaz mínima (T_{cem}) y los tiempos hasta concentración plasmática de 20 µg/ml (T₂₀) eran más rápidos para los tres prototipos de ibuprofeno de sodio en comparación con el patrón de referencia.

Estos datos son consistentes con un estudio PK anterior que comparaba el perfil de absorción de otro producto de ibuprofeno de sodio con el patrón de referencia, lisinato de ibuprofeno e ibuprofeno convencional, que demostró que el ibuprofeno de sodio era bioequivalente al patrón de referencia y al lisinato de ibuprofeno para C_{máx} y AUC, con un T_{máx}

ligeramente más rápido. Además, este estudio encontró que el ibuprofeno de sodio era bioequivalente al ibuprofeno convencional para AUC, pero se absorbía más rápido (mayor $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ más rápida). Puesto que esta otra formulación de ibuprofeno de sodio proporcionaba también un inicio más rápido de la analgesia que los comprimidos de ibuprofeno patrón, estos
5 datos sugieren que los comprimidos de ibuprofeno de sodio ensayados en el presente estudio pueden proporcionar un inicio de la analgesia más rápido que los comprimidos de ibuprofeno patrón, y al menos tan rápido como el patrón de referencia.

Las tres formulaciones prototípicas de ibuprofeno de sodio y patrón de referencia evaluadas en este estudio piloto eran todas bien toleradas.

10 La presente invención no ha de limitar su alcance a las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. Es más, resultarán evidentes diversas modificaciones de la invención además de las descritas en la presente memoria para los expertos en la técnica de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Se pretende que dichas modificaciones entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. La presente invención no ha de limitar su
15 alcance a las realizaciones específicas descritas aquí.

Ha de entenderse además que todos los valores son aproximados y se proporcionan para descripción.

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende un núcleo, comprendiendo dicho núcleo ibuprofeno de sodio, y teniendo dicha composición un bajo contenido de sodio.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en forma de un comprimido o comprimido oblongo, que comprende además al menos un recubrimiento.
- 10 3. Una composición farmacéutica que comprende un núcleo, comprendiendo dicho núcleo ibuprofeno de sodio, y teniendo dicha composición una relación de ibuprofeno de sodio a contenido de sodio total de aproximadamente 11:1.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende un núcleo recubierto, conteniendo dicho núcleo ibuprofeno de sodio y teniendo dicho núcleo recubierto un contenido de sodio de menos de 23 mg/unidad de dosificación.
- 20 5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en la que el $T_{\text{máx}}$ de ibuprofeno obtenido por un ser humano que tome dos de dichos núcleos es de aproximadamente 40 minutos o menos.
6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en la que el núcleo comprende además al menos un aglutinante.

7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en la que el núcleo comprende además al menos dos aglutinantes.

8. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en la que el ibuprofeno de sodio del núcleo de comprimido está presente en forma de un dihidrato.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que el dihidrato de ibuprofeno de sodio está presente en una cantidad del 50 al 90 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica.

10

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que el dihidrato de ibuprofeno de sodio está presente en una cantidad del 60 al 80 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica.

11. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que el hidrato de ibuprofeno de sodio está presente en una cantidad del 60 al 70 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica.

12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, que comprende además, uno o más excipientes adicionales en una cantidad del 0,1 al 20 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica.

13. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en la que el uno o más aglutinantes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad del 10 al 50 % en peso, basada en el peso del núcleo de la

composición farmacéutica.

14. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, que tiene una dureza de más de 30 N.

5

15. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, que tiene una dureza de más de 40 N.

10

16. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, que tiene una dureza de más de 80 N.

15

17. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en la que el uno o más recubrimientos farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad del 0,1 al 10 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica.

20

18. Un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica que comprende un núcleo de ibuprofeno de sodio que proporciona un bajo contenido de sodio diario, que comprende la etapa de comprimir la composición farmacéutica en un núcleo que tiene una dureza de más de 30 N.

25

19. Un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica que comprende un núcleo que contiene ibuprofeno de sodio, que comprende la etapa de comprimir el ibuprofeno de sodio y uno o más excipientes en un núcleo y recubrir dicho núcleo, teniendo dicho núcleo una dureza de más de 30 N y teniendo dicho núcleo recubierto un contenido de sodio de

menos de 23 mg/unidad de dosificación.

20. Un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica que comprende un núcleo, comprendiendo dicho núcleo ibuprofeno de sodio y teniendo dicha composición una
5 relación de ibuprofeno de sodio a contenido de sodio total de aproximadamente 11:1.
21. El procedimiento según la reivindicación 20, en el que dicha composición proporciona un contenido de sodio diario máximo de menos de 140 mg/día.
- 10 22. El procedimiento según la reivindicación 20, en el que el $T_{\text{máx}}$ de ibuprofeno obtenido por un ser humano que toma dos de dichos núcleos es de aproximadamente 40 minutos o menos.
23. El procedimiento según las reivindicaciones 20 ó 22, comprendiendo además el núcleo
15 al menos un aglutinante y al menos un recubrimiento y estando la composición farmacéutica en forma de un comprimido o comprimido oblongo.
24. El procedimiento según las reivindicaciones 20 ó 22, comprendiendo además el núcleo al menos un aglutinante.
20
25. El procedimiento según las reivindicaciones 20 ó 22, en el que el ibuprofeno de sodio del núcleo está presente en forma de un dihidrato.
26. El procedimiento según la reivindicación 25, en el que el dihidrato de ibuprofeno de
25 sodio está presente en una cantidad del 50 al 90 % en peso, basada en el peso del núcleo de

la composición farmacéutica.

27. El procedimiento según la reivindicación 25, en el que el dihidrato de ibuprofeno de sodio está presente en una cantidad de al menos el 60 al 90 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica.

28. El procedimiento según la reivindicación 25, en el que el dihidrato de ibuprofeno de sodio está presente en una cantidad del 60 al 80 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica.

29. El procedimiento según las reivindicaciones 22 ó 24, teniendo la composición comprimida una dureza de más de 40 N.

30. El procedimiento según las reivindicaciones 22 ó 24, teniendo la composición comprimida una dureza de más de 80 N.

31. El procedimiento según las reivindicaciones 22 ó 24, en el que la cantidad de uno o más aglutinantes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables está presente en una cantidad del 10 al 50 % en peso, basada en el núcleo de la composición farmacéutica.

32. El procedimiento según las reivindicaciones 22 ó 24, en el que el uno o más recubrimientos farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad del 0,1 al 10 % en peso, basada en el peso del núcleo de la composición farmacéutica.

33. Una composición farmacéutica que comprende un núcleo de ibuprofeno de sodio, en la

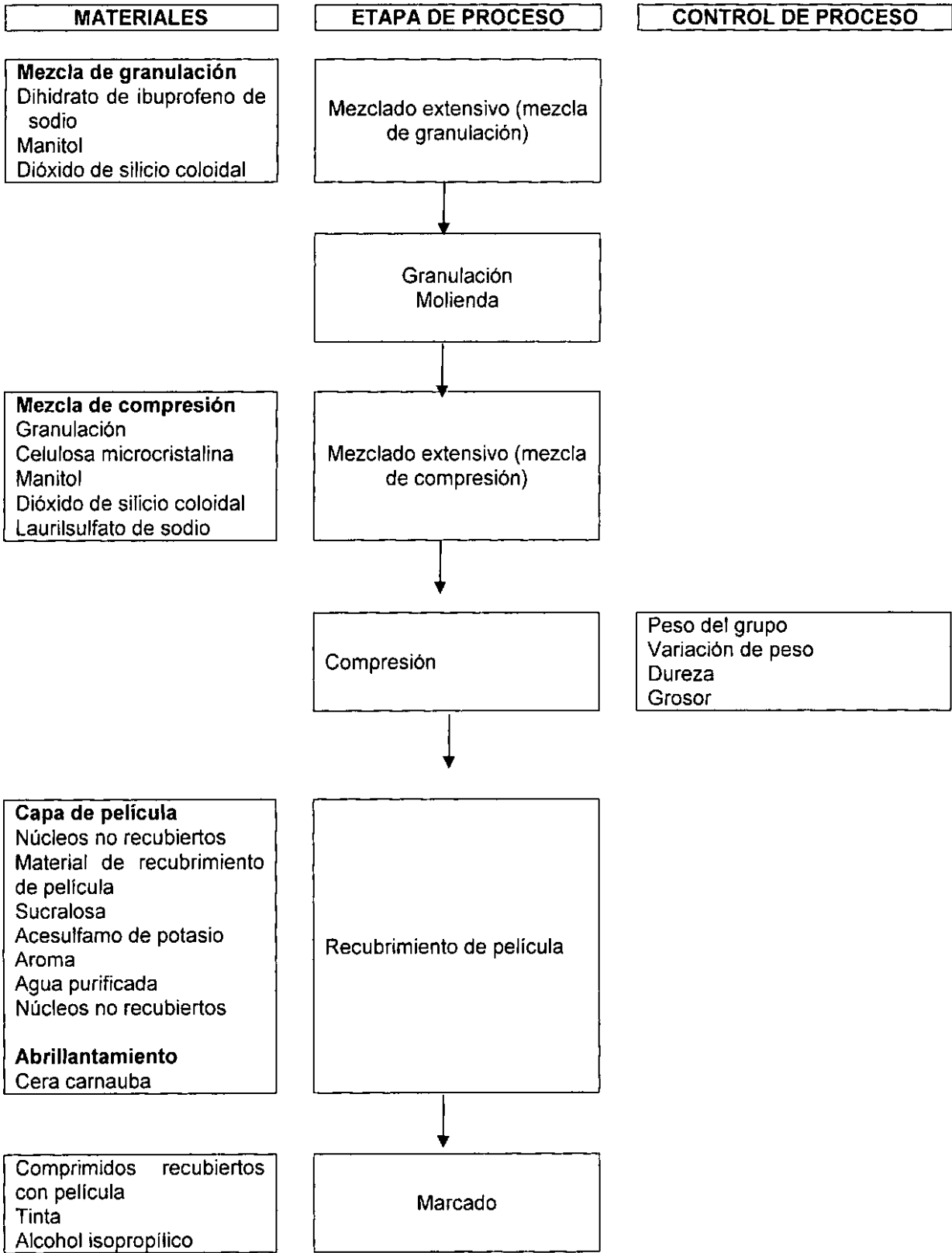
que el $T_{\text{máx}}$ de ibuprofeno obtenido por un ser humano que tome una cantidad equivalente a 400 mg de ibuprofeno es de aproximadamente 40 minutos o menos.

34. Una composición farmacéutica según la reivindicación 33 que tiene una dureza de más
5 de 40 N.

Resumen

Se describen composiciones de ibuprofeno de sodio y procedimientos de fabricación de comprimidos y comprimidos oblongos que comprenden ibuprofeno de sodio. La formulación es ventajosa porque permite la formación de comprimidos que tienen bajo contenido de sodio y proporciona además comprimidos que exhiben estabilidad física mejorada, alta dureza de comprimido y alta resistencia, unido a excelentes características de disolución y de biodisponibilidad. Las formulaciones y procesos son además ventajosos porque pueden producirse en grandes cantidades sin un número inaceptable de comprimidos defectuosos.

Figura 1: Diagrama de flujo de la producción de comprimidos de ibuprofeno de sodio de 256,25 mg



60

Figura 2: Concentración plasmática media de ibuprofeno con el tiempo

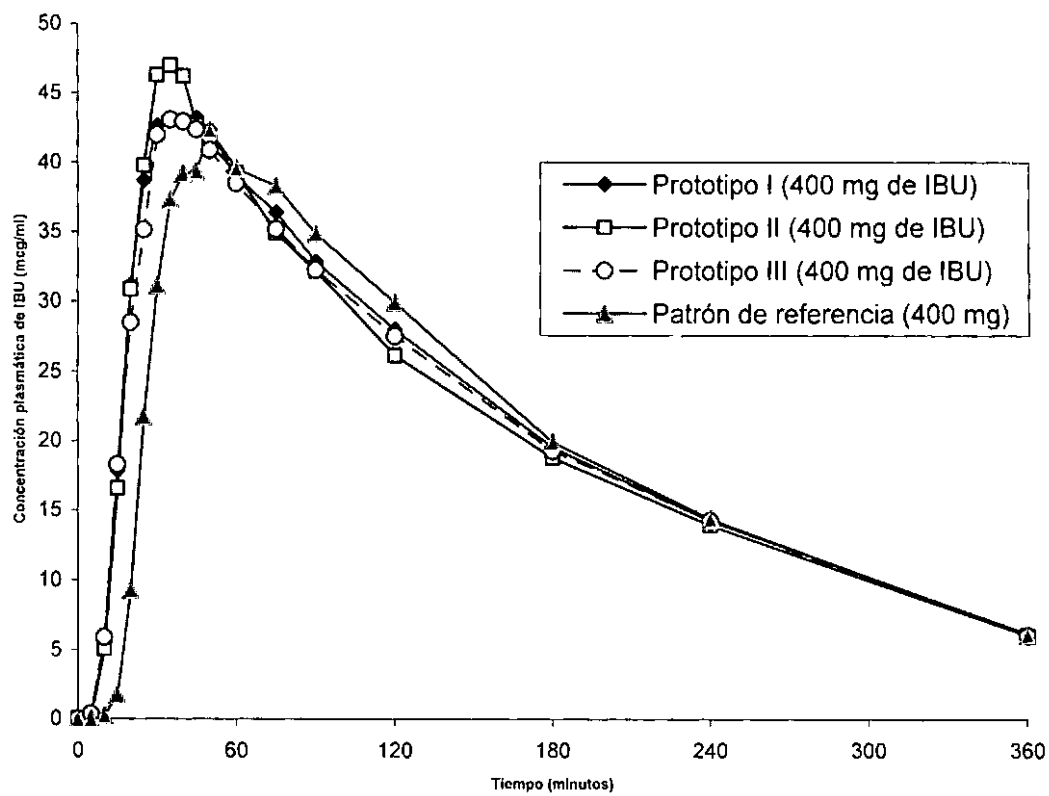
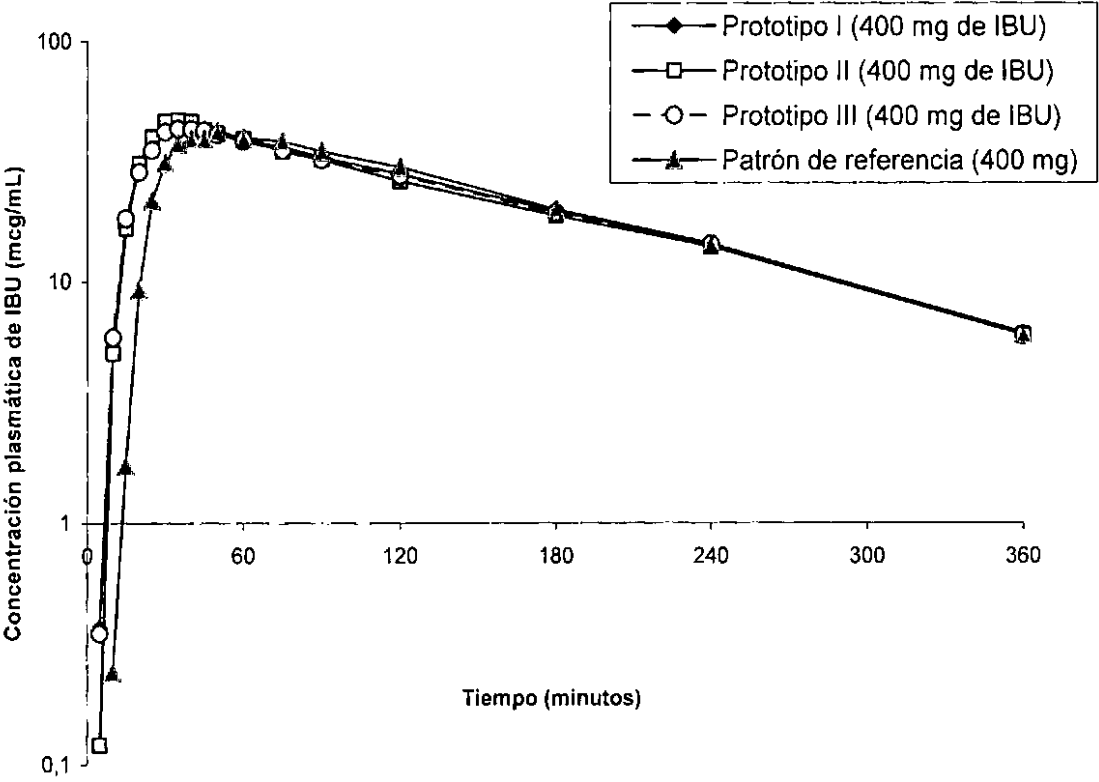


Figura 3: Concentración plasmática media de ibuprofeno con el tiempo (escala semilogarítmica)



61

Figura 4: Concentración plasmática media de ibuprofeno durante las primeras dos horas

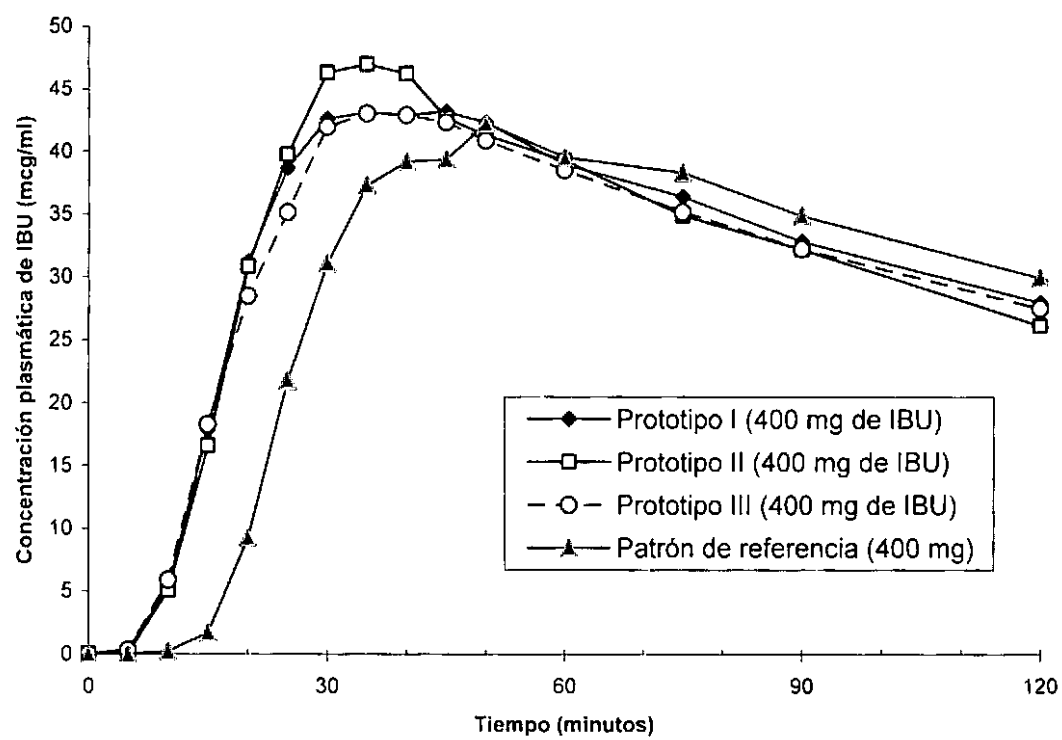
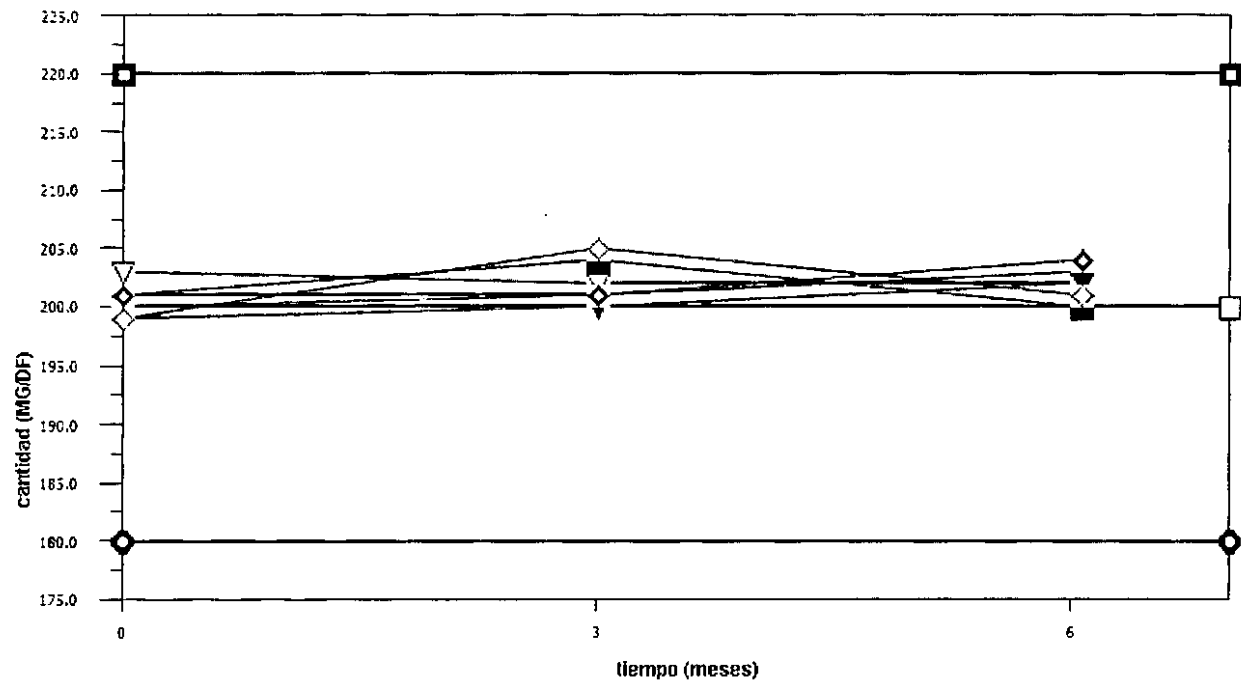


Figura 5
Ibuprofeno a 25/60 U (comprimidos)



62

Figura 6

Ibuprofeno a 25/60 y 25/60 S (comprimidos)

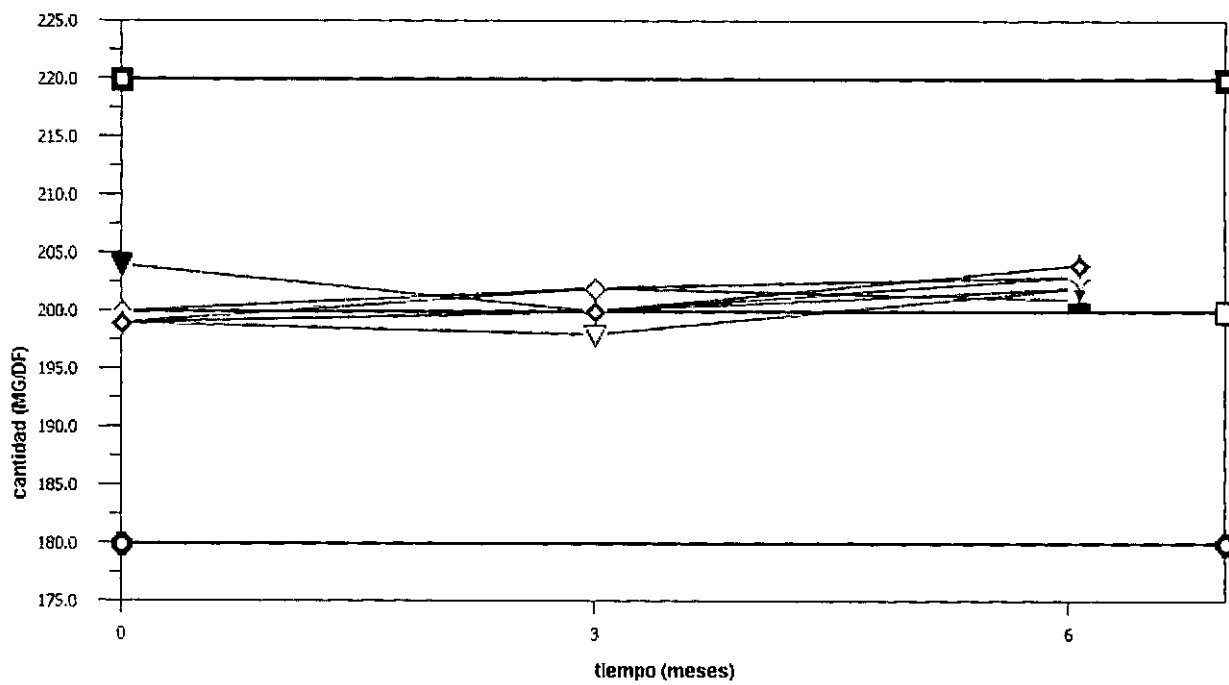


Figura 7

Ibuprofeno a 30/65 U (comprimidos)

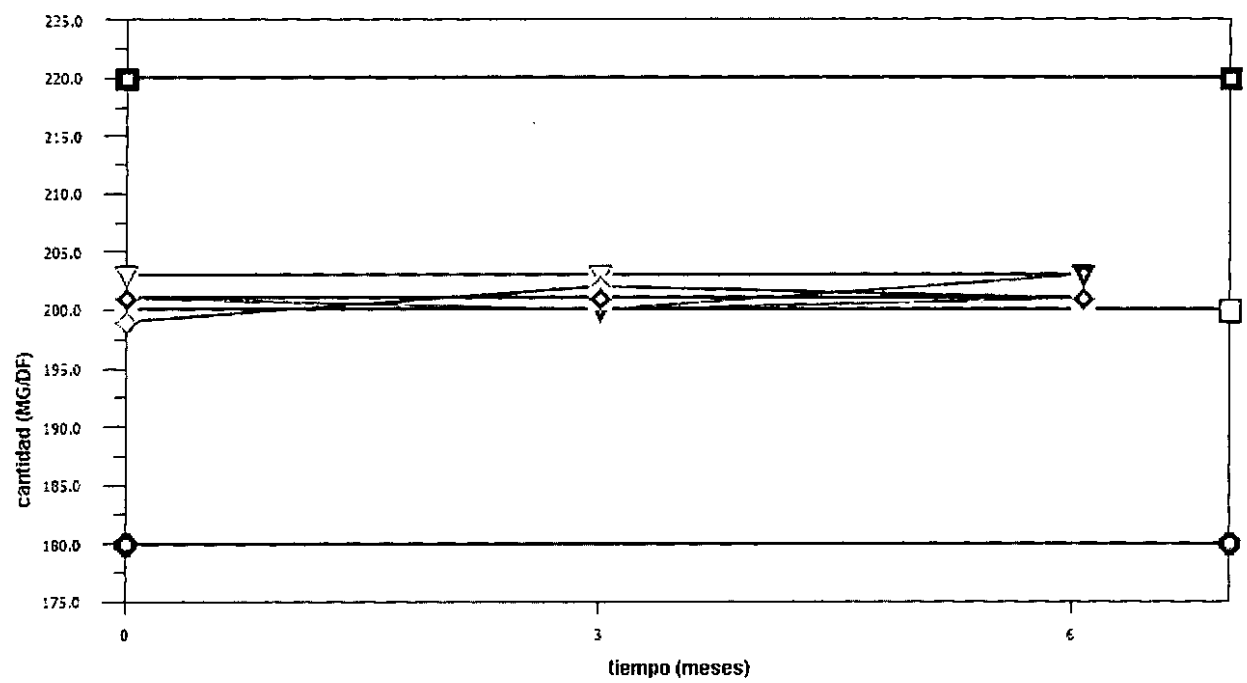


Figura 8

Ibuprofeno a 30/65 y 30/65 S (comprimidos)

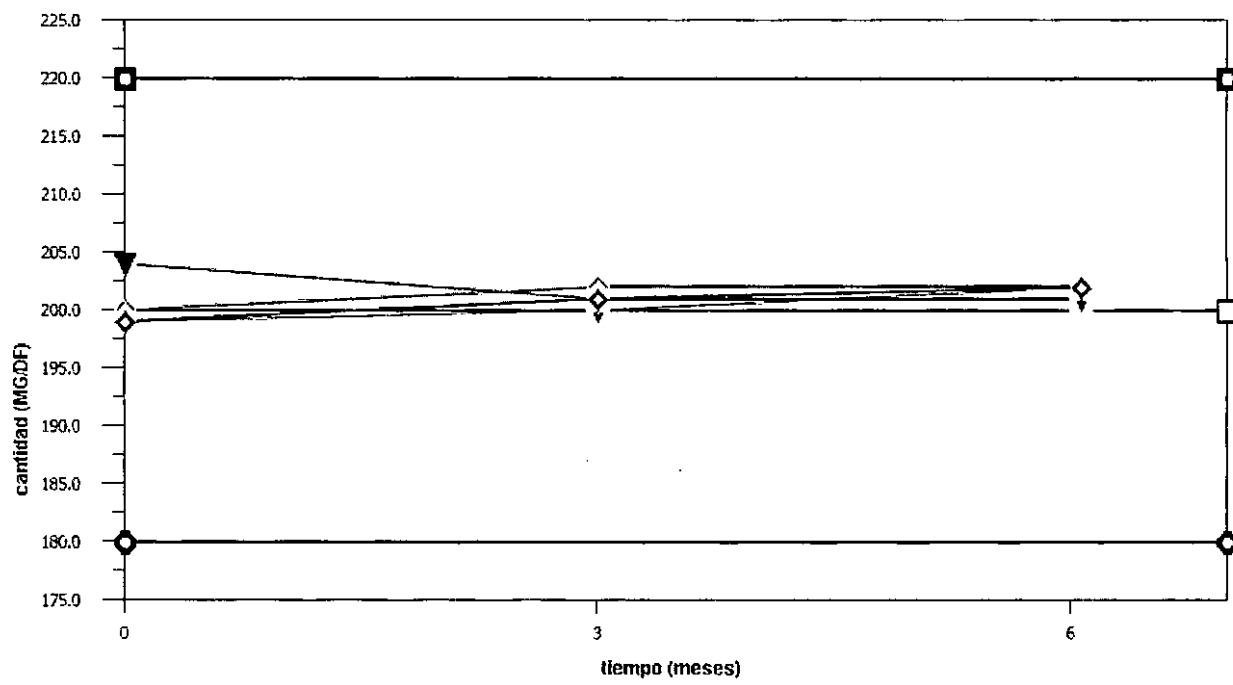


Figura 9

Ibuprofeno a 40/75 U (comprimidos)

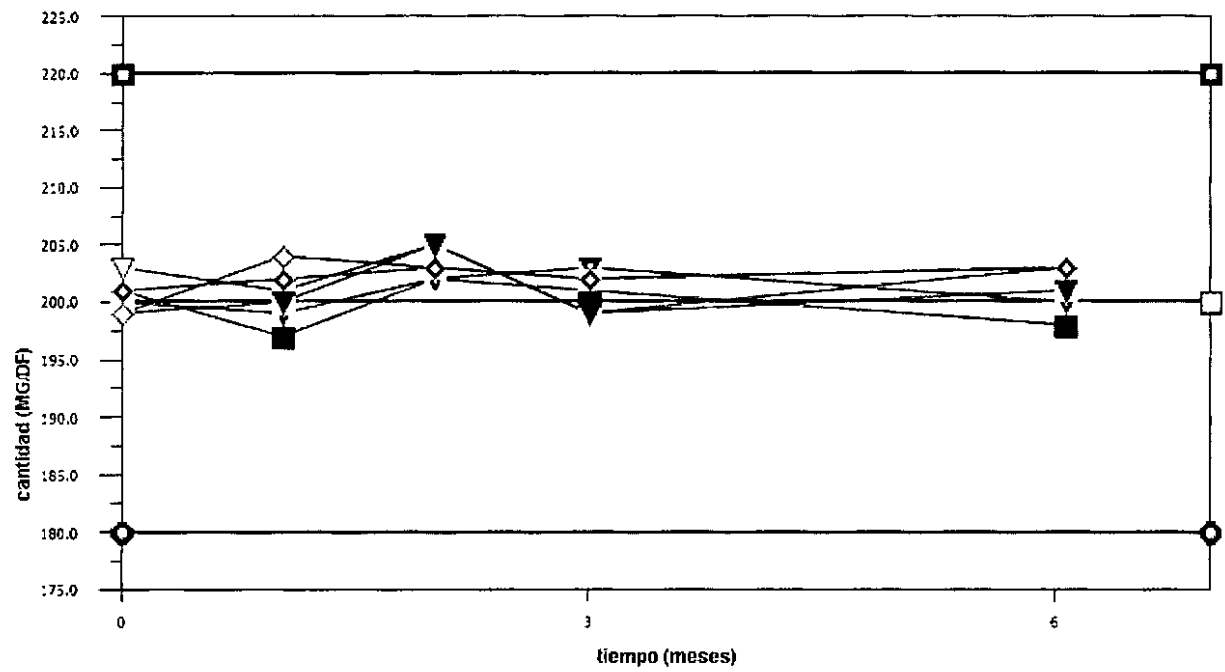


Figura 10

Ibuprofeno a 40/75 y 40/75 S (comprimidos)

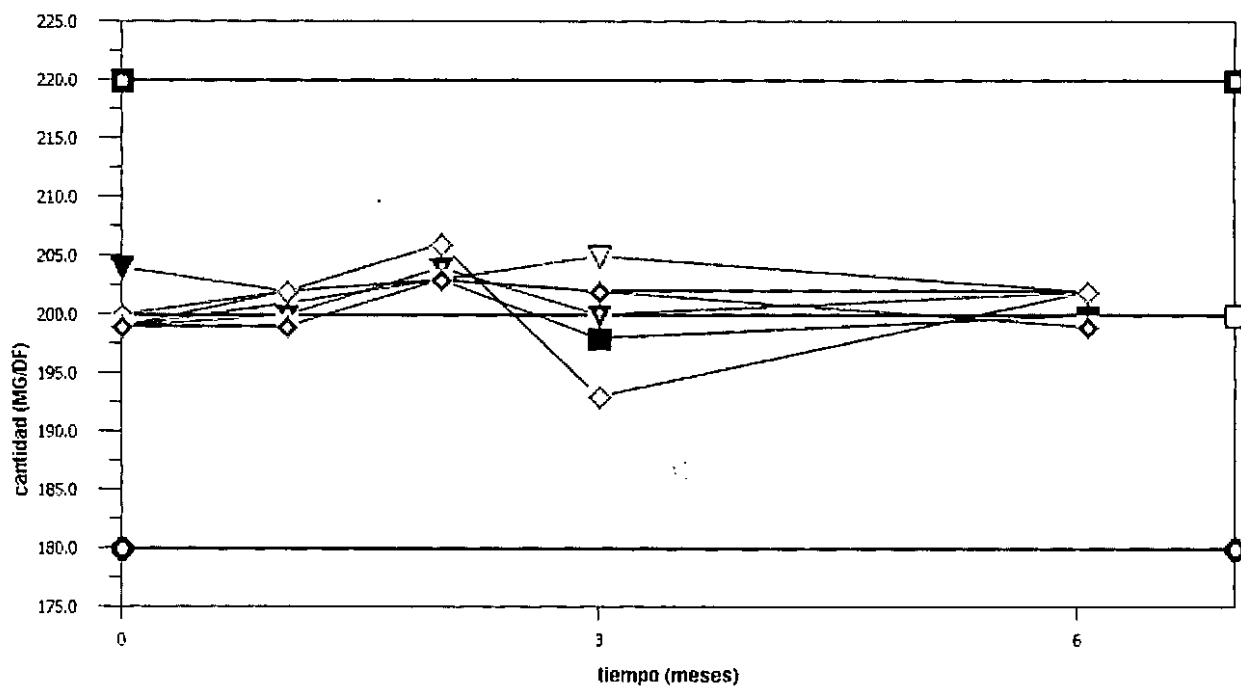
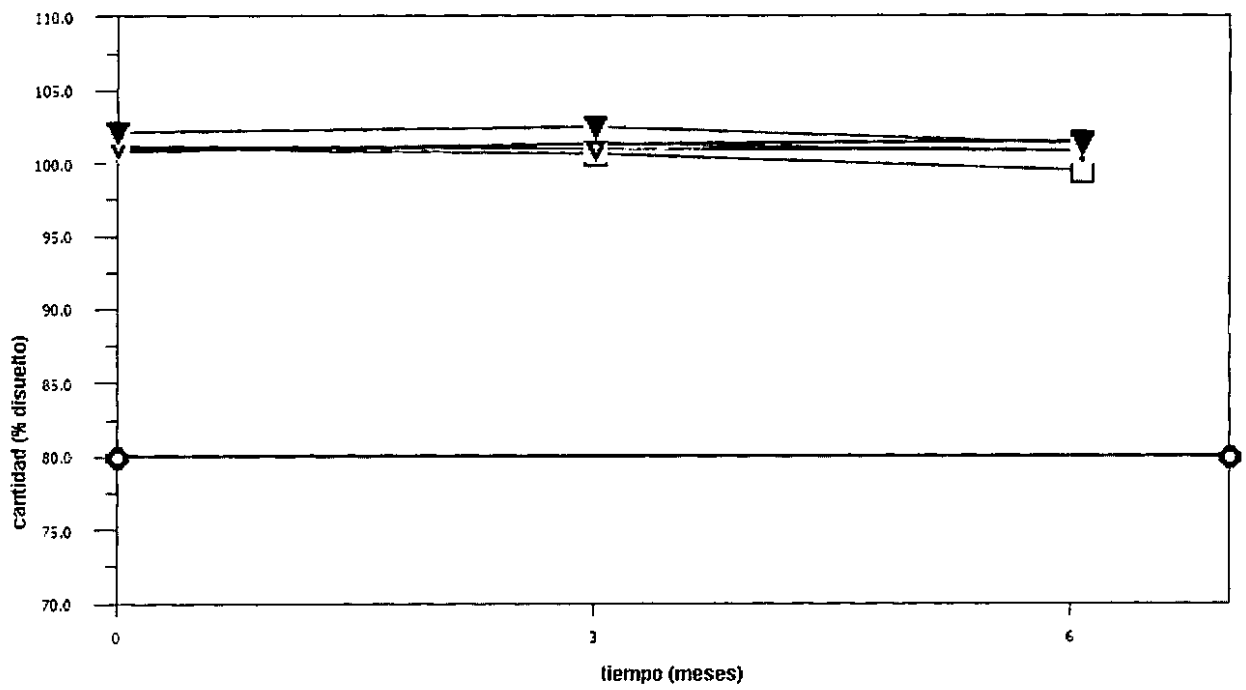


Figura 11

Disolución de ibuprofeno a 25/60 U (comprimidos)



63

Figura 12

Disolución de ibuprofeno a 25/60 y 25/60 S (comprimidos)

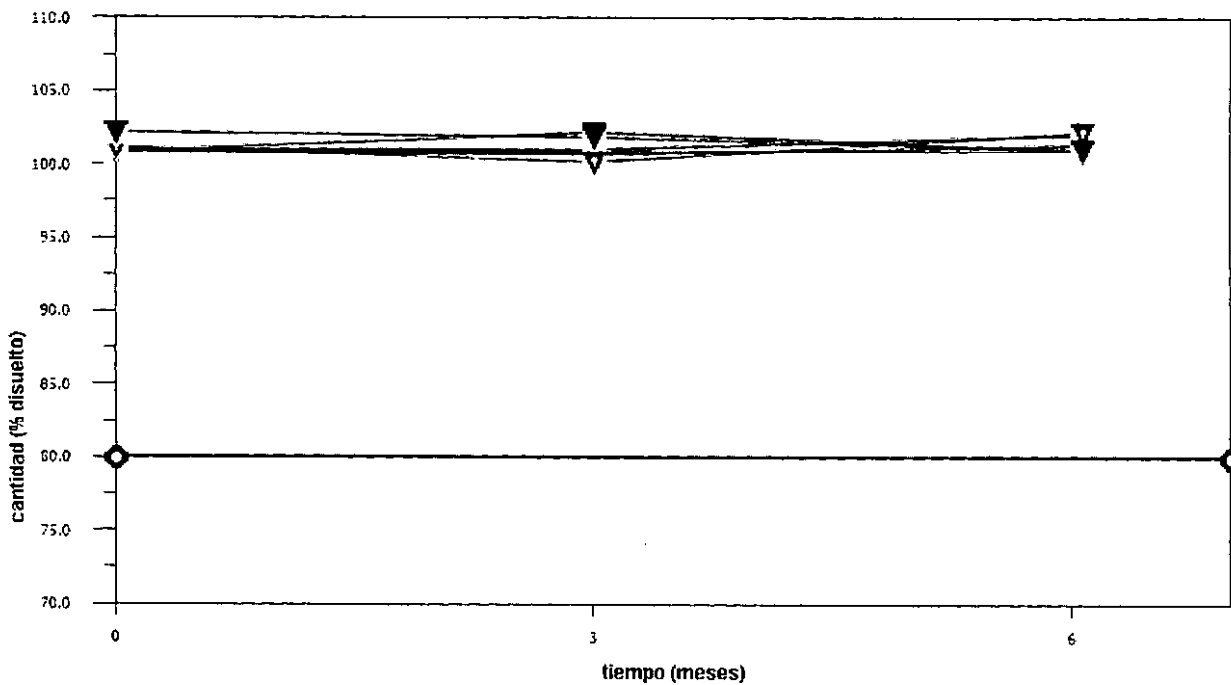
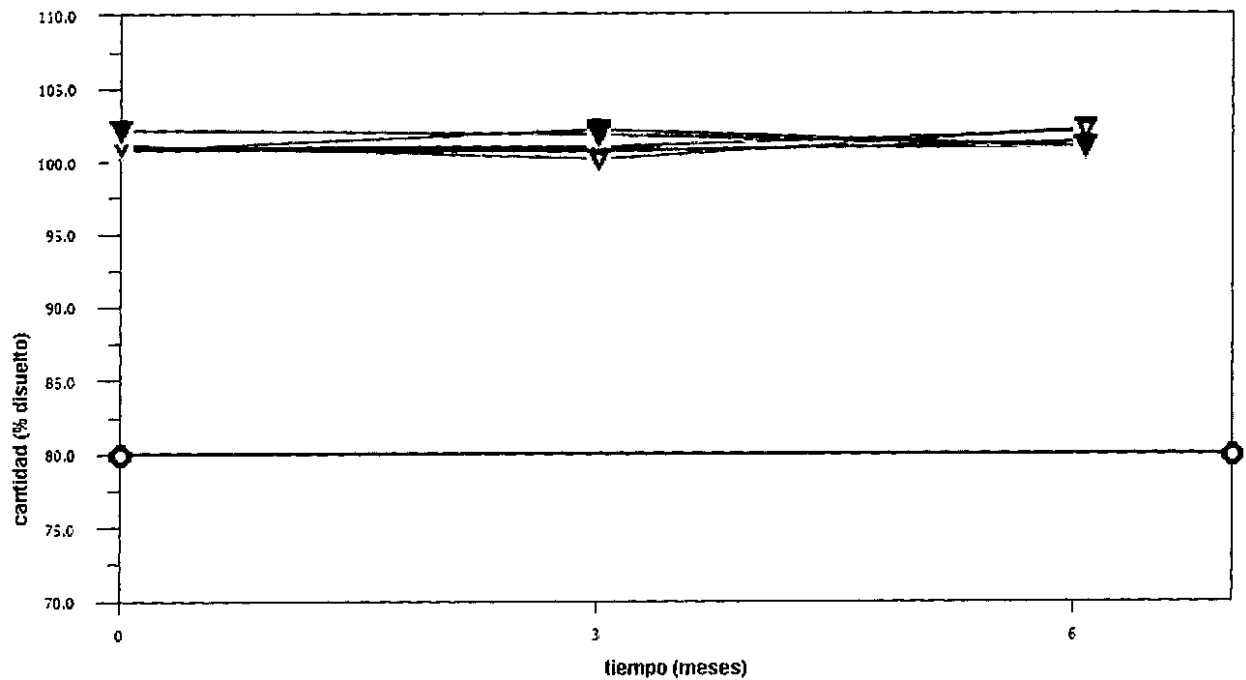


Figura 13

Disolución de ibuprofeno a 30/65 U (comprimidos)



66

Figura 14

Disolución de ibuprofeno a 30/65 y 30/65 S (comprimidos)

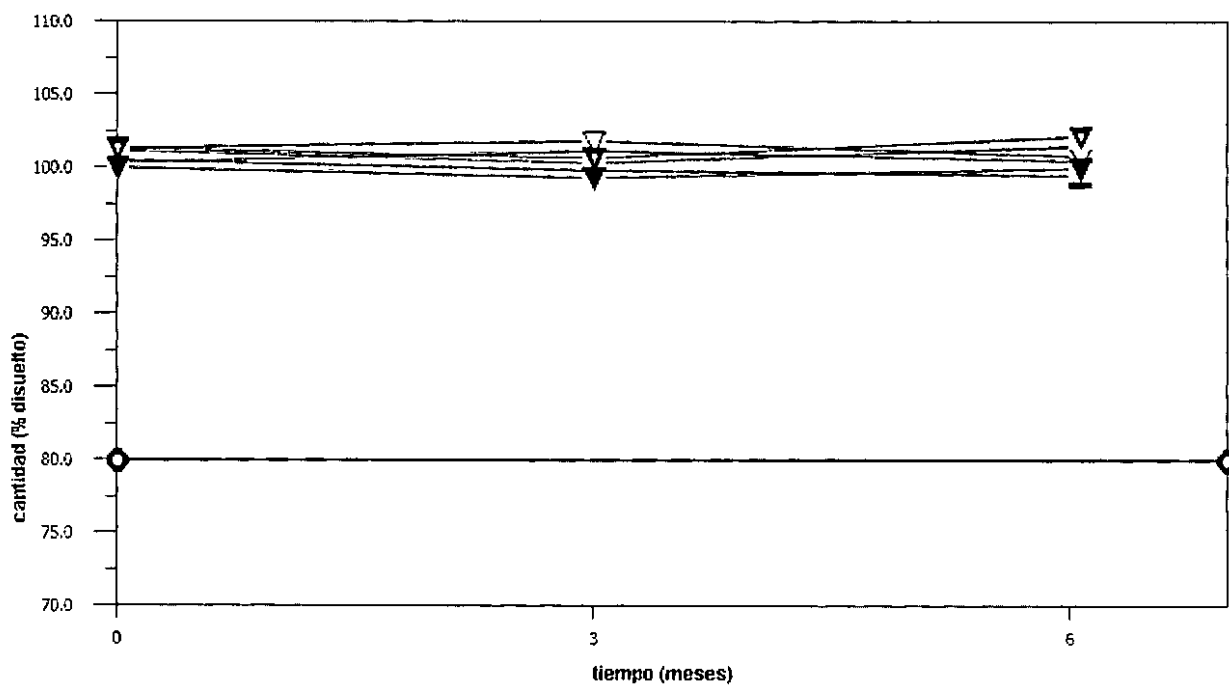
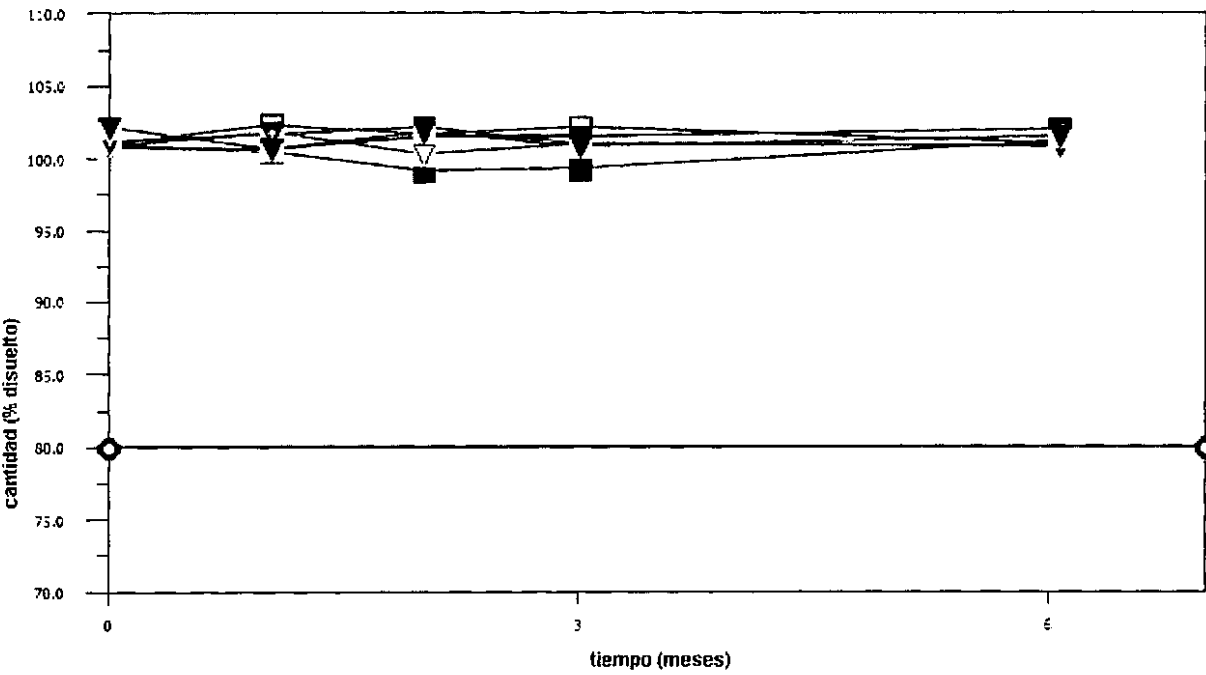


Figura 15

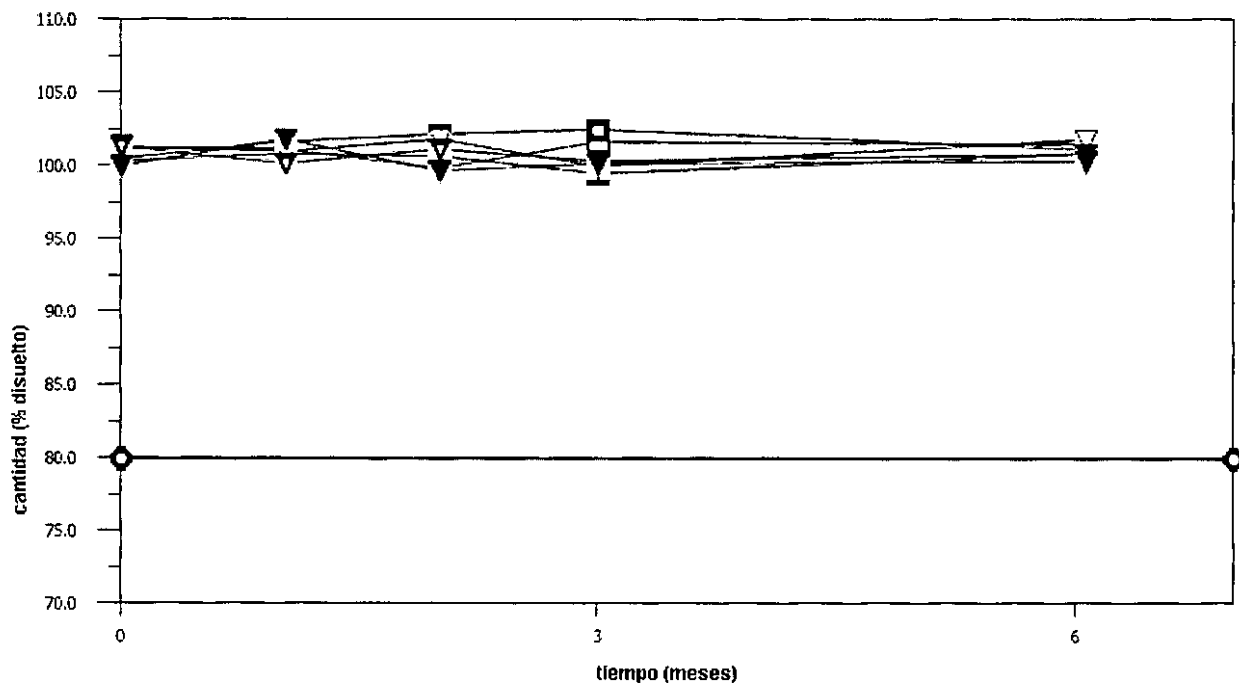
Disolución de ibuprofeno a 40/75 U (comprimidos)



67

Figura 16

Disolución de ibuprofeno a 40/75 y 40/75 S (comprimidos)



68

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/039346
- (22) International Filing Date:
21 June 2010 (21.06.2010)
- (25) Filing Language:
English
- (26) Publication Language:
English
- (30) Priority Data:
61/219,149 22 June 2009 (22.06.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
WYETH LLC [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SEYER, Jeffery, J. [US/US]; 2409 Grey Oak Drive, Richmond, VA 23236 (US). CONDER, Amy, L. [US/US]; 4050 Trisha Trail, Midlothian, VA 23112 (US). TAYLOR, Angela, P. [US/US]; 91 Old York Circle, Clayton, NC 27527 (US). SHAW, Bonny, Rene [US/US]; 9135 Tunstall Road, New Kent, VA 23124 (US).
- (74) Agents: JOHNSON, Stephen E. et al.; Pfizer, Inc., Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[Continued on next page]

(54) Title: SODIUM IBUPROFEN TABLETS AND METHODS OF MANUFACTURING PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS INCLUDING SODIUM IBUPROFEN

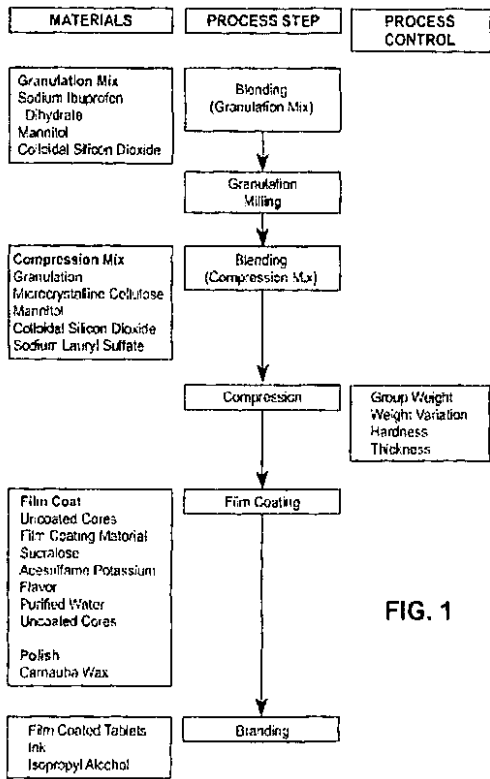


FIG. 1

(57) Abstract: Sodium ibuprofen compositions and methods of manufacturing tablets and caplets comprising sodium ibuprofen are described. The formulation is advantageous because it allows for the formation of tablets having low sodium content and further provides tablets exhibiting improved physical stability, high tablet hardness and high strength, coupled with excellent dissolution and bioavailability characteristics. The formulations and processes are further advantageous because they can be produced in large quantities without an unacceptable number of defective tablets.

WO 2011/005478 A3

WO 2011/005478 A3



TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(88) Date of publication of the international search report:
17 November 2011

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/039346

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K9/28 A61K31/192
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/035024 A1 (ROCHE CONSUMER HEALTH AG [CH]) 29 April 2004 (2004-04-29) page 8, lines 9-17; claim 33 page 15, line 29 - page 16, line 8 page 21, lines 20-28 claim 17 example 2 figure 3	1-34
X	WO 92/20334 A1 (BOOTS CO PLC [GB]) 26 November 1992 (1992-11-26) figures 12-14 ----- -/-	1-15, 17-29, 31-34

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 September 2011

Date of mailing of the international search report

29/09/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siebum, Bastiaan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/039346

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/30699 A2 (BOOTS CO PLC [GB]; PRICE IAN ASHLEY [GB]) 28 August 1997 (1997-08-28) pages 12-13 examples 1-27	1-34
X,P	----- WO 2009/101258 A1 (ATACAMA LABS OY [FI]; HEILAKKA ERKKI [FI]; POLITI GIOVANNI [FI]) 20 August 2009 (2009-08-20) examples 1-3 -----	1-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/039346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004035024	A1	29-04-2004	AR 041428 A1 18-05-2005
			AT 309789 T 15-12-2005
			AU 2003266094 A1 04-05-2004
			BR 0315248 A 23-08-2005
			CA 2500987 A1 29-04-2004
			CH 693586 A5 31-10-2003
			CN 1705470 A 07-12-2005
			CO 5700709 A2 30-11-2006
			DE 50301661 D1 22-12-2005
			DK 1410793 T3 03-04-2006
			EC SP055793 A 11-08-2005
			EP 1410793 A1 21-04-2004
			ES 2249702 T3 01-04-2006
			HR 20050429 A2 30-06-2005
			IL 167357 A 04-05-2009
			JP 4608316 B2 12-01-2011
			JP 2006505558 A 16-02-2006
			KR 20050083760 A 26-08-2005
			MA 27490 A1 01-08-2005
			MX PA05003592 A 30-09-2005
			NZ 539405 A 22-12-2006
			PA 8586101 A1 10-05-2005
			PE 04172004 A1 14-07-2004
			SI 1410793 T1 30-04-2006
			TW 1262800 B 01-10-2006
			US 2004102522 A1 27-05-2004
			ZA 200502925 A 22-02-2006
WO 9220334	A1	26-11-1992	AT 195417 T 15-09-2000
			AU 658415 B2 13-04-1995
			BG 61676 B1 31-03-1998
			BG 98214 A 15-07-1994
			CA 2102530 A1 14-11-1992
			CN 1068734 A 10-02-1993
			CZ 9302405 A3 16-03-1994
			DE 69231359 D1 21-09-2000
			DE 69231359 T2 08-02-2001
			DK 0584108 T3 09-10-2000
			EG 20309 A 31-10-1998
			EP 0584108 A1 02-03-1994
			ES 2148175 T3 16-10-2000
			FI 934964 A 10-11-1993
			GR 3034780 T3 28-02-2001
			HU 219242 B 28-03-2001
			IE 921393 A1 18-11-1992
			IL 101818 A 17-08-1999
WO 9220334	A1		JP 3326174 B2 17-09-2002
			JP 6507159 T 11-08-1994
			NO 934102 A 12-11-1993
			NO 982500 A 12-11-1993
			NZ 242640 A 25-11-1993
			PT 100476 A 31-08-1993
			RO 118371 B1 30-05-2003
			RU 2145219 C1 10-02-2000
			SK 125993 A3 06-04-1994
			US 6525214 B1 25-02-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/039346

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9730699	A2	28-08-1997	AT 273696 T	15-09-2004
			AU 722991 B2	17-08-2000
			AU 1793797 A	10-09-1997
			BG 64165 B1	31-03-2004
			BG 102744 A	31-05-1999
			CA 2246344 A1	28-08-1997
			CN 1215989 A	05-05-1999
			CZ 9802617 A3	11-11-1998
			DE 69730314 D1	23-09-2004
			DE 69730314 T2	18-08-2005
			EP 0881899 A2	09-12-1998
			ES 2227670 T3	01-04-2005
			HU 9901454 A2	30-08-1999
			JP 2000507922 A	27-06-2000
			JP 2009073847 A	09-04-2009
			NO 983825 A	20-10-1998
			NZ 331416 A	28-02-2000
			PL 328465 A1	01-02-1999
			PT 881899 E	31-12-2004
			RU 2182000 C2	10-05-2002
			SK 114298 A3	11-01-1999
			US 2002034540 A1	21-03-2002
			ZA 9701446 A	25-11-1997

WO 2009101258	A1	20-08-2009	NONE	



No. 11-177193- -00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:21:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐