

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



NO. 07-110594- -00000-0000

Fecha: 2007-10-22 10:51:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTLIYII Eje: 378 FASLNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo I.	☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)

Nombre: LOSAN PHARMA GMBH	IDENTIFICACION
Dirección: Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Alemania	
Nacionalidad o Domicilio: Neuenburg, Alemania	
Lugar de Constitución: Alemania	
Teléfono: Fax: E-Mail:	
C.C. ☐ NIT ☐	
C.E. ☐ Otro ☐	
Cual	
Número	

③ REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	IDENTIFICACION
Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6	
Teléfono: 634 1500 Fax: 376 2211	
E-Mail: office.bogota@bakernet.com	
C.C. ☒ NIT ☐	
C.E. ☐ Otro ☐	
Cual	
Número 79.143.366 de Usaquén TP 20.281	

④ INVENTOR (ES) (72)

Nombre: GRUBER, Peter
Dirección: Bächelhurst 13b, 79249 Merzhausen, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Alemán

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/060973	Fecha 22-MAR-06
Publicación Internacional No. WO2006/100281	Fecha 28-SEP-06

⑥ Título (54) IBUPROFENO SOLUBILIZADO

⑦ Clasificación Internacional (51) A61K 9/50, A61K 31/19

⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	22-MAR-05	05006188.6
	EP	23-DIC-05	05028321.7

SI ☒ NO ☐

⑨ Comprobante de pago No. 07-76777 Fecha 21-SEP-07

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ 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
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ 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: **Extraceros. reporte de búsqueda, rep. preliminar sobre patentabilidad cap. 1 y notificación de documento de prioridad.**

11 FIGURA CARATERISTICA

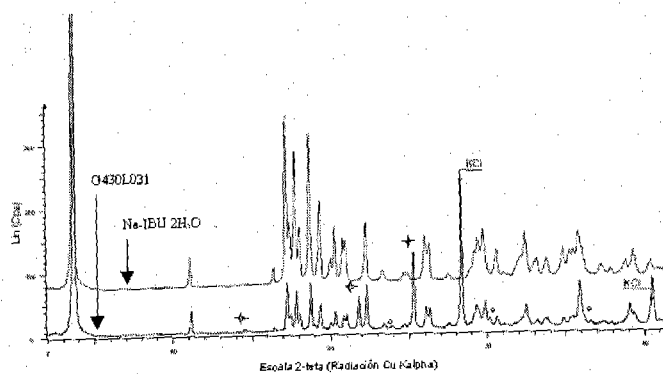


Fig. 9/15: Patrones de difracción de rayos X de polvo del ibuprofeno sódico dihidrato disponible en el mercado y el ejemplo 23 (G430L031) derivado de un proceso de extrusión (trazas de glicina).

12 Solicita la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 September 2006 (28.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/100281 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/19 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2006/060973
- (22) International Filing Date: 22 March 2006 (22.03.2006)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
05006188.6 22 March 2005 (22.03.2005) EP
05028321.7 23 December 2005 (23.12.2005) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): **LOSAN PHARMA GMBH** [DE/DE]; Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg (DE).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): **GRUBER, Peter** [DE/DE]; Bächelhurst 13b, 79249 Merzhausen (DE).
- (74) Agent: **UEXKÜLL & STOLBERG**; Beselerstrasse 4, 22607 Hamburg (DE).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

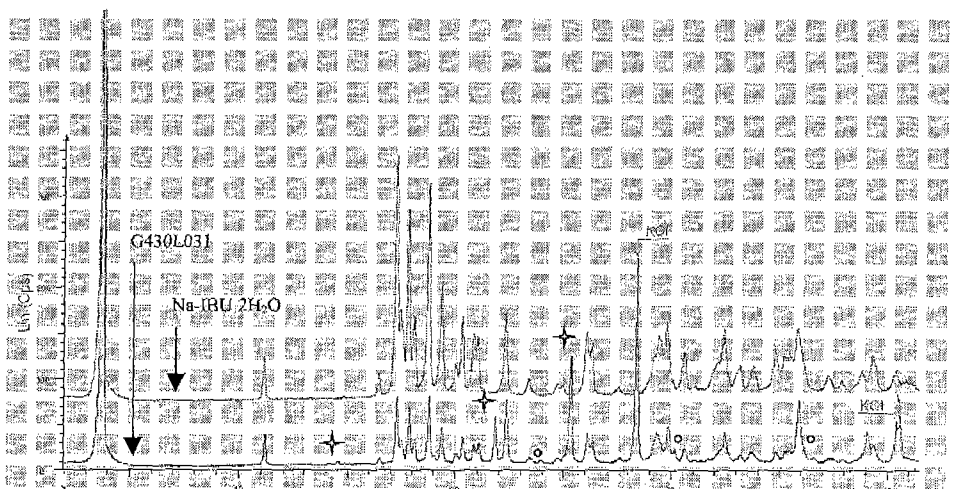
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
12 April 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SOLUBILIZED IBUPROFEN



Powder X-Ray diffraction patterns of commercially available sodium ibuprofen dihydrate and example 23 (G430L031) derived from an extrusion process (traces of glycine).

(57) Abstract: A process for producing a solubilized ibuprofen, preferably in the form of a granulate, the process comprising the steps of: providing a mixture comprising solid ibuprofen and a first base selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium glycinate, potassium glycinate and tribasic sodium and potassium phosphates and mixtures thereof, and reacting the ibuprofen and the first base in essentially dry state. The obtainable granulate and the pharmaceutical compositions and dosage forms that may be produced therefrom are distinguished by their high solubility and rapid disintegration and dissolution in aqueous media, by their good flow properties and compressibility, by rapidly achieving onset of analgesic effect.

WO 2006/100281 A3

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 September 2006 (28.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/100281 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/060973

(22) International Filing Date: 22 March 2006 (22.03.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05006188.6 22 March 2005 (22.03.2005) EP
05028321.7 23 December 2005 (23.12.2005) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): LOSAN
PHARMA GMBH [DE/DE]; Otto-Hahn-Strasse 13,
79395 Neuenburg (DE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): GRUBER, Peter
[DE/DE]; Bächelhurst 13b, 79249 Merzhausen (DE).

(74) Agent: UEXKÜLL & STOLBERG; Beselerstrasse 4,
22607 Hamburg (DE).

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

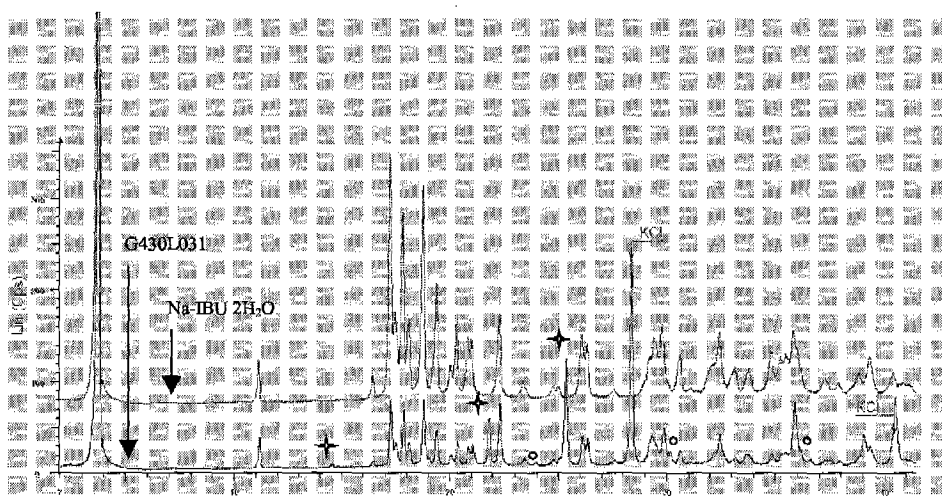
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, 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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SOLUBILIZED IBUPROFEN



Powder X-Ray diffraction patterns of commercially available sodium ibuprofen dihydrate and example 23 (G430L031) derived from an extrusion
process (traces of glycine).

(57) Abstract: A process for producing a solubilized ibuprofen, preferably in the form of a granulate, the process comprising the steps of: providing a mixture comprising solid ibuprofen and a first base selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium glycinate, potassium glycinate and tribasic sodium and potas-
sium phosphates and mixtures thereof, and reacting the ibuprofen and the first base in essentially dry state. The obtainable granulate
and the pharmaceutical compositions and dosage forms that may be produced therefrom are distinguished by their high solubility
and rapid disintegration and dissolution in aqueous media, by their good flow properties and compressibility, by rapidly achieving
onset of analgesic effect.

Solubilized Ibuprofen

FIELD OF THE INVENTION

5 This invention relates to solubilized ibuprofen, in particular in the form of a granulate, pharmaceutical dosage forms comprising the same as well as a process for producing the solubilized ibuprofen and ibuprofen granulate.

10 BACKGROUND

Ibuprofen is one of the most commonly used pain relievers due to its effectiveness and high tolerability in doses of 200 mg and 400 mg. Based on the amounts of ibuprofen produced globally, a consumption of around 30 billion tablets per year can be assumed. The available dosage forms mostly contain ibuprofen in the acid form in view of the lower costs. Ibuprofen however has a poor and highly pH-dependent solubility. As the solubility increases only above a pH of 15 6.5, the active ingredient is dissolved and absorbed only in the intestinal tract but not in the stomach. Depending on the pH conditions in the intestinal tract, absorption may be further delayed due to physiological reasons. This is confirmed by numerous blood level tests which show a maximum blood level 1.5 to 2 hours after ingestion. This delay is a great disadvantage, because patients expect a fast onset of the analgesic effect when taking a pain reliever and tend to unnecessarily raise the dosage when the effect is delayed. 20 25

For the above reasons, numerous attempts have been made to accelerate the onset of action through pharmaceutical measures such as micronization of the active ingredient or 30

development of particularly fast disintegrating film-coated tablets. However, such attempt could not improve the situation significantly, since the onset of action is mainly dependent upon the pH conditions in the intestinal tract. The
5 pH in the upper-most part of the intestine (duodenum) lies predominantly between 5 and 6, but not above 6.5 as would be required to dissolve and absorb the active ingredient. Absorption can therefore take place only in lower parts of the intestine.

10 A clear improvement was however achieved through the use of ibuprofen salts with good water solubility such as ibuprofen lysinate, ibuprofen arginate and ibuprofen sodium salt. The distinct acceleration of absorption is astounding, since the ibuprofen salts are usually released under acidic
15 conditions in the stomach which leads to precipitation of ibuprofen. The acceleration seems to be a consequence of the complex composition of the gastric juices whereby ibuprofen is precipitated in extremely fine form which facilitates rapid dissolution and resorption after passage to the
20 duodenum. Numerous blood level tests have been published with the above salts, and they consistently gave maximum blood levels 35 to 40 minutes after ingestion under clinical conditions. However, the salts have to be produced in an additional step, and salt formation increases the molecular
25 weight. As sodium ibuprofen can only be used in the form of the dihydrate, 256 mg of the salt are equivalent to 200 mg ibuprofen. To achieve the same dosage of 200 mg ibuprofen, 342 mg must be used in the case of ibuprofen lysinate and 370 mg in the case of ibuprofen arginate. Moreover, the sodium
30 salt is about 2.8 times as expensive and the lysinate and the arginate are about 6 times as expensive, compared to the costs for ibuprofen. The potassium salt of ibuprofen is

extremely hygroscopic and has never been used in commercial tablets. In view of the very low prices for ibuprofen pain relievers, the higher costs may be the main reason why the salts are seldom used commercially.

5 In WO 89/09053 alkali metal salts of ibuprofen are prepared by dissolving a predetermined amount of an alkali metal bicarbonate in an aqueous medium and then dissolving a predetermined amount of ibuprofen in the aqueous medium containing the bicarbonate composition. The alkali metal salt
10 may be isolated from the aqueous media by evaporation or by a freeze drying process. The disclosed process produces large quantities of carbon dioxide (110 l per 1 kg ibuprofen) and intense foaming, and the salt must be isolated at high costs. Moreover, the disclosed tablets have to be produced in a
15 costly multi-step process. It is apparent to the skilled person that those very expensive manufacturing processes are not appropriate for the production of ibuprofen dosage forms which can compete with the commercially available ibuprofen pain relievers.

20 WO 94/10994 discloses a powder or tablet composition comprising a water-soluble pharmaceutically acceptable salt of ibuprofen in intimate admixture with a pharmaceutically acceptable effervescent couple comprising at least one acid component and at least one carbonate component in which 95%
25 or more of the ibuprofen salt has a crystal size from 180 microns to 800 microns, and in which the carbonate/acid weight ratio of the effervescent couple is 2-6 (to minimise precipitation of ibuprofen caused by reaction of salt with acid component) such that the pH of an aqueous solution
30 formed from 1 g of the composition in 100 ml of purified water is greater than 5.0. The exemplified tablets contain sodium ibuprofen dihydrate in quantities of only 6.0-14.5% by

weight. The sodium ibuprofen dihydrate is prepared in an expensive manner by dissolving 900 kg ibuprofen and 185.5 kg sodium hydroxide in 3,078 kg methylated spirit, and isolating and drying the salt.

5 US-A-4 834 966 teaches compositions comprising ibuprofen, L-arginine and sodium bicarbonate in a weight ratio of (33-46):(34-51):(9-29). According to the disclosure, those compositions shall be useful in preparing soluble granulate compositions and permit rapid preparation of
10 aqueous solutions at the moment of use. The disclosed granulates actually contain large quantities of further excipients. They are obtained by granulating ibuprofen and L-arginine with water at 90°C, subsequent drying and screening of the wet granulate and admixing the further components.
15 Tablet formulations are not disclosed. US-A-6 197 336 rather states that the inventors tried preparing tablets but found that it was impossible to obtain satisfactory results because the resulting tablets were too friable and subject to fragmentation during manufacturing and packaging.

20 The compositions described in US-A-6 197 336 for use in fast dissolving tablets together with excipients comprise ibuprofen, 1.1-1.5 moles of arginine per mole of ibuprofen, 0.5-10% by weight of PVP and 5-10% by weight of a bicarbonate. Said composition is prepared by melting
25 ibuprofen in a planetary mixer at 80°C under continuous stirring, then adding arginine, PVP and boiling water, stirring the mixture for 10 minutes, slowly cooling down the creamy mass, and drying the obtained granular mass in a whirlpool static oven. In an alternative method, arginine is
30 partially dissolved in water, then ibuprofen and PVP are added, the mixture is warmed under continuous stirring, and the creamy mass obtained is dried under vacuum and screened.

The patent states that it is possible that during preparation of the composition and/or tablets, some interaction or reaction may occur between two or more components, but it is silent about the extent and type of such interaction. The disclosed tablets dissolve in about 10 minutes in a solution of pH 7.2 phosphate buffer at 37°C. The tablets containing 200 mg ibuprofen weigh 600 mg which is rather large for such dosage; tablets containing 400 mg ibuprofen weigh 980 mg which can hardly be swallowed. Moreover, the large quantity of expensive arginine required significantly increases the costs.

EP 0 478 838 A1 teaches preparations containing ibuprofen and conventional excipients which are characterized in that they contain the calcium salt of ibuprofen. The preparations may preferably also contain the sodium, potassium or ammonium salt of ibuprofen or ibuprofen in acid form. The preparations are obtained by treating ibuprofen with a solution or suspension of calcium oxide, calcium hydroxide or calcium carbonate, granulating the mixture and drying the obtained product. The excipients may be added before or after granulation. The calcium salt of ibuprofen is disclosed to improve the properties for tableting, but it has also poor solubility and is thus not appropriate to produce tablets which permit rapid increase of blood level and fast onset of action.

WO 89/07439 teaches a process for regulating the absorption rate of drugs comprising a carboxylic acid derivative which is characterized in that the agent regulating the absorption rate comprises an alkaline compound selected from $Mg(OH)_2$, MgO and $Al(OH)_3$ and a mixture of these compounds. Example 11 describes a tablet having a tablet weight of 700 mg and containing 200 mg ibuprofen, 200 mg

magnesium oxide and several further excipients.

WO 02/083105 discloses a composition containing an NSAID, preferably ibuprofen, a disintegration and dissolution agent such as a bicarbonate and an anti-precipitation agent.

5 The document states that bicarbonate is believed to increase the solubility by promoting the formation of a salt and that the incorporated bicarbonate starts reacting with ibuprofen. In the most preferred process, ibuprofen is therefore mixed with a bicarbonate under non-aqueous conditions. The
10 dissolution profile of a mixture of ibuprofen plus sodium bicarbonate (1:1 molar based) included therein shows in comparison to ibuprofen only a very weak improvement of the dissolved ibuprofen in 0.1 molar hydrochloric acid solution after one hour (15% instead of 10% dissolved ibuprofen).

15 In WO 97/30699, a solid non-effervescent compressed dosage form is disclosed which comprises an ibuprofen medicament and a carrier material comprising a compressible filler component combined with a disintegrating component wherein the ibuprofen medicament is present to an extent of
20 35% or more by weight of the dosage form, characterised in that the carrier material includes an alkali metal carbonate or bicarbonate in an amount such that the dosage form has a crushing strength in the range 6.5-15Kp and a disintegration time of less than 10 minutes, provided that the ibuprofen
25 medicament does not contain a calcium salt of ibuprofen in combination with an alkali metal salt of ibuprofen. In all examples, the ibuprofen medicament is either sodium ibuprofen dihydrate or ibuprofen lysinate. The preparation of the salts is not disclosed. The sodium salt is disclosed to be
30 particularly difficult to compress or pre-granulate. Preferably no liquid such as water is added to the formulation in any optional pre-granulation stage prior to

compression. The carbonate or bicarbonate is used to improved the compressibility; the amounts utilized are usually too low to significantly improve dissolution whereas higher amounts of carbonate such as in Example 3 make the formulation extremely alkaline which may cause significant injury in the esophagus.

WO 2004/035024 teaches a non-effervescent tablet for oral administration of sodium ibuprofen comprising a tablet core and, if desired, a sugar or film coat on the tablet core, wherein the tablet core consists of 50 to 100% by weight of sodium ibuprofen hydrate and 50 to 0% by weight of auxiliary material component, based on the weight of the tablet core, and contains no lubricant and no disintegrant, the sodium ibuprofen hydrate having a water content of from 8 to 16% by weight of the hydrate. The auxiliary material component preferably comprises basic auxiliary materials and/or neutral to weakly acidic fillers that improve the compressibility. Prior to tabletization, the sodium ibuprofen hydrate is preferably granulated in dry form, optionally together with the auxiliary material or a part of the auxiliary material. Conventionally prepared sodium ibuprofen dihydrate was used which is about 3 times as expensive as the acid form.

In the US Patents 5,741,519 and 6,322,816 B1 solid solutions of ibuprofen, which are produced by means of an extruder, are described. The patents deal with the production of ibuprofen compositions in the form of a solid solution of the ibuprofen in a polymer matrix, and ibuprofen compositions produced by this process. The term "solid solution" is known to the skilled worker (see Chiou and Riegelmann, J. Pharm. Sci. 60 (9), (1971) 1281 - 1301) and means that an active ingredient is dissolved in a molten polymeric mass at

12

elevated temperatures of 100 °C and higher. In the US Patent 6,322,816B1 examples are therefore also described in which the proportion of water soluble polymer is 41 - 67%. The improvement of the solubility of the slightly soluble
5 ibuprofen is thus achieved through the dissolution of the active ingredient in a water soluble polymer matrix and not through a solubilization with alkaline adjuvants. To solve the problem of low solubility by converting ibuprofen into highly water soluble salt compounds is excluded, because, for
10 example, ibuprofen sodium is hygroscopic and can be tabletted only poorly (see 1, line 22 - 25). The high amount of water soluble polymeric matrix necessary raises the production costs significantly due to the high cost of the polymers. The 200mg ibuprofen tablets described have an unacceptable
15 tablet weight of about 800mg. Besides the water soluble polymers, the adjuvant matrix comprises carbonates.

A fluid bed granulation of Ibuprofen aided by an aqueous binder solution of hydroxypropyl methylcellulose is described in the patent WO 00/27368. Sodium hydrogencarbonate
20 aids the solution process of ibuprofen in water, but under the described production conditions and in the described amount of sodium hydrogencarbonate it is not capable of transforming the ibuprofen into its sodium salt.

US Patent 5,262,179 discloses non effervescent water
25 soluble compositions of water soluble ibuprofen salts in which the unpleasant taste of the salt is masked by carbonates, mono hydrogen phosphates and tribasic citrates in aqueous solution. The teaching of the patent emanates from already existing salts of ibuprofen and does not concern the
30 solubilization of ibuprofen with alkaline adjuvants. The alkaline additives have the task of so strongly buffering an ibuprofen salt solution that when drinking the pH does not

drop so far in the mouth through saliva that the ibuprofen, which has a low solubility already at a pH value of 5 - 6, re-precipitates and leads to irritation of the oral mucosa. On page 3/39 it is described in detail that alkali metal carbonates and -phosphates cannot be used because in potential taste masking amounts, the resultant aqueous solution has an unacceptably high pH for oral administration.

In the US Patent 6,171,617B1 granulations of ibuprofen with sodium carbonate, potassium carbonate and further basic adjuvants are described, wherein in each case water or mixtures of organic solvents and water are used. In order to obtain extensively water free granulates for effervescent tablets it has emerged under production conditions that production batches have to be dried under vacuum up to 24 hours. It is nowhere described that a reaction can be run for example with potassium carbonate under water free conditions or a conversion with sodium carbonate be directed such that with the conversion of 1 mole ibuprofen with one mole sodium carbonate and 2 mole water a ibuprofen sodium.2H₂O/ sodium hydrogencarbonate mixed salt is obtained, that without any drying can immediately be pressed into tablets. The utilization of hydrogencarbonate in contrast actually does not prove to be of any value at all since already at conditions of 60 °C the sodium hydrogencarbonate thermally disintegrates with formation of water, CO₂ and sodium carbonate. It is also not described that the utilisation of two basic adjuvants clearly improves the physico-technical properties of the resulting solubilized ibuprofen granulates such as, dissolution, compression properties.

In addition it has emerged from the implementation of example 1 of this US-patent under production conditions that

the sodium hydrogencarbonate disintegrates in a totally uncontrolled manner forming carbon dioxide and water and sodium carbonate and that no uniform product can be obtained. Under the conditions of example 2 the drying has to take
5 place at temperatures from under 60 °C, so that the drying process lasts 24 hours. The water has to be completely removed, because a solubilized ibuprofen sodium corresponding to this patent in the presence of acids leads to an unstable effervescent tablet. Due to the extremely long drying time no
10 economically competitive effervescent tablets can accordingly be produced from this patent. The same negative observations were made with the conversion corresponding to example No. 3.

The US patent 5,631,296 A discloses S(+)-ibuprofen pellets containing 90,0 - 99,0% by weight of S(+)-ibuprofen
15 and 0,1 - 10% by weight of a basic compound selected from the group consisting of basic inorganic salts, dilute alkali metal hydroxide solutions and mixtures thereof. In Example 1 for 1 mole S(+)-ibuprofen only 0.04 mole sodium carbonate are used. Through this extremely low quantity an improvement of
20 dissolution in a buffer with pH 7.2 is admittedly possible, in which ibuprofen would already quickly dissolve without the addition of alkaline adjuvants, however the named alkali amounts are substantially too low to amount to more rapid ibuprofen blood levels under in vivo conditions. The named
25 quantities are absolutely not able to neutralize appreciable quantities of gastric juice, which acts on the drug form with the ingestion of such a medicament in the stomach. The US Patent did not have the object to provide a particularly low cost ibuprofen drug form with a rapid blood level increase
30 (low Tmax- value), rather to achieve a higher bioavailability (AUC = area under the blood level curve) of the effective S(+)-enantiomers through the use of S(+)-ibuprofen.

The US patent 5,445,827 A relates to clear dissolving effervescent ibuprofen preparations and a process for their preparation. The patent did not have the object to describe (the preparation of) a very water soluble ibuprofen granulate in an efficient and cheap manner from insoluble ibuprofen. According to claim 1 the patent exclusively relates to water free ibuprofen sodium, wherein a high excess of sodium hydrogencarbonate (19.4 mole pro 1 mole ibuprofen sodium) is sprayed in a fluid bed with a solution of ibuprofen sodium and PVP at 100°. Subsequently sodium carbonate is dissolved in water and likewise sprayed on the granulate. For the granulation of 22 kilos of ibuprofen sodium, 130 kilos of water have to be sprayed, which means for the production of the granulate, 1 mole ibuprofen sodium is treated with 72.2 mole water. Ibuprofen sodium is very hygroscopic and is present in general as a dihydrate. With the described process it is however the dihydrate which results first. It has to be dried very laboriously to the water free form. This production process of ibuprofen effervescent tablets is not economically competitive. Water free ibuprofen sodium can only be pressed with a large quantity of adjuvants such as described in the US patent and otherwise also shows extreme sticking to the tableting tools.

In the US application 0055107A1 a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically active agent and a salt of that pharmaceutical active agent is described, which has the proviso that the composition does not contain hydrolyzed cellulose wherein that pharmaceutical active agent is a weak acid or weak base. As an example ibuprofen is named, which in an aqueous solution with potassium hydroxide is preferably neutralised to 50%, such that after drying of the solution a mixture of ibuprofen and the potassium salt of

the ibuprofen arises. The production of such a mixture of ibuprofen acid and ibuprofen salt is very laborious and has the disadvantage that such a mixture only contains 50% solubilized ibuprofen. In order to achieve a rapid resorption
5 of the ibuprofen it is very important that in the presence of gastric juice the active ingredient is completely present in solubilized salt form.

There is thus still a great demand for ibuprofen dosage forms which achieve a rapid onset of action, but can,
10 nevertheless be produced at costs that are competitive with those of dosage forms comprising the acid form of ibuprofen.

In summary, in none of the above prior art documents a commercially convincing, cheap method for the production of highly water soluble ibuprofen granulates out of low
15 solubility ibuprofen is presented. In a very expensive manner in an additional step an ibuprofen salt is firstly produced out of ibuprofen, or very expensive salts of ibuprofen are used such as, the lysine and arginine salts, or the ibuprofen is dissolved by means of an extrusion process in melting of
20 expensive water soluble polymers. In most cases a fast onset of action of the ibuprofen is not guaranteed and the production costs of the tablets, which are in most cases too big, are not competitive with the production costs of film tablets of ibuprofen. In particular, however, in no case are
25 solubilized ibuprofen granulates described, which are produced through conversion of especially at least two alkaline adjuvants, if necessary under addition of highly water soluble adjuvants with ibuprofen, or reference made to the in particular physico-technical advantages which are
30 surprising for the man skilled in the art, such as compressibility of such solubilized ibuprofen compounds. With the exception of WO 2004/035024, not even the importance of

the water content or whether it relates to the anhydrate or hydrate of the solubilized ibuprofen, is mentioned.

SUMMARY OF THE INVENTION

5

It is an object of the invention to provide a novel and more economic process for producing solubilized ibuprofen forms.

10 It is further object of the invention to provide a novel process that facilitates production of granulates in a very efficient way for solubilized ibuprofen forms.

It is another object of the invention to provide novel granulates and other pharmaceutical dosage forms, especially oral dosage forms, on the basis of ibuprofen that provide a rapid increase of the blood level and a rapid onset of the analgesic action.

15 In accordance with these objects, a process for producing a solubilized ibuprofen, preferably as granulate, is disclosed and claimed with the steps of: providing a mixture comprising solid ibuprofen and a first base selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium glycinate, potassium glycinate and tribasic sodium and potassium phosphates and mixtures thereof, and reacting the
20 ibuprofen and the base in essentially dry state. This process results in the formation of ibuprofen which is directly further processable without drying. Additionally, a novel solubilized ibuprofen granulate obtainable by said process is provided as well as novel pharmaceutical dosage forms
25 comprising said granulate.
30

DETAILED DESCRIPTION

18

It has surprisingly been found that a solubilized ibuprofen can be directly obtained in one step by reacting
5 ibuprofen with a base in essentially dry state. Moreover, the obtained solubilized ibuprofen usually needs not be dried but it suitable for direct use or further processing, for example, to tablets. The solubilized ibuprofen of the present invention has preferably the form of a granulate.

10 In contrast thereto, conventional preparation and granulation of sodium ibuprofen or potassium ibuprofen is a multi-step process usually including preparation of the salt in an aqueous medium by dissolution of ibuprofen and a base, separation therefrom, drying and granulation of the salt, if
15 possible, and drying of the granulate. Besides, granulation of these salts is difficult to achieve, whereas directly further processable solubilized ibuprofen granulates can be obtained without difficulties in accordance with the process of the invention.

20 Furthermore, the process of the invention permits incorporation of water soluble excipients into the reaction mixtures, and it has surprisingly be found that ibuprofen and ibuprofen granulates obtained in this manner, both in the form of the pure ibuprofen-sodium salt or ibuprofen-potassium
25 salt and in the form of physical mixtures with highly water soluble excipients, are superior concerning their physico-technological properties like flowability and tablet compression. Without wanting to restrict the scope of the present claims, it is believed that those differences may be
30 at least in part due to the presence of different polymorphic and/or amorphous forms; where more than one base is used, mixed crystals might also be formed.

19

Additionally, the process of the invention and the properties of the obtainable granulate can be varied to a large extent, as desired, depending upon the selection and combination of bases, the incorporation of water soluble
5 excipients and the amount of added water.

In particular, the present invention provides a process for producing solubilized ibuprofen, preferably in the form of a granulate, which comprises the steps of: providing a mixture comprising solid ibuprofen and a first
10 base selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium glycinate, sodium glycinate monohydrate, N-methylglucosamine, potassium glycinate and tribasic sodium and potassium phosphates and mixtures thereof, and reacting
15 the ibuprofen and the base in essentially dry state.

The mixture preferably comprises from 0.5 to 1.5 mole, preferably 0.5 to 1.2 mole, most preferably 0.9 to 1.2 mole per mole ibuprofen of the first base. In addition to the first base as defined above the mixtures may comprise other
20 basic compounds. Preferably the total amount of basic compounds is at least 0.8 mole, preferably 0.8 to 1.5 mole of basic compounds per mole ibuprofen. More preferably the mixtures comprises at least 0.8 mole per mole of ibuprofen of the first base.

25 The amount of base or bases is preferably adjusted in such a way that an amount of solubilized ibuprofen granulate corresponding to 20 mmole ibuprofen has in 100 ml water a pH-value of 6 to 12 and preferably of 7 to 10.

In the scope of the present invention, the term
30 "solubilized ibuprofen" means water-soluble forms of ibuprofen wherein at least part of the ibuprofen is present in salt form. Unless indicated otherwise, "ibuprofen" refers

to the racemic acid form 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid. The term "tribasic sodium and potassium phosphates" encompasses trisodium phosphate, tripotassium phosphate, disodium monopotassium phosphate and monosodium dipotassium phosphate, including hydrates thereof; preferred are trisodium phosphate and tripotassium phosphate.

The ibuprofen and said one or more basic compounds are reacted in essentially the dry state. As used herein, the term "in essentially the dry state" or "in essentially dry form" preferably means that the process is carried out in the absence of quantities of free water exceeding the quantity required for forming hydrates by more than 2 mole, preferably 1 mole, per mole of ibuprofen, i.e. the mixture preferably comprises water in an amount which does not exceed the amount required for forming solid hydrates by more than 2 mole per mole of ibuprofen. More preferably, free water is not added in quantities exceeding the quantity required for forming hydrates by more than 0.5 moles per 1 mole of ibuprofen, or free water is added only in quantities required for forming hydrates.

In particular, the mixture comprises less than 2.5 moles of water per mole of ibuprofen, preferably 0.1 to 2, more preferably 0.1 to 1.2 mole of water per mole ibuprofen. In another preferred embodiment, the process is carried out in the absence of more than 1 mole, preferably 0.5 moles, of free water per mole of ibuprofen or even in complete absence of free water.

The water is preferably added after reacting the ibuprofen and the one or more basic compounds comprised in the reaction mixture.

The addition of water can accelerate the reaction and/or can convert the solubilized ibuprofen into a less

hygroscopic hydrated form. In particular, reaction products of ibuprofen and one or more sodium-containing bases usually form stable hydrates containing up to about 2 moles of water per 1 mole of ibuprofen. The process of the present invention
5 has the advantage that the obtained solubilized ibuprofen or ibuprofen granulate is a solid, dry product which does not usually need to be dried before use or further processing.

For instance, the reaction of 0.95 mole of sodium hydroxide and 0.1 mole of potassium hydroxide in the presence
10 of 1 mole of water soluble excipient and 0.8 mole water results in solubilized ibuprofen which does not require further drying.

Also, if for example 1 mole ibuprofen is intensively mixed with 0.95 mole sodium carbonate, 0.1 mole potassium
15 carbonate, 1 mole glycine and 0.3 mole potassium chloride and warmed to about 50 °C, followed by the addition of 2.1 mole water per 1 mole ibuprofen, then this gives a free flowing, entirely dry, highly water soluble ibuprofen compound that can be processed further to tablets.

20 If water is added directly after the dry mixing of the components, the mixture does not need to be warmed and converts without problem into the described highly water soluble dry ibuprofen granulate. If in contrast a mixture of one mole of ibuprofen is warmed with 0.9 moles of potassium
25 carbonate and 0.15 moles of potassium hydroxide, a highly water soluble, fine ibuprofen granulate forms at a temperature of about 50 - 60°C within short time, e.g. about 1 hour. If per mole of ibuprofen 0.3 moles of water (about 1.5%) are added with stirring, the mixture surprisingly
30 converts within 20 minutes into a highly water soluble ibuprofen granulate. Nevertheless, the mass remains surprisingly a solid powder or as a fine granulate.

Furthermore, it may occasionally be advantageous to utilize small amounts of a non-aqueous granulation liquid selected from the group consisting of aliphatic C₁-C₄ alcohols, such as ethanol and in particular isopropanol, acetone and mixtures thereof. The amounts utilized should preferably not exceed 0.5 moles, and more preferably not exceed 0.25 moles, per mole of ibuprofen, and the total amount of free water and non-aqueous granulation liquid preferably does not exceed 2.5 moles per mole of ibuprofen.

However, it is generally preferred to carry out the present process in the absence of non-aqueous granulation liquids. According to another preferred embodiment the reaction is carried out essentially in the absence of water but in the presence of a non-aqueous liquid as defined above.

A preferred embodiment is a process according to the present invention, wherein the first base is selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium carbonate, sodium glycinate or potassium glycinate. The preferred bases are sodium hydroxide and potassium carbonate.

In a further preferred embodiment of the process according to the invention the mixture to be reacted comprises two or more, preferably 3 basic compounds. More preferably, the reaction mixtures comprises a first base which is selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium carbonate, sodium glycinate and potassium glycinate, and a second base which is selected from the group consisting of potassium hydroxide, sodium carbonate and tribasic sodium and potassium phosphates.

In yet another preferred embodiment of the process according to the invention the reaction mixture comprises at least base having a pH of 7.5 to 10 as 0.1 M aqueous solution or dispersion. This base is preferably selected from the

group consisting of trisodium citrate, tripotassium citrate, arginine and lysine.

In contrast, the bases used as the first base have a pH in 0.1 molar aqueous solution which is higher than pH
5 11.0.

In a further preferred process according to the present invention, the reaction mixture comprises at least one sodium-containing base and at least one potassium-containing base. The sodium-containing base(s) and potassium-containing base(s) are preferably present in a molar ratio of
10 1:20 to 20:1, more preferably 1:9 to 9:1. These bases are preferably selected from hydroxide-containing bases and carbonate-containing bases.

According to a particularly preferred example, the
15 reaction mixture comprises sodium hydroxide together with potassium hydroxide or potassium carbonate as the one or more basic compounds, more preferably at least 0.5 mole and even more preferably at least 0.9 mole sodium hydroxide per mole ibuprofen.

According to another particularly preferred example of
20 the process according to the present invention the reaction mixture comprises potassium carbonate together with sodium carbonate or sodium hydroxide as the one or more basic compounds, more preferably at least 0.75 mole and even more
25 preferably at least 0.85 mole potassium carbonate per mole ibuprofen.

The reaction mixture preferably also comprises one or more pharmaceutically acceptable excipients, which are preferably selected from the group consisting of fillers,
30 binders, disintegrants, glidants and anti-precipitation agents.

The neutral and water-soluble excipients are

preferably selected from the group consisting of potassium chloride, potassium sulfate, potassium acetate, urea, disodium or dipotassium phosphate or -citrate, hexoses like sorbitol, xylitol, and/or mannitol, polymeric compounds, preferably aqueous soluble polymers, such as non-crosslinked polyvinylpyrrolidones, e.g. Povidone K25 - K90, and hydroxypropyl methylcellulose, cellulose derivatives, such as microcrystalline cellulose, tensides, such as sodium laurylsulfate, saccharose fatty acid esters, such as saccharose palmitate, glycine and mixtures thereof. The preferred excipients are glycine and/or potassium chloride. It is also preferred to use sodium glycinate or potassium glycinate as the neutral and water-soluble excipient. The sodium glycinate or potassium glycinate can be prepared in-situ by reacting glycine with a suitable sodium and/or potassium base.

It is generally preferred that the reaction mixture comprises 1 to 20 %, preferably 1 to 15 %, more preferably 1 to 9 %, and most preferably 4 to 7% by weight of polymeric compounds. According to another preferred embodiment the mixture comprises 0 to 4 % by weight and even more preferably 0 to 3 % by weight of polymeric compounds. In particular, the reaction mixture comprises 0 to 9 % by weight, preferably 1 to 9 % by weight of polyvinylpyrrolidone. These and other weight percentages as specified herein are based on the total weight of mixture if not indicated otherwise.

The reaction may advantageously be carried at a temperature of from 20 to 95 °C, preferably 20 to 85°C, more preferably 20 to 65 °C but higher temperatures are also possible. The process in accordance with the present invention is usually slightly to strongly exothermic. It may sometimes be helpful to heat the reaction mixture, for

example, to about 35-50°C to start or accelerate the reaction. When hydroxides or mixture of hydroxides are used, however, cooling may rather become necessary or desirable, especially in the case of large batches.

5 The process in accordance with the present invention can, surprisingly, be carried out in any devices conventionally used in the manufacture of pharmaceutical oral dosage forms. In particularly simple cases, where no heating and cooling is required, ibuprofen and the base (or bases)
10 are placed into a conventional mixing vessel and mixed until the desired granulate is obtained. For example, if ibuprofen is intensively mixed with 0.4 mole of sodium carbonate, 0.8 mole of potassium carbonate and 0.3 mole of water, the temperature of the reaction mixture increases to about 40 °C,
15 and the solubilization of the ibuprofen is completed within about 30 minutes. Drying of the solubilized ibuprofen is not necessary.

Said mixing vessel may comprise means for cooling and/or heating the mixture in said vessel in order to simply
20 control the reaction of the ibuprofen with the basic compounds. Preferably, the mixing vessel is provided with impeller and chopper.

Alternatively, the mixture of ibuprofen, base or bases and optional excipients can be first treated in a mixing
25 vessel, which may preferably be provided with impeller and chopper, and the already solubilized ibuprofen is then further treated in a fluid bed granulator in order to enlarge the granulate structure.

For example, 0.4 mole sodium hydroxide, 0.4 mole
30 sodium carbonate, 0.3 mole tripotassium phosphate, 0.8 mole glycine and 1.8 mole water are stirred for 10 minutes. 1 mole ibuprofen and 5% (w/w) povidone K25 can be added into a

mixing vessel and the whole mixture is treated with impeller and chopper for about one hour. The mixture always remains dry and flowable. After one hour, the solubilization is completed and the quantity of the obtained granulate corresponding to 400 mg ibuprofen dissolves clearly in water within less than 30 seconds. The granulate can be transferred into a fluid bed granulator and be treated, for example with a 7%(w/w) aqueous solution of povidone K90 to give a coarser granulate, which then can be particularly easy compressed to tablet cores.

A further suitable method comprises compacting the mixture of ibuprofen, base or bases and optional excipients.

According to a preferred embodiment of the invention, the mixture is comminuted after the reaction in order to obtain a granulate. The compacted mixture can be comminuted in a manner known per se to the desired granulate. Compaction can be effected with conventional compactors, for example, a roller compactor (dry compactor) or by compression to tablets (slugging). The compacts or tablets can be broken on a suitable screen, for example a rotating screen. It has turned out, completely surprising for a person skilled in the art, that for instance during the compaction of 1 mole ibuprofen with 1.05 mole potassium carbonate the mechanical stress occurring with the compaction and the heat produced thereby suffice to obtain a completely dry solubilized ibuprofen granulate which is completely water soluble.

Solubilized ibuprofen granulate obtained by the process as described has advantageous structural characteristics. Particularly preferred is a solubilized ibuprofen granulate comprising a mixed sodium and potassium salt of ibuprofen.

Another specific and particularly preferred form of

27

solubilized ibuprofen granulate according to the present invention is a granulate as is obtainable when 1 mole of ibuprofen is reacted at a temperature of from 20 to 85°C in admixture with about 0.95 mole sodium hydroxide and about 5 0.05 mole of either potassium hydroxide or potassium carbonate; about 0.5 mole of glycine; about 0.3 mole of potassium chloride; and about 10% by weight, referring to one mole ibuprofen, of a non-crosslinked polyvinylpyrrolidione; about 2% by weight, referring to one mole ibuprofen, of 10 saccharose palmitate and optionally up to 1.2 mole, preferably about 0.8 mole water.

Another specific and particularly preferred form of solubilized ibuprofen granulate according to the present invention is a granulate as is obtainable when 1 mole of 15 ibuprofen is reacted at a temperature of from 20 to 85°C in admixture with about 0.95 mole sodium hydroxide and about 0.05 mole of either potassium hydroxide or potassium carbonate; about 0.7 mole of glycine; about 0.5 mole of potassium chloride; and about 6% by weight, referring to one 20 mole ibuprofen, of a non-crosslinked polyvinylpyrrolidione; about 2% by weight, referring to one mole ibuprofen, of sodium laurylsulfate and optionally up to 1.2 mole, preferably about 0.8 mole water.

Also preferred is a solubilized ibuprofen granulate as 25 obtainable when 1 mole of ibuprofen is reacted at a temperature of from 20 to 65°C in admixture with about 0.9 mole potassium carbonate and about 0.1 mole of either sodium carbonate or sodium hydroxide; about 10% by weight, referring to one mole ibuprofen, of a non-crosslinked 30 polyvinylpyrrolidione; about 2% by weight, referring to one mole ibuprofen, of sodium laurylsulfate and up to 0.3 mole maximum of, preferably without any, water.

Also preferred is a solubilized ibuprofen granulate as obtainable when 1 mole of ibuprofen is reacted at a temperature of from 20 to 65°C in admixture with about 0.9 mole potassium carbonate and about 0.1 mole of either sodium carbonate or sodium hydroxide; about 5% by weight, referring to one mole ibuprofen, of a non-crosslinked polyvinylpyrrolidone; about 2% by weight, referring to one mole ibuprofen, of saccharose palmitate and up to 0.3 mole maximum of, preferably without any, water.

Another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a solubilized ibuprofen or solubilized ibuprofen granulate prepared by the process of the present invention. This pharmaceutical composition may in addition to the solubilized ibuprofen or ibuprofen granulate also comprise a basic compound which is preferably selected from the group consisting of sodium and/or potassium hydrogencarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, tribasic sodium and potassium phosphates and mixtures thereof. The pharmaceutical compositions may also comprise one or more pharmaceutically acceptable excipients which are usual for ibuprofen-based compositions. The pharmaceutical composition is preferably a pharmaceutical dosage form such as a tablet, film coated tablet, sugar coated tablet, sachet or capsule. Sachets or capsules are filled with solubilized ibuprofen or ibuprofen granulate optionally in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients as defined above.

Potassium hydrogencarbonate and sodium hydrogencarbonate should be added after the solubilization process, e.g. to the final mixture for tablets. The use of hydrogencarbonates and in particular sodium hydrogen carbonate as an adjuvant in the manufacture of the

solubilized ibuprofen granulate according to the present invention is generally not preferred since they thermally disintegrate thereby forming sodium carbonate, CO₂ and water.

It has also surprisingly been found that the
5 solubilized ibuprofen and the ibuprofen granulates obtainable in accordance with the invention provide a rapid increase of the blood level and a rapid onset of action which is at least as rapid or even more rapid than that achieved with the conventionally obtained ibuprofen salts. Additionally, the
10 granulates of the invention have been found to be superior in various further properties such as water solubility, dissolution rate, stability of supersaturated solutions, bioavailability, compressibility, flowability, hardness of tablets prepared therefrom, etc., depending upon the
15 particular granulate, and they can be processed to suitable dosage forms having improved properties.

In a particularly preferred embodiment of the process according to the present invention, said mixing vessel is an extruder; the process is preferably carried out continuously.
20 According to a particularly preferred variant of the process according to the invention, said process is carried out in an extruder-granulator.

The process is preferably a continuous process. Conventional extruder-granulators, preferably a twin screw
25 extruder comprises one or several gravimetric feeder for the active, the alkaline components and water soluble excipients, a barrel (cylinder), screws, screw shafts, barrel heater/cooler system, exit dies and sometimes an extrudate cutter. The extruder-granulator provides for a free variation
30 of compounding pressure and molding temperature through a choice of screw geometry, rotational speed and screw elements to be mounted on the screw shafts. If necessary, the barrel

can be used in a variety of combinations of length according to the intended use and its temperature can also be controlled as desired.

Depending on the rotational speed of the screws the mean residence time of the material into the extruder-granulator is about 30 - 120 seconds. The material is normally discharged through a exit die with a diameter of 0.5 mm to several centimeters. Preferable is a discharge of the mass in form of a cylindrical rope. Depending on the temperature of the extruded mass the material can be milled immediately or after a short cooling time.

Depending upon the particular production method utilized, the election of base or bases, the temperature, the particle sizes, the presence of excipients, the amount of added water etc., the reaction time can generally vary from less a few seconds to several hours. The extruder-granulator process is preferred with the reaction time of the solubilization of about 30 - 120 seconds. The degree of solubilization can be checked from time to time, for example by placing a sample of the solubilized material corresponding to 400 mg ibuprofen into about 100 g of water. At the beginning of the granulation, the poorly soluble ibuprofen swims at the surface. Progressing solubilization improves the wetting of the ibuprofen crystals. Solubilization is complete when no ibuprofen remains undissolved. If the granulate does not contain poorly soluble excipients such as fillers, a clear solution is generally formed after completion of the solubilization.

A specific solubilization process according to the invention can be e.g. realized by utilizing sodium hydroxide and/or potassium hydroxide preferably together with other bases. The solubilization process can be accelerated by

utilizing sodium hydroxide and/or potassium hydroxide or K_2CO_3 either alone or together with other bases. Reaction with hydroxides is particularly rapid, highly exothermic, and it produces an equimolar amount of water and accelerates the reaction of co-present bases if present.

A direct reaction (solubilization) of ibuprofen with potassium hydroxide and sodium hydroxide in solid form in the presence of only 0 - 1 mole of water per mole of ibuprofen has not previously been described in prior art. The heat of neutralisation created thereby is so high that with a batch size of about 10 kilos and stirring temperatures of already about 100 °C are created in the mixture without additional heating. With larger batches the temperature even increases so strongly that the mixture may discolor and decomposition products from ibuprofen may form. With batches in production sizes, e.g. 500 kilos, an explosive, highly dangerous and non-controllable thermal reaction must be reckoned with, which severely endangers the production personnel and would lead to a complete disintegration of the product. This prior art problem has been solved by the present invention for the first time, by using a continually working extruder granulator for the solubilization reaction of the ibuprofen. A direct and controlled reaction of ibuprofen and alkali hydroxides in essentially dry state, which is provided by the present invention, has previously not been envisaged as a possible reaction route by those skilled in the art. The emerging neutralisation heat is discharged according to the present invention e.g. by (a) cooling of the barrel of the extruder and/or (b) consumption of thermal energy by melting of the ibuprofen crystal lattice during extrusion.

The reaction components, e.g. the ibuprofen base or mixture of bases, water and preferably further water soluble

adjuvants are dosed to the continuous extruder-granulator preferably by use of gravimetric feeders. The heat of solution of the bases with the water and the resulting heat of neutralisation almost leads to a spontaneous solubilization of the ibuprofen and dependent on the cooling employed the solubilized material is delivered as granulate or a still fluid dispersion, which within seconds converts through cooling into a solid state. In a typical embodiment of the new, elegant and cheap solubilization process for ibuprofen, per mole of ibuprofen 0.95 mole sodium hydroxide and 0.05 mole potassium hydroxide, as water soluble adjuvants 0.7 mole glycine, 0.7 mole potassium chloride, 15.5% of povidone and 2.5% sodium laurylsulfate (in each case said percentage is based on the weight of 1 mole ibuprofen) and 0.75 mole water are used. In a preferred embodiment solid sodium hydroxide pellets of a diameter of approx. 1 mm together with glycine, potassium chloride, povidone K25 and sodium laurylsulfate and water are dosed in the extruder and as a consequence of the created heat of solution of water and sodium hydroxide and the rotating screws within seconds mixed to a solution or suspension. This reacts again spontaneously with the subsequently dosed ibuprofen with formation of a highly water soluble ibuprofen compound. The ibuprofen compound forms a solid hydrate with the water added and the water formed through the naturalization with the alkali hydroxides, that can be further processed for example to tablets without previously drying. The quantity of added water is preferably 0 - 1.5 mole water per mole ibuprofen, more preferably 0.6 - 1 mole. Advantageously the potassium hydroxide used according to said process embodiment can be dissolved due to its high solubility in the water to be dosed. It can however also be dosed as solid substance such

as the sodium hydroxide. Alkali hydroxides (either one or two) can be used in a total quantity of up to 1.2 mole, per mole ibuprofen, if desired with addition of other alkaline adjuvants as disclosed herein. Preferred are mixtures of the

5 alkali hydroxides of 0.8 - 0.95 mole sodium hydroxide and 0.02 - 0.3 mole potassium hydroxide or potassium carbonate per mole ibuprofen. The use of water soluble adjuvants such as glycine, potassium chloride, povidone K25, sodium laurylsulfate, urea, hexoses etc is preferred, in particular

10 the use of glycine and/or potassium chloride and Povidone® K25. The amount of these soluble excipients is 0 - 20 mol, preferably 0.25 - 4 mole and most preferably 0.5 - 1.5 mole per mole ibuprofen. Water is added in a quantity of 0 to 1.5 mole water per 1 mole ibuprofen. At the same time it must be

15 considered that through the neutralization reaction between the ibuprofen and the hydroxide or hydroxides water has already formed. In the context of the named basic adjuvants, which in 0.1 molar solution have a pH value of at least 11, further solublizations are possible. Preferred is e.g. the

20 reaction of one mole ibuprofen with 1.1 mole potassium carbonate and 0 - 0.2 mole water. In the context of the specified limits of 0.5 - 1.5 mole base, preferably 0.8 - 1.2 mol, the water soluble adjuvants of 0 - 20 mol, preferably 0.25 mole - 4 mole and most preferred of 0.5 - 1.5 mol, in

25 each case per 1 mole ibuprofen, with the proviso that the total quantity of one or more polymeric compounds, which are added as neutral and water-soluble excipients, corresponds to a quantity from corresponding to 1 to 15, preferably 1 to 9% by weight of the total mixture. The amount of water ranges

30 preferably from 0 - 2.5 mole per mole ibuprofen. By means of extruders numerous further ibuprofen solubilization reactions are easily possible. If potassium containing basic excipients

are used, the basic adjuvants which produce no naturalization water with the conversion of ibuprofen (e.g. potassium carbonate, potassium glycinate, are preferred, and the quantity of water added is kept in the range of 0 - 0.5, preferably to 0.3 mole per mole ibuprofen. Dry, solubilized ibuprofen granulates are formed in this way, which are capable of flowing freely and which do not need to be further dried. If sodium containing basic adjuvants are predominately used for the solubilization, sodium hydroxide is preferred in the extruder process. In this case, water is preferably added in an amount ranging from 0 - 1 mole per 1 mole ibuprofen. Again free-flowing, dry, solubilized granulates are formed in this way. These bind the neutralization water or added water through hydrate formation. So, these granulates do usually not have to be dried.

The water soluble adjuvants can firstly be dosed with the alkaline adjuvant or adjuvants, they can however also be dosed together with the ibuprofen into the extruder or be added to the viscose mass immediately after the thermal solubilization in the extruder. Preferred is the addition together with the alkaline adjuvant or adjuvants before the dosing of the ibuprofen. The production costs for the solubilized ibuprofen compound are very low due to the surprisingly simple method of production and the use of the cheapest adjuvants. Further costs are saved through the fact that the created compound can be processed without a drying step immediately, for example to tablet cores. Single screw segments can be so chosen that a granulate which is almost dust free, compressed and with good flow capabilities is created. If the solubilized mass is cooled to a lower extent by means of appropriate nozzles, spaghetti type traces or bands can be extruded with the dimensions of e.g. 5 cm width

and 0.5 mm height, which solidify after a few seconds through air cooling and can be subsequently immediately milled to well structured granulates.

Through the conversion of the ibuprofen preferably
5 with two or more alkaline adjuvants and if need be the addition of further water soluble adjuvants, water soluble ibuprofen granulates with excellent physico-technical properties are created, which are greatly superior to the potassium and sodium salts of the ibuprofen. If for example
10 one mole ibuprofen is reacted with 0.95 mole sodium hydroxide and 0.2 mole glycine, a unique new ibuprofen-compound which shows dramatic changes in DSC, TGA, powder X-ray and IR (see the description of figures 1 - 13) is created. Already traces of glycine have a strong impact on the DSC thermalgram. The
15 former sharp melting peak of sodium ibuprofen disappears and a broad melting region with a peak of about 175°C and a shoulder at 162 °C is visible. The required heat of dehydration is significantly decreased. Apparently with the addition of glycine a solubilized ibuprofen sodium/glycine
20 mixed crystal is formed. It is clearly proven by the powder X-ray diffraction pattern (see figure 8 - 10) that this is not a solidified amorphous mass. The addition of glycine to the extrusion process led to 3 distinct new bands 14,6, 21,8 and 25,3° (at 2 theta) compared to sodium ibuprofen
25 dihydrate. Peaks additional to the pattern of sodium ibuprofen dihydrate are marked in the figure with a star. These new bands were compared with diffractions as (2 theta) for ibuprofen which could potentially be present due to incomplete reaction in the extrusion process. No evidence for
30 the presence of unreacted ibuprofen was found anymore.

IR spectroscopy is another excellent indicator to show that the addition of glycine has a strong influence on

36

the crystalline structure of ibuprofen solubilized mainly with sodium hydroxide. In all glycine containing extrudates two new distinct peaks at around 1597 cm^{-1} and 1335 cm^{-1} were visible that could not be assigned to vibrational absorptions of excipients used the intermediate sodium glycinate (that might possibly form in the extrusion process) ibuprofen acid or sodium ibuprofen dihydrate (see figure 11 - 13).

The differences in the crystallographic structure of the solubilized ibuprofen granulates with glycine according to the invention proven through spectroscopic methods also clearly manifest themselves in the physico-technical properties. It is not the actual sense of the present invention to produce ibuprofen sodium in a new, economically substantially cheaper way, but to achieve through the addition of adjuvants the extremely unfavourable technical properties of the ibuprofen sodium critical for an economical production of new ibuprofen drug forms with a rapid blood level increase. Water free ibuprofen sodium is a hygroscopic powder that due to extremely bad compression properties and extreme stickiness to the tableting tools is practically not able to be processed. Even at relative humidities of about 25% the salt rapidly takes up 2 mole water with formation of the dihydrate. However also the ibuprofen sodium dihydrate can not be processed directly into tablets. It has to be firstly converted into a granulate capable of being tableted through mixing with adjuvants, dry compaction or granulation with water and drying. (see e.g. the patent applications mentioned in the introduction WO 97/30699 and WO 2004/035024). Thus e.g. a solubilized ibuprofen granulate according to the invention which has good flow capabilities can be produced from ibuprofen (1 mol) which is three times cheaper than ibuprofen sodium, with one mole sodium

hydroxide, one mole glycine and 1.0 mole water by means of an extruder. This ibuprofen granulate can be directly compressed to tablets without drying. The tablets have a weight of 333mg, contain 200mg ibuprofen and have a diameter of 10.5mm.

5 The mean hardness of the tablets is 55 N, the friability is less than 0.5% (100 rpm). The tablet disintegration time in water is 4.8 minutes (disintegration test according to European Pharmacopoeia). Comparable tablets produced from
10 ibuprofen sodium dihydrate (1 mol) mixed with 75 mg glycine (1 mole)are not able to be pressed to tablets which are suitable for a production process. The achievable hardness is between 20 and 25 N, the tablets show capping and the results of friability test are unacceptable. It is thus very clear that the direct incorporation of the glycine into the crystal
15 lattice of the ibuprofen sodium and the crystallographic properties bound with it such as the somewhat lower binding of the water in the hydrate (see Fig.4 - 6) improve the compression properties in a way that is completely surprising to the person skilled in the art (example 16a).

20 Through suitable added adjuvants added during the extrusion process the compression properties of the solubilized ibuprofen granulate according to the invention can be further optimised. Here in particular customarily used adjuvants in the production of tablets such as povidone K25,
25 potassium chloride, silicon dioxide, urea, dipotassium hydrogen phosphates, mannitol and tensides such as sodium laurylsulfate have proved themselves of worth. It is unexpected to one skilled in the art that through the adjuvants chosen and the process of the extrusion very highly
30 compressible solubilized ibuprofen granulates can be produced directly and at favourable costs. Tablet cores with a diameter of 10.5 mm show no capping tendency and achieve a

hardness of more than 130 N. The granulates are suitable for high performance tableting presses, which produce more than 600.000 tablets per hour. The granulates according to the invention for the extruder process contain per 1 mole
5 ibuprofen 0.8 mole to 1.2 mole sodium hydroxide, 0 - 0.3 mole potassium hydroxide or potassium carbonate or tripotassium phosphate, 0,2 - 2 mole glycine, 0 - 1 mole potassium chloride, 5 - 20% povidone K25 (related to the weight of 1 mole of ibuprofen), 1 - 4% sodium lauryl sulfate (related to
10 the weight of 1 mole of ibuprofen) and 0 - 1,5 mole of water and preferably per 1 mole ibuprofen 0,9 - 1,05 mole sodium hydroxide, 0,05 - 0,15 mole potassium hydroxide or potassium carbonate, 0,4 - 1 mole glycine, 0,25 - 0,7 mole potassium chloride, 10 - 15% povidone K25, 1,5 - 3% sodium
15 laurylsulfate and 0,6 - 1,2 mole water.

Since the tablets are exposed to the acidic gastric juice after ingestion, it is of advantage that the solubilized ibuprofen salt is protected through further basic adjuvants. These additional basic adjuvants support the
20 dissolution process of the tablet and the super saturation of dissolved ibuprofen under acidic conditions. Thus directly after the solubilization of the ibuprofen with the named basic adjuvants, which have a pH value of > 11 as 0.1 molar aqueous solution, further basic adjuvants can be added either
25 directly still within the extruder or to the final blend before the tableting process. For this are suitable in particular potassium hydrogencarbonate, sodium hydrogencarbonate, dipotassium phosphates, dipotassium citrates, disodium phosphates, disodium citrates, which as
30 0.1 molar solution have a pH of max. 10.0. Of course all further common tableting adjuvants can also be added in particular to the final mixture. These are adjuvants such as

microcrystalline cellulose, which in general increase the hardness of tablets, disintegrants such as cross linked polyvinyl pyrrolidone, lubricants and flowability improving agents such as magnesium stearate, stearic acid, silicon dioxide, talc and in particular highly water soluble adjuvants which improve the dissolution process of the tablet, such as urea, betain-monohydrate, potassium sulphate, potassium acetate and hexoses such as mannitol and sorbitol.

With the extrusion process as well illustrated above preferably sodium hydroxide is used for the solubilization of the ibuprofen. The solubilized ibuprofen granulate formed which is able to be directly tableted with a quantity of about 2 mole water per mole ibuprofen is not hygroscopic. If one however wants to further optimise the tableting properties and dissolution properties of the granulate, it is advantageous to add low quantities of potassium hydroxide and/or potassium carbonate in the named quantities. Via the quantity of added alkaline potassium salts the dissolution rate of the solubilized granulate can be increased even further. From 0.3 mole potassium carbonate or potassium hydroxide onwards the solubilized granulate becomes increasingly hygroscopic and the film tablets have to be packed in tighter packaging material such as PP-tubes. If one achieves a mixing ratio of potassium hydroxide to sodium hydroxide of 1:1 (e.g. 0.5 mole KOH and 0.5 mole NaOH), the granulate becomes sticky through the water forming with the solubilization of the ibuprofen and has to be dried before the compression to tablets. This situation can again be optimised by replacing potassium hydroxide with potassium carbonate. With the solubilization of the ibuprofen in the extruder of e.g. 0.5 mole potassium carbonate 0.5 mole sodium hydroxide no water forms through the usage of potassium

carbonate, so that now again the continual granulation of a highly water soluble dry ibuprofen granulate which is capable of flowing is possible.

If the quantities of potassium carbonate are increased up to e.g. 1 mole per 1 mole ibuprofen and 0 - 0.2 mole water if need be with further adjuvants such as sodium lauryl sulfate, povidone K25 are dosed in the extruder, an extremely highly water soluble solubilized ibuprofen granulate forms already at temperatures of around 60 ° C. If one wants to improve the structure of the granulate and its flow capabilities, it is advantageous to use 0.9 mole potassium carbonate and 0.1- 0.2 mole sodium hydroxide or Na₂CO₃. Under the chosen conditions the chosen sodium portion obviously produces a sticky solubilized portion which significantly improves the total structure of the extruded ibuprofen granulate. The physico-technical properties and physico-chemical properties of the solubilized granulate such as compression properties, sticking properties to the punches, dissolution rate and hygroscopy can be customised preferably through the mixing of two alkaline components of the sodium and potassium. It was definitely surprising for the person skilled in the art that optimal ibuprofen granulates can be made in such an effective way with use of the most simple known adjuvants in a direct, continuous granulation process. These ibuprofen granulates which as granulates dissolved in water or swallowed as tablets lead to rapid blood level rises of ibuprofen.

Solubilized granulates of ibuprofen according to the invention preferably from 0.8 to 1.2 mole potassium carbonate and 0 - 0.4 mole NaOH and/or Na₂CO₃ if need be with further adjuvants such as povidone K25 and/or tensides such as sodium lauryl sulfate or saccharose monostearate can also be

41

converted in a suitable wet mixing vessel, if need be
heatable and coolable, to solubilized granulates. The
solubilization proceeds at temperatures of 50 - 60 °C and
intensive stirring without the addition of water. If one adds
5 a trace of water in a magnitude of 0.2 mole per mole
ibuprofen (about 3.5 mg per 206mg ibuprofen, the reaction
ends within 30 minutes. Such a reaction has not been
previously described in the patent literature. It differs in
principle from the classic production of ibuprofen potassium
10 in aqueous solution through neutralisation with potassium
carbonate, potassium hydrogencarbonate or potassium hydroxide
solution. To the surprise of the person skilled in the art,
the whole solubilization proceeds practically in the dry
state at temperatures between 40 and 55 °C, thus clearly
15 under the melting point of ibuprofen (about. 75 °C). The fine
granulates formed, which if need be can be converted into
coarser granulate structures after the complete
solubilization through suitable measures such as dry
compaction or moist granulation totally surprise the person
20 skilled in the art. In rooms with a relative humidity of
under 35% they are able to be pressed to unexpectedly
extremely hard tablets, even under the technically fastest
available tableting speeds. Round, biconvex tablets with a
diameter of 10.5mm and a weight of about 350 mg containing
25 200 mg ibuprofen have hardness of 100 - 180 N! Nevertheless
these tablets dissolve in a disintegration tester in water at
37 °C within a minute. Film tablets produced without problem
through aqueous coating show a disintegration time of 2 - 2
1/2 minutes. Tablets with this extreme mechanical stability,
30 extremely good compressibility and dissolution rate, which
has not held to have been possible, without the addition of
expensive adjuvants such as cellulose and super disintegrants

have never been produced or described in the patent literature. Although these tablets disintegrate significantly faster and lead to more rapid blood levels than the expensive ibuprofen-lysinate and ibuprofen-arginate-tablets, they reduce the production costs by at least 50% due to the cheap ibuprofen and the extremely cheap adjuvants such as potassium carbonate. The extremely good compressibility and in particular dissolution rate of this solubilized ibuprofen granulate according to the invention is completely unexpected for the person skilled in the art. The film tablets are also chemically and physically absolutely stable under the stress conditions 40°C/75% relative humidity in suitable packaging material such as PP-tubes, Alu/Alu-Blister.

These granulates are also pre-eminently suitable for filling into tightly closing sachets or stick packs. In addition a small quantity of sweetener and a suitable aroma is added to the granulate. A mixture containing 200mg ibuprofen dissolves in about 10 sec. in 150 ml water at 20 °C. Due to the low quantity of alkali carbonates (about 150mg), which were added for the solubilization of the ibuprofen, the taste is excellent and can be hardly differentiated from pure water.

It has already been repeatedly described in the patent literature that basic adjuvants such as alkali carbonates can be added to ibuprofen and ibuprofen salts. Not described is however the extremely simple dry conversion of ibuprofen with sodium carbonate and/or potassium carbonate and/or further alkaline adjuvants such as trisodium phosphate and tripotassium phosphate. Mixtures of at least two alkaline adjuvants are preferred, because through this surprising positive physico-chemical and physico-technical properties of

43

the solubilized granulates can be achieved. In summary, if ibuprofen is converted preferably with sodium hydroxide and/or potassium hydroxide and if need be with further water soluble adjuvants, then most preferably the continuous
5 extruder granulation is used due to the high heat of neutralisation thereby formed. For the preferred conversion of the ibuprofen with fewer reactive alkaline adjuvants such as potassium carbonate and sodium carbonate and/or trisodium phosphate, tripotassium phosphate, trisodium citrate,
10 tripotassium citrate and if need be further suitable water soluble adjuvants, as well as the extruder also classical apparatuses such as a wet mixing vessel with chopper and impeller or also a heat and coolable vacuum mixing vessel with impeller and chopper can be used due to the lower heat
15 of neutralisation. The solubilization reaction can usually be carried out under mild condition without cooling or heating.

The new inventive ibuprofen compound, consisting of 1 mole ibuprofen, 0.95 mole sodium hydroxide, 0.05 mole potassium hydroxide, 0.5 mole glycine, 0.4 mole potassium
20 chloride and 0.75 mole water is able to be directly compressed into tablet cores of 10.5mm diameter with a hardness of 80 - 130 N. A comparable mixture of ibuprofen sodium and the named adjuvants shows capping tablet cores with a hardness of only 30 - 40 N. Ibuprofen sodium itself
25 could not be compressed into tablets at all. To get tablets of about 30 - 40 N hardness the material has to be dry compacted before tablet compression with addition of binder like Povidone K25.

The use of potassium carbonate as a base and/or
30 further named alkaline excipients with a pH of > 11 in 0.1 molar solution has the advantage that the solubilization reaction can usually be carried out under mild conditions

without cooling. Moreover, when ibuprofen is reacted with an at least equimolar amount of carbonate, no weight loss is observed, i.e. no carbon dioxide is released; the carbonate is apparently converted to the corresponding hydrogen carbonate. Presence of hydrogen carbonate in the granulate is advantageous to improve and stabilize dissolution in gastric juice. Surprisingly, it has been found that such granulates are superior to simple physical mixtures of ibuprofen salt and hydrogen carbonate which may be due to the fact that hydrogen carbonate is formed by reaction with ibuprofen and is therefore present in intimate admixture with the solubilized ibuprofen which can not be achieved by simple granulation of ibuprofen salt and hydrogen carbonate.

According to a preferred embodiment of the present invention, ibuprofen may be reacted with two or more bases. The mixture with ibuprofen may thus contain at least a second base and optionally further bases. The second base and optional further bases may be selected from the bases mentioned above. In principle, any base is however suitable as second or further base that is sufficiently alkaline to provide a pH of at least 7.5 when dissolved or dispersed in water as 0.1 M solution or dispersion. Examples of pharmaceutically acceptable bases that are suitable for use as second or further base include sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium glycinate, potassium glycinate, tribasic sodium and potassium phosphates, disodium hydrogen phosphate, dipotassium hydrogen phosphate, trisodium citrate, tripotassium citrate, disodium citrate, dipotassium citrate, disodium tartrate, dipotassium tartrate, disodium malonate, dipotassium malonate, disodium succinate, dipotassium succinate, disodium malate, dipotassium malate, sodium hydrogen carbonate, potassium

hydrogen carbonate, sodium acetate, potassium acetate, sodium propionate, potassium propionate and N-methylglucosamine. Preferably, the second or further base may be one having a pH of at least 9.0 when dissolved or dispersed in water as 0.1 M solution or dispersion. More preferably, the second or further base may be selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium glycinate, potassium glycinate, tribasic sodium and potassium phosphates, trisodium citrate, tripotassium citrate, N-methylglucosamine.

These alkaline adjuvants have a pH of 11, if they are dissolved or dispersed in water as 0.1 molar solution or dispersion. They are most preferable for the described solubilization of the ibuprofen. However, also small quantities of potassium carbonate or sodium carbonate can be added to the final tablet mixture in order to increase the buffer capacity of the tablets against the hydrochloric acid which is found in the stomach. The further named basic adjuvants with a pH value under 11 are, if at all, most preferably only used, if the solubilization reaction has already taken place. This can take place through dosing in the extruder, or one or several of the named basic adjuvants are added to the product in a wet mixing vessel after the solubilization.

In one preferred aspect, the reaction mixture may thus comprise two or more bases selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium glycinate, potassium glycinate and tribasic sodium and potassium phosphates. In another preferred aspect, the reaction mixture may comprise at least one base selected from the group consisting of trisodium citrate, tripotassium citrate, in addition to one

46

or more bases selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium glycinate, potassium glycinate and tribasic sodium and potassium phosphates. Trisodium citrate, tripotassium citrate, if present, are preferably used in a total amount of 0.05-0.7 moles, more preferably 0.1-0.5 moles, most preferably 0.1-0.3 moles, for example about 0.2 moles, per mole of ibuprofen.

In accordance with a further preferred embodiment, the reaction mixture may comprise sodium hydroxide and/or potassium hydroxide as the sole base. Preferably, the hydroxide or hydroxides and the ibuprofen may be used in equimolar amounts in this embodiment. Though the sodium and/or potassium salt of ibuprofen should theoretically be formed in this solubilization reaction, an improved granulate is obtained which differs significantly from the conventionally obtained ibuprofen salts in various properties. Moreover, the present process avoids the difficulties to granulate the conventionally obtained salts. In particular the solubilized ibuprofen salts, which are produced by means of a continuous extruder-granulator, show a higher bulk-density than conventionally produced granulates after discharging from the extruder and are already because of that fundamentally better able to be compressed. In addition, the air, which is carried along with the dosing of the powder into the extruder, is included in the solubilized extrudate in the form of the smallest bubbles. It is known to the person skilled in the art that granulates with an increased porosity in principle show better compression properties. The porous structure (cavities of 5 - 30 μm) is clearly verifiable with raster electronic microscopy.

47

But the reaction mixture contains preferable excipients, as explained below preferably non cross-linked polyvinyl pyrrolidone, glycine, potassium chloride and tensides.

5 A further preferred aspect concerns processes, in which the potassium-containing base or bases, potassium carbonate, is exclusively used. Preferably, the base or bases and the ibuprofen are used in approximately equimolar amounts. Potassium ibuprofen is not available on the market;
10 it is difficult to prepare and to granulate and/or tabletize. A suitable process for large scale production has not been described in the art. In contrast thereto, the present process provides a simple and economic method to react ibuprofen with potassium-containing base and to obtain, in
15 the same step, a granulate that is excellently suited to be compressed to tablets, for example at 20-25°C and max. 30% relative humidity. The obtainable tablet that may preferably contain a lubricant, for example about 1% (w/w) magnesium stearate, typically dissolves in about 1.0 min in water or
20 1.5 to 2 minutes in a dissolution test in accordance with the European Pharmacopoeia in artificial gastric juice at 37°C and 100 rpm.

The present invention enables partial or complete solubilization of the ibuprofen, as desired. The extent of
25 solubilization largely depends upon the amount base utilized. In general, it is preferred to completely solubilize the ibuprofen. In the case of sodium and potassium carbonate, 1 mole is, in principle, sufficient to completely solubilize 2 mole ibuprofen. On the other hand, the base or bases can be
30 utilized in excess, the unreacted excess amount being present in the granulate as an excipient.

The basic adjuvants are divided into two groups. The solubilization takes place with the named alkaline adjuvants, which have a pH value of at least 11.0 in water as 0.1 molar solution or dispersion. Further basic adjuvants, which have a
 5 pH value of at least 7.5 and less than 11.0 in water as 0.1 molar solution or dispersion, can be added after the solubilization directly into the extruder, into the granulation vessel or into the final mixture.

Generally the total amount of base utilized is in the
 10 range of 0.7-4.0 mol, preferably 0.8-3.0 mole and more preferably 0.9-2.5 mole per mole of ibuprofen. However, the bases should not be present in such amounts that the pH of quantity of granulate corresponding to 2 mmole ibuprofen is between 6 - 12, preferably 7 - 10, when placed in 100 ml
 15 water. Most preferably, the amount of bases utilized will usually be about 0.7-1.2 mol, for example 0.95-1.1, per mole of ibuprofen, especially when exclusively strong bases (i.e. bases providing a pH of at least 11.0.0 when dissolved or dispersed in water as 0.1 M solution or dispersion) are used.

20 The strong bases are usually admixed in solid form to the ibuprofen. Sodium glycinate and potassium glycinate may however also be prepared in situ by reacting glycine with a base, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or potassium carbonate, preferably sodium hydroxide
 25 and/or potassium hydroxide. Preferably, glycine is reacted with the base before ibuprofen and the further components, if any, are added.

Depending on the particular method utilized, use of ibuprofen and bases in small grain sizes may be suitable to
 30 accelerate the solubilization reaction. Advantageously, at least 95% of the ibuprofen particles may have a particle size of less than 100 μm , and/or at least 95% of the base

19

particles may have a particle size of less than 150 μm , preferably less than 75 μm , as determined by sieve analysis. Preferably, ibuprofen has a mean particle size of less than 60 μm according to the definition for d' DIN 66144. It is
5 however not required to use ibuprofen and the bases in small grain sizes if the granulate is produced, for example, in an extruder.

The mixture to be solubilized may optionally also contain conventional excipients, especially excipients that
10 are conventionally used in oral dosage forms. Alternatively, the excipients or part of the excipients may be added after production of the solubilized ibuprofen granulate. Incorporation of excipients into the reaction mixture may, for example, improve the flow properties, reduce the
15 hygroscopicity, improve the tableting properties and improve the dissolution rate of the granulate and the tablets. The mixture may thus optionally contain fillers, binders, disintegrants, glidants and anti-precipitation agents. The suitable fillers may preferably be water-soluble, neutral to
20 acidic substances having a pH of 5.0-7.0 as 0.1 M aqueous solution or dispersion, for example, sugars such as saccharose, hexoses such as sorbitol, mannitol, xylitol and maltitol, salts such as sodium chloride, potassium chloride, sodium sulfate, potassium sulfate and magnesium chloride,
25 glycine, polyethylene glycols having molecular weight of 200 - 20000 (e.g. PEG 6000), glycerol and propylene glycol. Examples of suitable filler include microcrystalline cellulose, low substituted hydroxypropylcellulose, α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin, starches (e.g.
30 maize starch), etc. Preferred examples of suitable disintegrants include cross-linked polyvinylpyrrolidone,

50

cross-linked sodium carboxymethylcellulose or sodium carboxymethylstarch. Preferred examples of suitable glidants are silicon dioxide and talc. Suitable anti-precipitation agents are all substances such as protective colloids, tensides, etc. that are capable of stabilizing supersaturation and/or delaying precipitation of ibuprofen when the solubilized granulate is placed in gastric juice such as gelatine, polyvinyl alcohol, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, non-crosslinked polyvinylpyrrolidone, sodium lauryl sulfate, sodium dodecyl sulfate, magnesium lauryl sulfate, ascorbylpalmitate, saccharose monopalmitate, saccharose monostearate and other tensides having an HLB ratio > 12. Lubricants such as magnesium stearate and stearic acid may also be incorporated into the reaction mixture but are preferably added to the solubilized granulate after reaction.

The reaction mixture may preferably contain up to about 50%, more preferably up to about 40% and most preferably up to about 30% (w/w) of excipients, based on the total weight of the mixture. If present, the amount of excipients is usually at least about 1% (w/w). However, the reaction mixture can also be completely free of excipients.

Anti-precipitation agents are particularly preferred excipients that may preferably be incorporated in the reaction mixture. Such agents delay precipitation of ibuprofen that may be formed under the acidic conditions in the stomach after dissolution of the solubilized ibuprofen granulate. A particularly preferred anti-precipitation agent is non-crosslinked polyvinylpyrrolidone; it may preferably be included in the reaction mixture in a PVP/ibuprofen weight ratio of about 0.01 to 0.3:1, more preferably about 0.05:1 to 0.2:1 and most preferably about 0.1:1 to 0.15:1. Further

preferred anti-precipitation agents that may preferably be incorporated in the reaction mixture are tensides, especially those having an HLB ratio > 12. They are particularly advantageous, if the solubilized ibuprofen granulate contains
5 carbonate or hydrogen carbonate, since they tend to form a foam together with the carbon dioxide released in the stomach whereby a basic micro-environment is formed around the tablet or granulate which delay penetration of further gastric juice. This enables a particularly rapid resorption in the
10 duodenum and a particularly rapid increase of the blood levels.

A further preferred excipient that may preferably be incorporated in the reaction mixture is glycine. It facilitates solubilization of ibuprofen and improves the
15 compressibility and solubility of the obtained granulate. As disclosed above, glycine is also used together with bases to form glycinate in situ but glycine may favourable also be present in excess. Moreover, reaction of ibuprofen with glycinate theoretically forms glycine. Preferably, the
20 reaction mixture contains 0.3 to 2.0 mole, more preferably 0.2 to 1.5 mole, even more preferably 0.7 to 1.3 mole and most preferably 0.4 to 1.0 mole of glycine per mole of ibuprofen.

The final pharmaceutical dosage form may contain in
25 the form of a tablet or film-coated tablet preferably 0 -40%, more preferably 5 - 15% excipients, based on the total weight of dosage form. In the case of granules, filled in sachets or stick packs 0- 95% preferably 5- 50% (w/w) of excipients based on the total weight of dosage form.

30 The solubilized ibuprofen granulate obtained in accordance with the invention may be sprayed with a small amount of aqueous granulation liquid, for example a 5-20%

32

(w/w) solution of non-crosslinked polyvinylpyrrolidone such as Povidone K17-K90, to bind fine particle fractions. This solution could contain preferably further customary water soluble and water insoluble adjuvants which improve the compression properties of the granulate and/or avoid the sticking to the tablet punches.

The invention also concerns solubilized ibuprofen granulates obtainable according to the above process. Preferred embodiments are apparent from the above description of the process. A particularly preferred aspect concerns solubilized ibuprofen granulates comprising a mixed sodium and potassium salt of ibuprofen.

The final pharmaceutical dosage forms obtainable in accordance may contain 0-95%, preferably 3-40% and more preferably about 5-80% (w/w) of excipients, based on the total weight of dosage form.

The granulates and pharmaceutical dosage forms of this invention are distinguished, inter alia, by their high solubility and rapid disintegration and dissolution in aqueous media and gastric juice, by their good flow properties and compressibility, by rapidly achieving onset of analgesic effect, by their good tableting properties, and the like.

The new solubilized ibuprofen granulate can be formulated into solid dosage forms such as, for example, tablets, film coated tablets, sugar coated tablets, granulates filled in sachets or stickpacks, capsules, suppositories, pellets with a diameter of 0.1 - 2.0 mm and an instantaneous, gastric resistant, sustained release profile, suppositories using procedures well known in the art. The new solubilized ibuprofen can be combined with further medicaments. For example, solid dosage form containing the

53

new ibuprofen with antihistamines, decongestants, antacids, analgesics, expectorants, anaesthetic and combination thereof. Suitable medicaments are for example diphenhydramine, chlorpheniramine maleat, brompheniramine maleat, phenylpropanolamine, phenylephrine hydrochloride, pseudoephedrine hydrochloride, acetaminophen, codeine and sodium ascorbat. The dosages for ibuprofen are 50, 100, 200, 400, 600 and 800 mg.

10

DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The Mettler DSC 20 was calibrated with indium (8-10 mg, 99.999% pure, extrapolated melting onset at 156.6 °C, and heat of fusion 28.4 J/g). Unless otherwise stated, all samples were run under nitrogen purge at 12 mL/min. The influence of various heating rates was studied using a Mettler DSC 20 (Mettler-Toledo) with 40- µL aluminum sealed pans with pinholes under nitrogen purge at 12 mL/min. Instrument control and data analysis were performed with STAR Software (Version 8.1, Mettler-Toledo). The heat flow and time constants were determined with indium. A three-point temperature calibration was performed using indium, lead, and zinc.

For IR samples were scanned on a Thermo Nicolet Avatar 370 IR Spectrometer equipped with a ATR 3-reflection diamond window. For IR analysis a portion of each sample was loaded onto the ATR window „as is“. To improve contact between sample and window, pressure is applied by screwing down the pressure applicator of the Durasampler.

X-ray diffractometer was conducted at Solvias AG (Basel, Swiss). A Bruker D8 Advance with CuK α -radiation

(Instrument Nr. G.16.SYS.S013) was used. Standard measuring conditions: tube power 35kV/45mA, step size 0.017° (2 theta), step time 105 ± 5 sec, scanning range $2^\circ - 50^\circ$ (2 theta), (printed range may be different), the divergence slit is set to variable V12; the samples are rotated; detector Vantec1, opening angle 3° , #of channels 360 ± 10 . The y-axis (counts or CPS) of the diffractogram does not show the total intensity(/sec) but the value intensity/# active detector channels(/sec). Sample holders: Silicon single crystal. Sample dimensions, depth/diameter: 1.0mm/12mm or 0.5mm/12mm or 0.1 mm/12mm.

All samples have been grounded in a mortar prior to analysis except otherwise stated.

Fig. 1: DCS thermalgram of ibuprofen sodium dihydrate (supplier Shasun, India) show the melting point at 197.75°C ($\Delta H^f = 81\text{J/g}$). An endothermic signal at 104°C corresponds to the loss of two crystal water (weight loss in TGA = 13.6%, calcd. 13.6%).

20

Fig. 2: DSC thermalgram of ibuprofen dihydrate, example 24. Loss of two crystal water in one step at 100.3° (corresponding weight loss in TGA = 13.5%), followed by melting of sodium ibuprofen at 197.8°C ($\Delta H^f = 53-70\text{J/g}$). Depending on the reaction conditions the heat of fusion is about 35 - 10% less than commercially available sodium ibuprofen dihydrate (Shasun).

25

Fig.3: DSC thermalgram of an extruder product reacting 1 mole ibuprofen and NaOH/KOH 0.95/0.05 mole. Already a small amount of potassium shifted the melting

30

point of sodium ibuprofen to 193°C (heat of fusion 50.4J/g) and changes the shape of the dehydration peak substantially. In comparison to ibuprofen sodium dihydrate compression properties and solubility is improved. Reaction condition of the extruder according to example 24.

Fig. 4: DSC thermalgram of extruded product reacting 1 mole ibuprofen, 1 mole NaOH, 1 mole water, 0.07 mole glycine. Reaction condition according to example 24. Already traces of glycine have a strong impact on the thermalgram. The former sharp melting peak of sodium ibuprofen disappears and a broad melting region with a peak at about 175°C and a shoulder at 162°C is visible. Dehydration peak is shifted to 91.6°C (corresponding weight loss in TGA = 13.2%) and is clearly affected by the content of glycine. If the content of glycine is further increased the required heat of dehydration is significantly decreased. This is accompanied by a continuous improvement of the physico-technological properties of the solubilized ibuprofen granulates (compression properties, dissolution rate, disintegration time of tablets). The dehydration enthalpy is reduced to approximately 50% in comparison to pure sodium ibuprofen dihydrate.

Fig. 5: DSC thermalgram of extruded product (example 23). The dehydration peak is further shifted to 80.8°C followed by a broad endothermic region with a minimum at around 125 - 130 °C. It is very noticeable that loss in water is limited to a close

region and occurs in one step. The unexpected change of crystal water binding of the ibuprofen sodium salt has again a significantly positive influence on the physico-technological properties.

Fig. 6: DSC thermalgram of an extruded product consisting of 1 mole ibuprofen, 1 mole NaOH, 3.75 mole ibuprofen, 2 mole water. It is remarkable that the addition of an excess of 3.75 mole glycine per mole ibuprofen (reaction condition corresponding to example 24) leads to a distinct melting peak at 152°C.

Fig. 7.: DSC thermalgram of thermosolubilized ibuprofen (example 26). When heating the sample from 30 - 240°C several endothermic peaks were observed. Peaks between 100° and 180°C can be assigned to water loss, decarboxylation reactions of formed NaHCO₃ and KHCO₃. It is very interesting to note that pure KHCO₃ shows an distinct endotherm at 195°C. This signal can not be found in this solubilized example. Example 26 melts at 228.3°C, which is in good agreement with literature data for ibuprofen potassium (229°C, US patent 2003/0055107A1). Powder X-ray data of example 26 shows diffractions of 2 theta at 24.2, 30.2 and 39.1 (among smaller signals) that are characteristic for KHCO₃. Only broad and weak diffractions of potassium ibuprofen were found which indicate an amorphous state. This data prove that the formed KHCO₃ and NaHCO₃ are strong connected to the ibuprofen matrix even though the

solubilization process run always in a completely dry state. The inclusion of $\text{KHCO}_3/\text{NaHCO}_3$ is not comparable with a physical mixture of both salts with potassium ibuprofen. Obviously this is the reason for the not expected surprising dramatic positive effect on compression properties and dissolution rate of sample 26.

Fig. 8: Commercially available sodium ibuprofen dihydrate is compared with extruded sample 24 = G430L007. All diffraction peaks at 2 theta appear completely comparable in both samples. No additional diffraction could be observed.

Fig. 9: Powder X-ray diffraction pattern of extruded sample 23. DSC data already indicated that addition of substoichiometric amounts of glycine have a strong impact on the solid state behaviour of sodium ibuprofen. Unexpected and surprisingly glycine led to three distinct new bands 14.6, 21.8 and 25.3° (at 2 theta) in the extrusion process. Compared to sodium ibuprofen dihydrate (new peaks are marked in Figure 9 with stars). Those new values were compared with diffraction (2 theta) for ibuprofen (potentially present due to incomplete solubilization in the extrusion process), different polymorphs of glycine (α -, β -, γ -glycine) sodium glycinate hydrate (possibly formed in the extrusion process when glycine reacts with sodium hydroxide), Povidone K25 etc. No evidence for the presence of this compounds were found in the extrusion product, example 23. Glycine is visible in traces (marked by

small cycles). Commercial available sodium ibuprofen dihydrate (1 mole) and glycine (1 mole) were heavily grounded in a mortar for 25 minutes. To the great surprise X-ray diffraction did not show the new characteristic signals at 14.6, 21.8 and 25.3° (2 theta). However strong signals of glycine could be detected. The new signals are especially visible in example 21, see Figure 10.

Fig. 10: Powder x-Ray diffraction patterns of commercially available sodium ibuprofen dihydrate and of Example 21 (G430L010) derived from an extrusion process according to the invention.

Fig. 11: IR-spectroscopy: Example 21 was compared with available sodium ibuprofen dihydrate. Not surprisingly the IR spectrum matches those of sodium ibuprofen dihydrate. This observation is in accordance with DSC behaviour and powder X-ray diffraction.

Fig. 12: IR spectra of extruded sample G430L013. In all glycine containing extrudates (G430L13: ibuprofen 1 mole, sodium hydroxide 1 mole, glycine 0.5 mole, water 1 mole) new distinct peaks at around 1597cm⁻¹ and 1336cm⁻¹ were visible that could not be assigned to vibrational absorption of used excipients, intermediate formed sodium glycinate, ibuprofen.

Fig. 13: IR spectra of extruded material G430L031 (Example 23). To further exclude overlay effects and

incorrect assignement physical mixtures of
ibuprofen sodium dihydrate and glycine have been
prepared (1:1 molar ration and grounded in a
mortar). No new signal at 1597cm^{-1} or 1336cm^{-1} are
5 observed for the pure equimolar mixture.

Fig. 14: Dissolution profile of the film-coated tablet of
Example 25 in 0.1 M HCl.

10 Fig. 15: Dissolution profile of the film-coated tablet of
Example 25 in USP Buffer pH 7.2.

EXAMPLES

15 The invention is further illustrated by the following
examples. In the examples, Povidone®K17-K90 denote non-
crosslinked polyvinylpyrrolidone and Aerosil denotes a
silicon dioxide. Ibuprofen and the bases were utilized with
the following particle sizes, except in Examples 29 and 36
20 where the reaction was carried out in an extruder and the
particle sizes are thus unimportant: at least 95% of the
ibuprofen particles had a particle size of less than $100\text{ }\mu\text{m}$;
at least 95% of the base particles had a particle size of
less than $150\text{ }\mu\text{m}$.

25 The tablet forms, manufactured according to the
examples, can be coated, if desired, preferably with a sugar
coating and/or film coating. As coating materials, generally
all common types of sugars and film coating material are
suitable. The amount of coating, related to the tablet cores,
30 can vary from 15 - 50 % for sugar coatings and generally from
1 - 10 %, preferably from 2.5 - 5 % for film coating.

61

Table 1

Example	Base(s) and excipient(s) ^{a)}	Heating ^{b)}	Product temp. ^{c)}	Remarks ^{d)}
1	0.95 mole NaOH, 2.0% mannitol	(ambient)	81°C	highly exotherm; addition of 1 mole water; granular powder, very weak compressible
2	1.0 mole Na ₂ CO ₃ , 0.4 mole KCl 8% Povidone K25	38°C	41°C	addition of 0.5 mole water before and 1.5 mole water after solubilization; granular powder, good compressible
3	1.0 mole K ₂ CO ₃ ,	65°C	86°C	addition of 0.2 mole water hygroscopic, fine powder, extremely good compressible, extremely water soluble
4	0.8 mole K ₂ CO ₃ , 0.3 mole NaOH	40°C	74°C	addition of 0.2 mole water; flowable granules, very good compressible
5	0.6 mole K ₂ CO ₃ , 0.1 mole NaOH, 0.2 mole Na ₃ PO ₄ ·12H ₂ O	(ambient) 40°C	78°C	plastic mass,; dry powder rapidly formed, good compressible

WO 2006/100281

57

PCT/EP2006/060973

6

Table 1 continued

Example	Base(s) and excipient(s) ^{a)}	Heating ^{b)}	Product temp. ^{c)}	Remarks ^{d)}
6	0.8 mole Na ₂ CO ₃ , 0.2 mole K ₂ CO ₃ 0.5 mole urea	40°C	45°C	sticky solid mass; addition of 1.6 mole water after solubilization; dry granulate immediately formed, good compressible
7	0.9 mole NaOH, 0.5 mole glycine 0.1 mole KHCO ₃ 1% sodium lauryl sulfate	(ambient)	62°C	addition of 0.9 mole water after solubilization; dry granulate immediately formed, good compressible
8	0.5 mole NaOH, 0.2 mole Na ₂ CO ₃ , 0.3 mole N-methyl glucosamine	(ambient)	49°C	sticky mass; addition of 1.2 mole water after solubilization; granular dry powder immediately formed, good compressible
9	0.9 mole NaOH, 0.1 mole K ₂ CO ₃ , 0.8 mole Mannit 12.0% Povidone K25	40°C	48°C	sticky mass; addition of 1.6 mole water; dry granulate formed immediately, good compressible

Table 1 continued

Example	Base(s) and excipient(s) ^{a)}	Heating ^{b)}	Product temp. ^{c)}	Remarks ^{d)}
10	1.0 mole NaOH 1.0 mole glycine 9.0% Povidone K25	(ambient)	64°C	ibuprofen added after dispersing NaOH and glycine in 1.0 mole water; granular dry powder formed immediately, good compressible
11	0.8 mole K ₂ CO ₃ , 0.2 mole Na ₂ CO ₃	(ambient)	38°C	addition of 0.1 mole isopropanol before solubilization; solid dry mass
12	0.7 mole K ₂ CO ₃ , 0.2 mole NaOH, 0.7 mole KHCO ₃ 0.5 mole KCl 12% Povidone K25	(ambient)	46°C	addition of 0.2 mole water before solubilization; granular dry powder formed immediately, KHCO ₃ added after solubilization, good compressible
13	0.95 mole NaOH, 0.05 mole K ₂ CO ₃ , 0.6 mole glycine, 0.5 mole KCl 3% saccharose palmitate, 7% Povidone K25	(ambient)	79°C	addition of NaOH and glycine to 0.8 mole water before mixing with further components; granular powder formed quickly, good compressible

Table 1 continued

Example	Base(s) and excipient(s) ^{a)}	Heating ^{b)}	Product temp. ^{c)}	Remarks ^{d)}
14	1.1 mole NaOH, 0.1 mole KOH, 4.0 mole glycine, 1.5% SiO ₂ , 10% microcryst. cellulose	(ambient)	72°C	dispersion of NaOH, KOH and glycine in 1.0 mole water before addition of further components; solubilized granulate, good compressible
15	0.4 mole NaOH, 0.1 mole KOH, 0.5 mole Trisodium citrate, 1.0 mole glycine, 8% Povidone K25, 1% saccharose palmitate	(ambient)	42°C	addition of NaOH, KOH, Trisodium citrate and glycine in 1.6 mole water, addition of further components, granulate, good compressible

a) Amount(s) of base(s) and excipient(s) indicated in mole per mole ibuprofen and in % by weight based on the weight of ibuprofen, respectively; Cit = citrate.

b) Temperature to which the mixing vessel was heated; (ambient) means conversion without heating.

5 c) Temperature indicates the maximum temperature of the reaction mixture.

d) Molar amounts are indicated per mole of ibuprofen.

65

All granulates obtained showed complete solubilization of the ibuprofen utilized and excellent water solubility of the obtained solubilized form. Dissolution rate was measured in a dissolution apparatus, type 2, in accordance with the European Pharmacopoeia by placing 1 g of the granulate into 900 ml water at 37°C at a paddle speed of 100 rpm. The active ingredient dissolved in all cases within 60 seconds. In contrast to the acid form of ibuprofen utilized, all granulates were wetted immediately and sank to the bottom of the dissolution vessel. Particularly rapid dissolution was observed in Examples, 3-5, 11, 12, where dissolution was complete within 10-30 seconds. In Examples 1, 7, 10-13, 14 dissolution times were in the range of 25-60 seconds. Use of a relatively high fraction of potassium-containing base generally improved the water solubility of the product. However, high potassium content usually leads to hygroscopic granulates which may take up more than 20% w/w water when stored in a desiccator at 25°C and 75% relative humidity. On the other hand, granulates obtained exclusively or predominantly from sodium-containing bases, as illustrated in Examples 1, 2, 7, 9, 13, 14, did not change significantly under those conditions. Use of a small fraction of potassium-containing base or highly water soluble KCl, as illustrated in Examples 2, 5, 6, improved the dissolution rate, as compared to the exclusive use of sodium-containing base, while the uptake of water in a desiccator at 25°C and 75% relative humidity was about 0-4% w/w.

Despite the high hygroscopicity of granulates having a high potassium content, those granulates could surprisingly be compressed without further tableting excipients into tablets having crushing strengths above 100 N. Round biconvex

66

tablets having a diameter of 10.5 mm that were obtained from such granulates had disintegration times, determined according to the European Pharmacopoeia, between 1.5 and 3 minutes despite their high hardness. Granulates obtained with sodium-containing base or a combination of sodium-containing base and water soluble excipients like glycine, KCl enabled tablets having crushing strengths of about 75 - 110 N and disintegration times of about 5-7 minutes. Use of about 0.2-0.3 mole potassium-containing base per mole of ibuprofen improved the crushing strengths to 80-100 N and the disintegration times to 3-4 minutes.

The above results illustrate that the present invention enables the production of improved granulates of solubilized ibuprofen and their further processing to improved dosage forms in a highly economic manner. Moreover, the results illustrate that the properties can be modified as desired by proper selection of the base materials, their relative amounts and the addition of excipients.

Example 16

a) 6.18 kg (30 mol) ibuprofen, 2.25 (30 mol) glycine and 1.2 kg (30 mol) ground sodium hydroxide were mixed in a mixing vessel. Within 20 minutes, the temperature of the vigorously stirred mixture increased to 68°C, while the mixture was transformed into a viscous mass. A sample of 1 g of the mass dissolved in 100 ml water at 37°C within 35 seconds thus indicating that the solubilization was completed. Within 5 minutes, 540 g water were added to the warm mass which was transformed into a coarse granulate within 10 minutes while stirring slowly. After further 15 minutes at about 60°C, the granulate was sieved through a screen having a mesh size of 1.5 mm. The loss on drying of the obtained granulate (Granulate A) at 105°C for 30 minutes

62

was 11.2% w/w. Storing of a sample of the granulate in a desiccator at 25°C and 75% relative humidity for 2 months led to an uptake of water of only 0.3% w/w. Part of the granulate was dried in a drying oven at 60°C until the loss on drying (105°C, 30 minutes) was 6.3% w/w (Granulate B). Granulate A and Granulate B were each mixed with 1.5% w/w magnesium stearate and compressed into round biplanar tablets having a tablet weight of 340 mg. Both granulates could be tabletised without difficulties.

10 b) 2,64 kg (10 mol) of commercially available sodium ibuprofen dihydrate (Shasun) was mixed with 750 g glycine. The water content of the mixture was 10.9% w/w, measured as loss on drying at 105°C for 30 minutes. Part of the mixture was dried in a drying oven at 60°C until the loss on drying was 6.1% w/w. The undried and the partially dried mixture were each mixed with 1.5% w/w magnesium stearate to obtain Mixtures C and D, respectively, which were then compressed into round biplanar tablets having a diameter of 10 mm and a tablet weight of 340 mg. Mixture C could be tabletized only with difficulties; some tablets showed capping. Tableting of Mixture D was even more difficult; it was almost impossible to obtain tablets without capping.

25 c) As is apparent from the data summarized in Table 2, Granulate A and B obtained in accordance with the present invention enabled the production of tablets that were much harder than those obtained from the physical mixtures in a conventional manner. Moreover, the higher hardness did not impair the disintegration properties but disintegration was found to be even more rapid than that of the tablets produced from Mixture C and D. As ibuprofen was completely reacted in the granulation (as confirmed by the dissolution test and also by X-ray powder diffraction), the chemical compositions

of the granulates and the physical mixtures should, theoretically, be identical. The significant differences observed in the behaviour and properties of the granulates and the tablets produced therefrom, as compared to the physical mixtures, thus seem to be a consequence of significant structural differences of the granulates. Granulation of ibuprofen and base in accordance with the invention thus provides a much more economic way of producing rapidly dissolving granulates and tablets and a different product having improved properties such as improved compression behaviour, tablet hardness, disintegration, dissolution, etc.

Table 2

Composition of tablet	Loss on drying [% w/w]	Hardness [N]	Disintegration time [min]
Granulate A	11.2	60-70	4.5-5.6
Granulate B	6.3	40-50	4.3-5.1
Mixture C	10.9	30-40 ¹⁾	5.5-6.8
Mixture D	6.1	10-20 ²⁾	5.0-6.1

1) partly tablet capping

2) strong tablet capping

Example 17

206 kg (1000 mol) ibuprofen were intensely mixed with 16 kg (400 mol) ground sodium hydroxide, 47.7 kg (450 mol) sodium carbonate, 13.8 kg (100 mol) potassium carbonate, 10 kg Povidone K25 and 7 kg saccharose monostearate in a mixing vessel. The temperature of the mixture increased to about 50°C, and a slightly tacky granulate was formed within 30 minutes. A sample of 1 g of the granulate dissolved in 100 ml

69

water at 37°C within 25 seconds. The solubilized granulate was transferred into a fluid bed granulator and sprayed with 100 l water at an inlet air temperature of about 30°C. The water content of the obtained granulate was 8.8% w/w, measured as loss on drying at 70°C within 30 minutes. Storing of the granulate in a desiccator at 25°C and 75% relative humidity for 3 months led to an uptake of 2.8% (w/w) water.

The granulate obtained in the fluid bed granulator was mixed with 1.5% magnesium stearate and compressed into tablets having a diameter of 10.5 mm and containing active ingredient in an amount corresponding to 200 mg ibuprofen. The tablet hardness was between 60 N and 85 N, and the disintegration time in water was 4.5 minutes.

Example 18

280 g (7.0 mol) sodium hydroxide, 168 g (3.0 mol) potassium hydroxide and 750 g (10 mol) glycine were vigorously stirred in a mixing vessel. A dispersion was formed under weak heat generation. 2.06 kg (10 mol) ibuprofen were then added in portions within 10 minutes. The temperature of the reaction mixture increased to about 45°C, and a plastic mass was formed. Ibuprofen turned out to be completely solubilized, since the mass was completely soluble in water. After completion of the solubilization, 180 g (10 mol) water were added to the mass.

The obtained granular product had a theoretical water content of 360 g corresponding to 10.5% w/w, considering the water formed in the reaction of ibuprofen with the hydroxides. The loss on drying of the product at 105°C (60 minutes) was 8.8% w/w immediately after preparation; after storing in a tightly closed container, the loss on drying decreased to 5.8% w/w after one day and to 4.7% w/w after two days. Further storing of the thus obtained product in a

desiccator at 25°C and 75% relative humidity until the weight gain remained constant (7 days) resulted in an uptake of 0.8% w/w water. This product thus had a water content of only 5.5% w/w, measured as loss on drying at 105°C for 60 minutes. This
5 result was most surprising in view of the content of highly hygroscopic potassium salt which usually absorbs several percent of water under the above desiccator conditions.

In pharmaceutical technology, the content of loosely bound water which influences the compressibility and
10 flowability is usually of particular interest. Therefore, loss on drying is usually determined at temperatures of 70-80°C rather than 105°C. Surprisingly, the obtained granulate had a loss on drying at 70°C of only 2.4% w/w which further illustrates the novel and advantageous properties of this
15 product and indicates that the granular mixture formed was capable of strongly binding crystal water. This special water binding confirmed that the new solubilized ibuprofen is not comparable with a simple physical mixture of ibuprofen sodium dihydrate, ibuprofen-potassium and glycine.

20 Example 19

200 kg (970 mol) ibuprofen and 140 (1013 mol) kg potassium carbonate and 15 kg Povidone K25 were mixed and continuously filled into the funnel of a roller compactor (Bepex roller). Through the action of pressure and heat
25 generation during compaction a mass was formed which was screenable through a 2.5 mm sieve and soluble in water. The sieved product was compressed into tablets in a climatized production room (20-25°C, 20% relative humidity). The tablets had a tablet weight of 710 mg and an active ingredient
30 content corresponding to 400 mg ibuprofen. The hardness of the oblonged shaped tablets were 80 N, the disintegration time in water at 37°C about 1.5min.

Example 20

412 kg ibuprofen (1997 mol), 84.8 kg sodium carbonate (800 mol), 82.8 kg potassium carbonate (599 mol), 40 kg Povidone K25, 9 kg silicon dioxide, 7 kg saccharose monostearate and 16 kg ground sodium hydroxide (400 mol) were introduced into a mixing vessel and mixed vigorously. Within 120 minutes, the temperature increased to 49°C, and the powder agglomerated to a granulate. A sample of 1 g of the granulate dissolved in 100 ml water at 37°C within 30 seconds. The thermosolubilization took place without any added water.

The very fine granulate was transferred into a fluid bed granulator and sprayed with 200 kg of a 9% w/w aqueous solution of glycine to bind powder fractions; the temperature of the inlet air was 35°C. The obtained granulate was nearly dust-free and had a water content of 6% w/w (measured as loss on drying at 70°C within 30 minutes). Subsequently, the granulate was mixed with 25 kg microcrystalline cellulose and 7 kg magnesium stearate for 15 minutes, and the mixture was compressed into biconvex tablets having a tablet weight of about 720 mg and an active ingredient content equivalent to 400 mg ibuprofen. The hardness of the tablets was 90-100 N, and the disintegration time in water, measured in accordance with the European Pharmacopoeia, was 6.5-8.5 minutes.

Example 21

a) 1 mole sodium hydroxide (40 g) were dispersed in 2.1 mole water (37.8 g). 1.33 mole glycine were added to the mixture. An almost clear solution was formed within 3 minutes to which 1 mole ibuprofen (206 g) was added in portions while stirring. The mixture was transformed into dry powder within 3 minutes; the reaction temperature did not rise above 28°C. The obtained powder needs not be dried but can be used

directly in the manufacture of suitable dosage forms.

Considering that 1 mole water is formed in the reaction, the theoretical water content of the powder should amount to 14.6% w/w. However, drying of the obtained powder immediately after preparation at 105°C until the weight remained constant resulted in a weight loss of only 12.45% w/w. Storing of the powder in an desiccator at 25°C and 75% relative humidity immediately after preparation led to a weight loss of 2.7% w/w within 24 hours; thereafter, the weight remained constant. Storing of the initially obtained powder in a tightly closed container for 7 days and subsequent drying at 105°C gave a weight loss of only 9.6% w/w, showing that further 2.85%, totally 5% of water were strongly bound in the granulate. In contrast thereto, sodium ibuprofen dihydrate conventionally obtained from an aqueous solution completely loses its crystal water (13.6% w/w) at 105°C within 8 minutes.

Example 22

In the first barrel segment of the twin screw extruder are gravimetric dosed per hour 39.1 kg of a mixture consisting of 38,1 kg NaOH and 1,0 kg Siliciumdioxid and a powder mixture of 60.0 kg glycine, 29.76 kg potassium chloride, 20.0 kg Povidone K25 and 5.0 kg sodium lauryl sulphate. In the second barrel segment is dosed 19.5 kg of a solution consisting of 17.5 kg water and 2 kg KOH/hour with a gear pump. In the 4th segment is gravimetric dosed 200 kg ibuprofen/hour and the 4th and 5th segment of the barrel is kept at 80°C. Within the 6th to 9th segment of the barrel the mass is cooled down to 40°C. The totally solubilized mass is discharged in the form of a rope with a diameter of about 8mm. The material is in a solid, crystalline state and is immediately be milled through sieves with a mesh size of 5.0

mm and 2.0 mm . The dense granules have a particle size between 0.1-2.0 mm.

373,4 kg of this granulate is blended with 40 kg potassium hydrogen carbonate and 0.5 kg stearic acid for 15 minutes.

- 5 The final blend is compressed to biconvex tablets with a diameter of 10.5 mm and a tablet weight of 413.5 mg containing 200 mg ibuprofen. The tablets have a perfectly smooth surface, a highly mechanical stability and a mean hardness of 90.5 N. The disintegration time at 37°C in water
10 is 4.5-5.5 minutes.

Example 23

- In the first segment of a barrel of twin screw extruder are separately dosed per hour a mixture of 3.91 kg sodium hydroxide, containing 2.5% silicium dioxide and by a
15 second gravimetric feeder a mixture of 8.0 kg glycine, 4.96 kg potassium chloride, 2.5 kg Povidone K25 and 0.3 kg sodium lauryl sulphate/hour. In the 2nd segment of the barrel is dosed by a gear pump a solution of 1.74 kg water and 0.49 kg potassium carbonate within 1 hour. The temperature in the 3rd
20 section is 60°C. Into the 4th segment is dosed per hour 20 kg ibuprofen. The temperature in the 4th and 5th segment of the barrel is 80°C. In the following 3 segments the temperature is decreased to 60 °C and the slit die is kept at 85°C. A white suspension is discharged through the die in the form of
25 a tape with a dimension of 5cm/1mm. The tape solidifies on a conveyor belt within 5 seconds by cooling air of 25°C and can after 10 seconds be milled to a granulate with a particle size distribution of 0.1 - 2.0mm. The granulate was transferred into a fluid bed granulator and 100 kg granulate
30 was sprayed with 20.5 kg of a 5% w/w aqueous solution of povidone K90. The temperature of the inlet air was 40°C. The obtained granulate was nearly dust free and had a water

content of 8.8 w/w (loss on drying at 105°C within 30 minutes). Subsequently 100 kg granulate were mixed with 1.0 kg stearic acid. The final mixture was compressed into biconvex tablets having a tablet hardness of 80 - 110 N and a disintegration time in water, measured in accordance with the European Pharmacopoeia, of 4.0 - 4.8 minutes. Tablet cores were exactly coated according to example 25. Dissolution profile, see Figure 14, 15.

Example 24

To prove the advantages of the new continuous extruder/granulation technology 4 kg NaOH = 100 mole is exactly dosed per hour into the first barrel segment, in the second segment 18 kg water = 100 mole per hour and in the forth segment 20.6 kg ibuprofen = 100 mole per hour. The forth and fifth segment is adjusted to 75°C. Heating is practically not necessary by reason of the exothermic reaction between ibuprofen and NaOH. In the sixth to eighth barrel segments the mass is cooled to about 40°C. In the area of the ninth and tenth barrel segments special mixing screws granulate and densify the formed ibuprofen sodium dihydrate. The discharged solubilized material is further cooled for about 15 seconds on a conveyor belt sieved to 1.75 mm mesh size. The water content of the granulate, determined by Karl-Fischer-method, is 13.5% (theoretically 13.6%). The true density is 1.18g/cm³. The granulate according to this invention fulfils all analytical specifications for ibuprofen sodium·2H₂O. The new material is better than purchasable ibuprofen sodium·2H₂O, produced by neutralisation in water with subsequent drying. The densified new extruded ibuprofen sodium dihydrate is highly flowable and better compressible. It can be compressed to 10.5mm round biconvex tablets with a hardness of 25 - 35 N. The sticking properties to the

95

tableting tools and the tendency to capping are reduced. Such results can not be reached with the classical produced ibuprofen sodium dihydrate by neutralisation with NaOH or NaHCO₃/Na₂CO₃.

- 5 The DSC thermalgram and the X-ray diffraction pattern are practically identical with a purchased reference sample of ibuprofen sodium dihydrate (see Figure 2, 8, 11).

Example 25

In a rotating coating pan, 413.5 kg of the round, biconvex tablets obtained according to Example 22 and having a tablet weight of 413.5 mg (containing the equivalent amount of 200 mg Ibuprofen) are heated up to 45°C and then coated with 75 kg aqueous coating dispersion 1, containing:

15	Opadry II85F Clear®	13.5 kg
	(Colorcon Limited, Dartford Kent DA26QD, England)	
	Red iron oxide	0.6 kg
	Titan dioxide	0.9 kg
20	Water	<u>60 kg</u>
		75 kg
	with coating parameters of:	
	inlet air temperature:	70°C
	product temperature	35-45°C

25

After about 2.5 hrs coating time, the film coated tablets are dried for 20 minutes under the same air conditions. The disintegration times of the film coated tablets, measured according to the European Pharmacopoeia, in water at 37°C are:

30

film coated tablets: 5.5-6.5 min

Taken the film coated tablets in the mouth, the typical ibuprofen taste appears after 5-10 seconds.

5 Coating dispersion 2:

Eudragit E PO	0.8 kg
(Degussa, Röhm GmbH D-64275 Darmstadt)	
Sodium dodecyl sulphate	0.08 kg
Stearic acid	0.12 kg
10 Saccharine Sodium	0.08 kg
Talc	0.4 kg
Red iron oxide	0.06 kg
Water	<u>14.0 kg</u>
	15.5 kg

15 The film coated tablets are sprayed under the same condition with coating dispersion 2 within 1 hour.

The disintegration time of the film coated tablets with coating dispersion 1 and 2 is hardly changed. The tablets disintegrate in water at 37°C within 6.0-7.0 minutes.

20 The time for appearance of the typical ibuprofen taste in the mouth is substantially prolonged to about 40-50 seconds. The sweetener can be in the coating dispersion 1 and/or coating dispersion 2. It is possible that the coating dispersion 2 is additionally flavoured. Dissolution profile, see Figure 14,

25 15.

Instead of coating dispersion 1 other well known typical coating dispersions could be used with polymers like methyl hydroxy propyl cellulose, hydroxy propyl cellulose, xanthan etc.

30 Example 26

A granulator, fitted with a jacket (for heating and cooling), an impeller and chopper, is filled with 200 kg

77

ibuprofen, 150 kg potassium carbonate, 5 kg sodium carbonate and 16.0 kg Povidone K 25. After blending for 10 minutes, the powder blend is heated to a product temperature of 38°C. Under gentle stirring 3 kg water (0.8%) are added. After 60 minutes stirring, the thermosolubilisation is finished and 1 g granules dissolves easily within 10 seconds in 100 ml water at 37°C.

The granules are sieved through 1.25 mm and then compressed with an external lubrication system (fluidised magnesium stearate) to biconvex tablet cores with a diameter of 10.5 mm and a tablet weight of 371 mg.

Under a room condition of 20°C/25% rel. humidity the tablets can be easily compressed to a hardness of 120-150 N. The disintegration time in water is 40-65 seconds. The tablet cores are coated according to example 25 with coating suspension 1 and 2 to film coating tablet weight of 383 mg (containing 200 mg ibuprofen). The disintegration time in water at 37°C is 2.5 minutes. The dissolution profile of this film coated tablet in 0.1 M HCl and USP buffer at pH 7.2 is shown in Fig. 14, 15. Example 27

The ibuprofen release from film coated tablets obtained in examples 23, 25, 26 was tested by the paddle method described in the current European Pharmacopoeia in the following two media:

- 25 - 1000ml 0.1 M hydrochloric acid (artificial gastric juice, pH 1.2)
- 1000ml USP buffer (pH 7.2), produced from 50 ml 0.2 M aqueous KH_2PO_4 solution and 34.7ml 0.2 M aqueous NaOH solution, and made up with water to 1000ml.

30 In Fig. 14 dissolution profiles are presented, which were measured by the paddle method in 0.1 M HCl at 150rpm, 37°C. The samples (example 23, 25, 26) were compared with an

ibuprofen soft gelatine capsule, containing already dissolved ibuprofen (Spalt Liqua).

In Fig. 15 the same samples are presented, measured with the same equipment in artificial intestinal fluid (USP buffer, pH 7.2, 50rpm, 37°C, paddle-method).

Ibuprofen is an organic acid with a strong pH dependant solubility. In the range of pH 1-5 the solubility is significantly under 0.1g/l. Between pH 6 and 7 the solubility increases strongly as a consequence of salt formation. If the in vitro release is measured at pH 7.2 (solubility about 20g/l) it is not surprising that all samples show about 100% ibuprofen release after 20 minutes. It is generally remarkable that all three film coated tablets according to this invention release ibuprofen quicker as the soft gelatine capsule.

The comparison between sample 23 and 25 reveals that the addition of KHCO_3 to the final blend accelerates the dissolution. The new film coated tablet, example 26, containing solubilized ibuprofen by reaction with K_2CO_3 releases ibuprofen unbeatable quickly.

The advantage of the film coated tablets 23, 25, 26 in accordance with this invention over the ibuprofen soft gelatine capsule are especially revealed under dissolution testing at pH 1.2. The inventive tablets tend under this condition to formation of highly supersaturated solutions. The drop in the curves after about 7 minutes is a consequence of the gradual crystallisation of ibuprofen. It is assumed that the extent of super saturation plays an important role under in vivo condition and is an important condition for quick absorption and quick onset of analgesic action.

Example 28

In the 1st segment of an extruder barrel a mixture of

15kg potassium carbonate, 0.5kg sodium carbonate and 1.6kg Povidone K25 is dosed per hour. In the 3rd segment 20kg ibuprofen is dosed per hour. Segment three and four are heated up to 75°C, in segment the mass is 6-9 cooled to 40°C.

- 5 A plastic mass is discharged which can milled within seconds through a sieve with 2.0mm mesh size. Without any addition of water a highly water soluble ibuprofen granulate was formed.

The sieved granulate is blended with 1% magnesium stearate and 375mg of the mixture (containing 200mg
10 ibuprofen) is filled in HPMC-capsules, size 1. After disintegration of the capsule in water of 37°C the granulate dissolves within 30 seconds.

Example 29

371 mg solubilized granulate according to example 28
15 is mixed with 50 mg sodium hydrogen carbonate, 3mg Aspartam, 10mg of grapefruit flavour and 3mg magnesium stearate. 437 mg of this blend are filled in an alu-stickpack. The content of one stickpack dissolves without stirring in 100ml water of 20°C within 20 seconds. The solubilized ibuprofen particles
20 become buoyant and dissolve. The matrix of the particles contain micro-CO₂ bubbles formed during the extrusion process.

Claims

1. A process for producing a solubilized ibuprofen, preferably in the form of a granulate, the process comprising the steps of: providing a mixture comprising solid ibuprofen and a first base selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium glycinate, potassium glycinate and tribasic sodium and potassium phosphates and mixtures thereof, and reacting the ibuprofen and the first base in essentially dry state.
2. The process of claim 1, wherein the mixture comprises from 0.5 to 1.2 mole per mole ibuprofen of the first base.
3. The process of claim 1 or 2, wherein the mixture comprises at least 0.8 mole, preferably 0.8 to 1.5 mole of one or more basic compounds per mole ibuprofen.
4. The process of any one of the preceding claims, wherein the mixture additionally comprises water in an amount which does not exceed the amount required for forming solid hydrates by more than 1 mole per mole of ibuprofen.
5. The process of any one of the preceding claims, wherein the mixture comprises less than 2.5 moles of water per mole of ibuprofen, preferably 0.1 to 2, more preferably 0.1 to 1.2 mole of water per mole ibuprofen.
6. The process of any one of the preceding claims, wherein

the first base is selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium carbonate, sodium glycinate, potassium glycinate and mixtures thereof.

7. The process of any one of the preceding claims, wherein the mixture comprises two or more basic compounds.
8. The process of claim 7, wherein the first base is selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium carbonate, sodium glycinate and potassium glycinate and wherein the mixture comprises a second base which is selected from the group consisting of potassium hydroxide, sodium carbonate and tribasic sodium and potassium phosphates.
9. The process of any one of the preceding claims, wherein the mixture comprises at least one base having a pH of 7.5 to 10 as 0.1 M aqueous solution or dispersion.
10. The process of claim 9, wherein the base is selected from the group consisting of trisodium citrate, tripotassium citrate, arginine and lysine.
11. The process of any one of claims 7 to 10, wherein the mixture comprises at least one sodium-containing base and at least one potassium-containing base.
12. The process of claim 11, wherein the sodium-containing base(s) and the potassium-containing base(s) are present in a molar ratio of 1:20 to 20:1, preferably 1:9 to 9:1.
13. The process of claim 11 or 12, wherein the sodium-

- containing bases and potassium-containing bases are selected from hydroxide-containing bases and carbonate-containing bases.
14. The process of any one of claims 11 to 13, wherein the mixture comprises sodium hydroxide in combination with potassium hydroxide or potassium carbonate.
 15. The process of any one of the preceding claims, wherein the mixture comprises at least 0.5 mole, preferably at least 0.9 mole of sodium hydroxide per mole ibuprofen.
 16. The process of any one of claims 11 to 13, wherein the mixture comprises potassium carbonate in combination with sodium carbonate or sodium hydroxide.
 17. The process of any one of claims 1 to 16, wherein the mixture comprises at least 0.75 mole, preferably at least 0.85 mole of potassium carbonate per mole ibuprofen.
 18. The process of any one of the preceding claims 1 to 17, wherein the mixture additionally comprises one or more pharmaceutically acceptable excipients.
 19. The process of claim 18, wherein the one or more excipients are selected from the group consisting of fillers, binders, disintegrants, glidants and anti-precipitation agents.
 20. The process of claim 18 or 19, wherein the mixture comprises one or more neutral and water-soluble

83

excipients exhibiting a pH in water of about 7 and a solubility in water at 37°C of at least 5% (w/w), preferably at least 10% (w/w), most preferably at least 15% (w/w).

21. The process of claim 19, wherein the mixture comprises up to 20 mole, preferably 0.25 to 4 mole, more preferably 0.5 to 1.5 mole of the one or more neutral and water-soluble excipients per mole ibuprofen.
22. The process of claim 20 or 21, wherein the one or more neutral and water-soluble excipients are selected from the group consisting of potassium chloride, mannitol, polymeric compounds, non-crosslinked polyvinylpyrrolidiones, cellulose derivatives, microcrystalline cellulose, tensides, sodium laurylsulfate, saccharose palmitate, glycine and mixtures thereof.
23. The process of claim 22, wherein the mixture comprises sodium glycinate or potassium glycinate.
24. The process of claim 23, wherein the sodium glycinate or potassium glycinate is prepared in-situ by reacting glycine with base.
25. The process of any one of claims 1 to 24, wherein the mixture comprises 1 to 15 %, preferably 1 to 9 %, more preferably 4 to 7% by weight of polymeric compounds, based on the total weight of the mixture.
26. The process of any one of claims 1 to 25, wherein the reaction is carried out at a temperature of from 20 to

- 95°C, preferably 20 to 85°C, more preferably 20 to 65 °C.
27. The process of any one of claims 4 to 26, wherein the water is added after reacting the ibuprofen with the one or more basic compounds comprised in said mixture.
28. A process as claimed in any one of claims 1 to 27, wherein the said mixture is comminuted after the reaction to obtain a granulate.
29. The process of any one of claims 1 to 28, wherein the reaction is carried out in a mixing vessel.
30. The process of claim 29, wherein said mixing vessel comprises means for cooling and/or heating the mixture in said vessel.
31. The process of claim 30 or 31, wherein said mixing vessel is an extruder.
32. The process of claim 31, wherein the first base is selected from the group consisting of sodium hydroxide, sodium carbonate, sodium glycinate, tribasic sodium phosphates and mixtures thereof.
33. The process of claim 31 or 32, wherein the first base comprises sodium hydroxide.
34. The process of claim 32 or 33, wherein the mixture comprises 0.9 to 1.2 mole of the first base per mole of ibuprofen.

- 85
35. The process of any one of claims 31 to 34, wherein the mixture comprises sodium hydroxide or a mixture of sodium hydroxide and potassium hydroxide.
 36. The process of any one of claims 1 to 35, wherein the mixture additionally comprises glycine.
 37. The process of claim 36, wherein the mixture comprises 0.2 to 1.5 mole, preferably 0.7 to 1.3 mole, more preferably 0.4 to 1.0 mole of glycine per mole of ibuprofen.
 38. The process of any one of claim 30 to 36, wherein the mixture additionally comprises 0 to 9 % by weight, preferably 1 to 9 % by weight of polyvinylpyrrolidone.
 39. The process of claim 1, wherein per 1 mole of ibuprofen a reaction is carried out at a temperature of from 20 to 85°C with about 0.95 mole sodium hydroxide and about 0.05 mole of either potassium hydroxide or potassium carbonate; about 0.5 mole of glycine; about 0.3 mole of potassium chloride; and about 10% by weight, referring to one mole ibuprofen, of a non-crosslinked polyvinylpyrrolidone; about 2% by weight, referring to one mole ibuprofen, of saccharose palmitate and optionally up to 1.2 mole, preferably about 0.8 mole water.
 40. The process of claim 1, wherein per 1 mole of ibuprofen a reaction is carried out at a temperature of from 20 to 85°C with about 0.95 mole sodium hydroxide and about

86

0.05 mole of either potassium hydroxide or potassium carbonate; about 0.7 mole of glycine; about 0.5 mole of potassium chloride; and about 6% by weight, referring to one mole ibuprofen, of a non-crosslinked polyvinylpyrrolidione; about 2% by weight, referring to one mole ibuprofen, of sodium laurylsulfate and optionally up to 1.2 mole, preferably about 0.8 mole water.

41. The process of claim 1, wherein the first base is selected from the group consisting of sodium carbonate and potassium carbonate and mixtures thereof.
42. The process of claim 39, wherein the mixture comprises 0.8 to 1.2 mole of potassium carbonate and 0 to 0.4 mole of sodium carbonate per mole of ibuprofen.
43. The process of claim 41 or 42, wherein the reaction is performed essentially in the absence of water.
44. The process of claim 43, wherein the mixture additionally comprises a non-aqueous liquid selected from the group consisting of aliphatic C₁-C₄ alcohols, acetone and mixtures thereof.
45. The process of claim 44, wherein the alcohol is isopropanol.
46. The process of claim 44 or 45, wherein the mixture comprises less than 0.5 moles of non-aqueous liquid per mole of ibuprofen.

- 87
47. The process of claim 41 or 42, wherein the reaction mixture comprises 0.1 to 0.3 mole of water per mole of ibuprofen.
48. The process of any one of claims 41 to 47, wherein the reaction is carried out at a temperature of from 40 to 60°C, preferably 50 to 60 °C.
49. The process of claim 41, wherein per 1 mole of ibuprofen a reaction is carried out at a temperature of from 20 to 65°C with about 0.9 mole potassium carbonate and about 0.1 mole of either sodium carbonate or sodium hydroxide; about 10% by weight, referring to one mole ibuprofen, of a non-crosslinked polyvinylpyrrolidone; about 2% by weight, referring to one mole ibuprofen, of sodium laurylsulfate and up to 0.3 mole maximum of, preferably without any water.
50. The process of claim 41, wherein per 1 mole of ibuprofen a reaction is carried out at a temperature of from 20 to 65°C with about 0.9 mole potassium carbonate and about 0.1 mole of either sodium carbonate or sodium hydroxide; about 5% by weight, referring to one mole ibuprofen, of a non-crosslinked polyvinylpyrrolidone; about 2% by weight, referring to one mole ibuprofen, of saccharose palmitate and up to 0.3 mole maximum of, preferably without any water.
51. Solubilized ibuprofen, obtainable according to the process of any one of claims 1 to 50, which is preferably in the form of a granulate.

52. The solubilized ibuprofen of claim 51, as is obtainable when 1 mole of ibuprofen is reacted at a temperature of from 20 to 85°C in admixture with about 0.95 mole sodium hydroxide and about 0.05 mole of either potassium hydroxide or potassium carbonate; about 0.5 mole of glycine; about 0.3 mole of potassium chloride; and about 10% by weight, referring to one mole ibuprofen, of a non-crosslinked polyvinylpyrrolidione; about 2% by weight, referring to one mole ibuprofen, of saccharose palmitate and optionally up to 1.2 mole, preferably about 0.8 mole water.
53. The solubilized ibuprofen of claim 51, as is obtainable when 1 mole of ibuprofen is reacted at a temperature of from 20 to 85°C in admixture with about 0.95 mole sodium hydroxide and about 0.05 mole of either potassium hydroxide or potassium carbonate; about 0.7 mole of glycine; about 0.5 mole of potassium chloride; and about 6% by weight, referring to one mole ibuprofen, of a non-crosslinked polyvinylpyrrolidione; about 2% by weight, referring to one mole ibuprofen, of sodium laurylsulfate and optionally up to 1.2 mole, preferably about 0.8 mole water.
54. The solubilized ibuprofen of claim 51, as is obtainable when 1 mole of ibuprofen is reacted at a temperature of from 20 to 65°C in admixture with about 0.9 mole potassium carbonate and about 0.1 mole of either sodium carbonate or sodium hydroxide; about 10% by weight, referring to one mole ibuprofen, of a non-crosslinked polyvinylpyrrolidione; about 2% by weight, referring to one mole ibuprofen, of sodium laurylsulfate and up to

- 0.3 mole maximum of, preferably without any, water.
55. The solubilized ibuprofen of claim 51, as is obtainable when 1 mole of ibuprofen is reacted at a temperature of from 20 to 65°C in admixture with about 0.9 mole potassium carbonate and about 0.1 mole of either sodium carbonate or sodium hydroxide; about 5% by weight, referring to one mole ibuprofen, of a non-crosslinked polyvinylpyrrolidone; about 2% by weight, referring to one mole ibuprofen, of saccharose palmitate and up to 0.3 mole maximum of, preferably without any, water.
56. Solubilized ibuprofen, characterized by the following peaks in powder X-ray diffraction pattern at 2 theta: 14.6, 21.8 and 25.3°.
57. The solubilized ibuprofen of claim 56, having essentially the powder X-ray diffraction pattern of Fig. 9.
58. Solubilized ibuprofen, characterized by the following peaks in the IR spectra: about 1597 cm⁻¹ and about 1336 cm⁻¹.
59. The solubilized ibuprofen of claim 58, having essentially the IR spectra of Fig. 12.
60. The solubilized ibuprofen of any one of claims 56 to 59, which comprises glycine.
61. A pharmaceutical composition comprising the solubilized ibuprofen of any one of claims 51 to 60.

91

WO 2006/100281

1/16

PCT/EP2006/060973

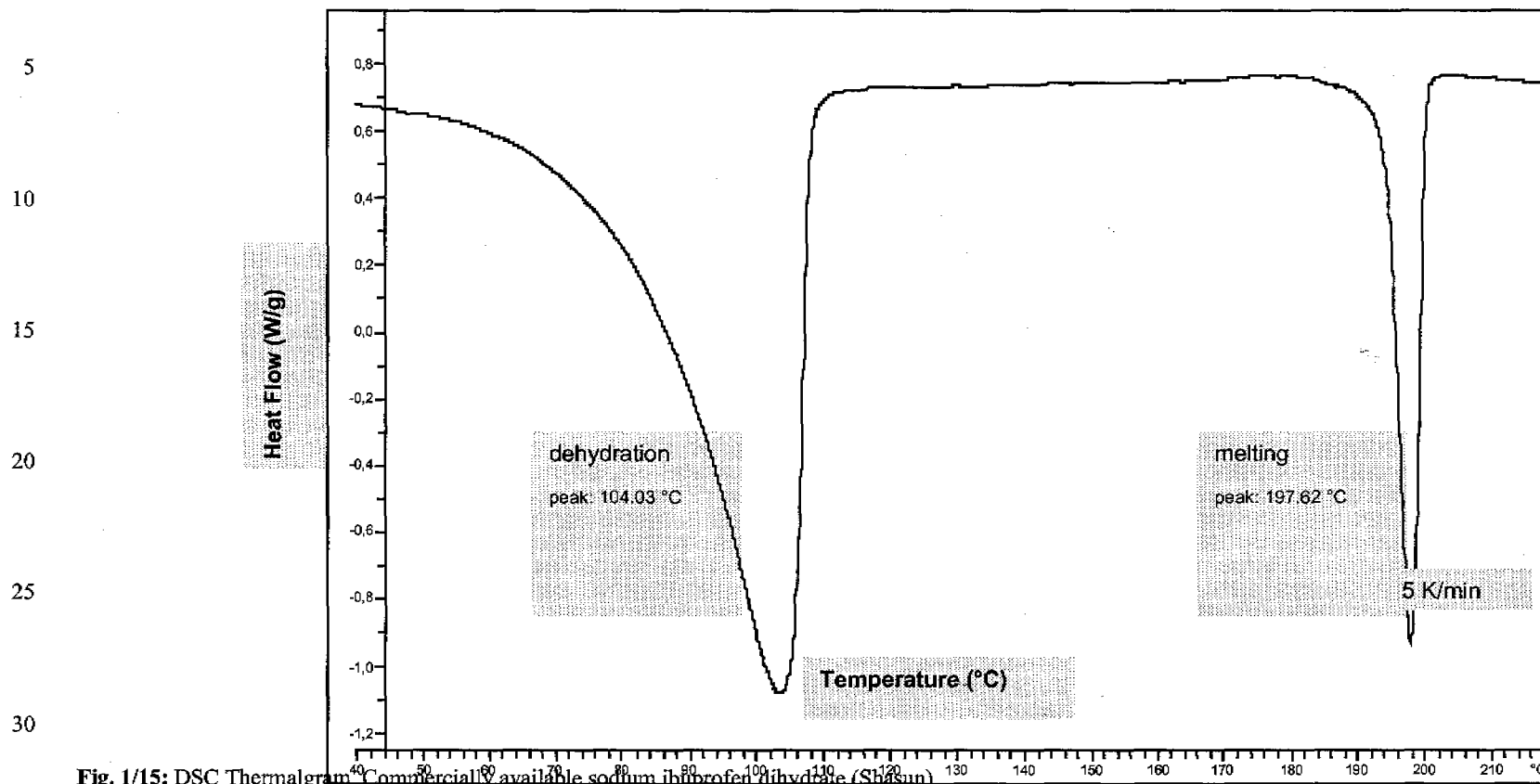
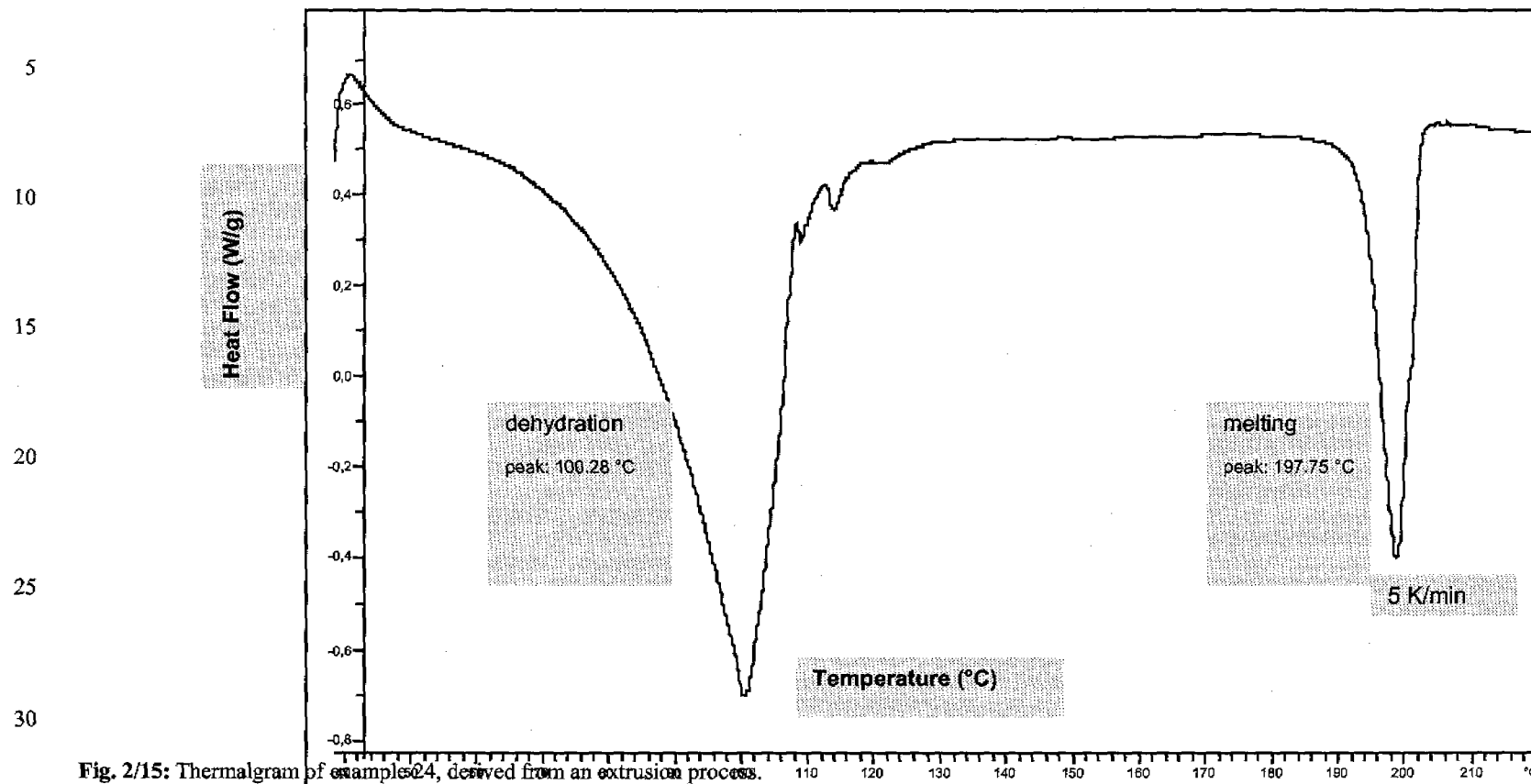
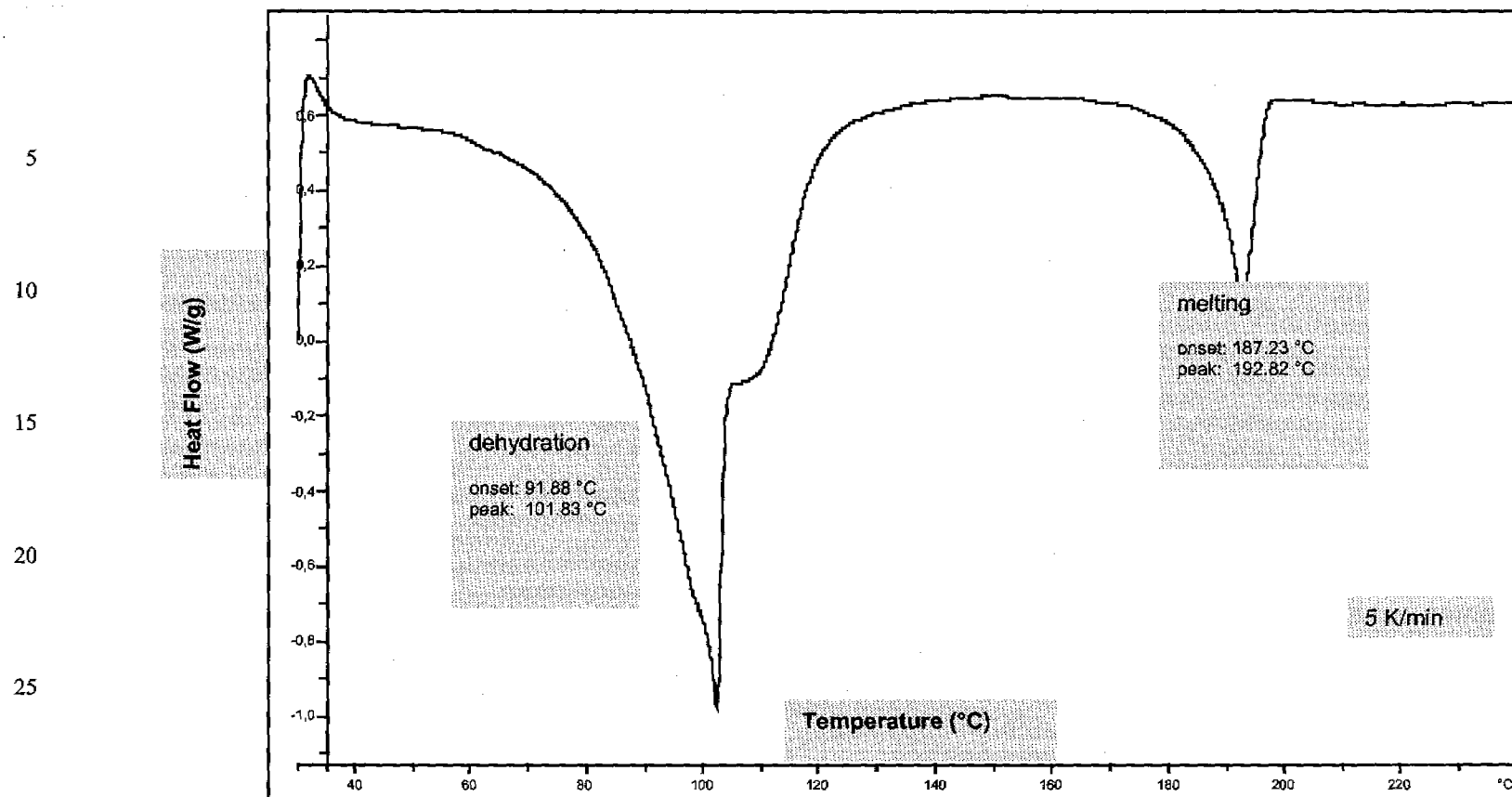


Fig. 1/15: DSC Thermalgram, Commercially available sodium ibuprofen dihydrate (Sb4sun)





30 Fig. 3/15: Thermalgram of solubilized ibuprofen (1 mole ibuprofen, NaOH/KOH 0.95/0.05 mol).

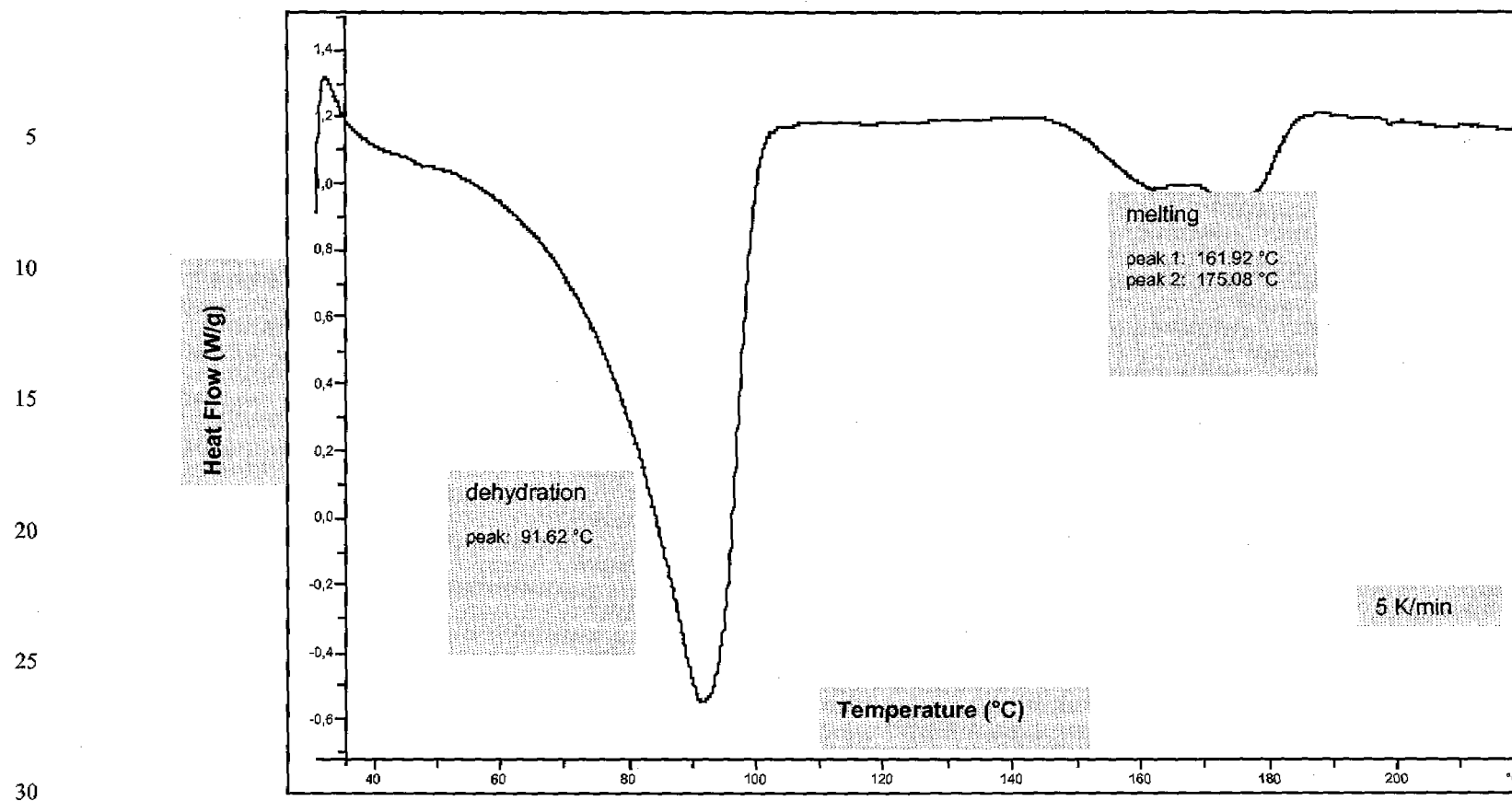


Fig 4/15: Thermalgram of solubilized ibuprofen (1 mole ibuprofen, 1 mole NaOH, 1 mole water, 0.07 mole glycine).

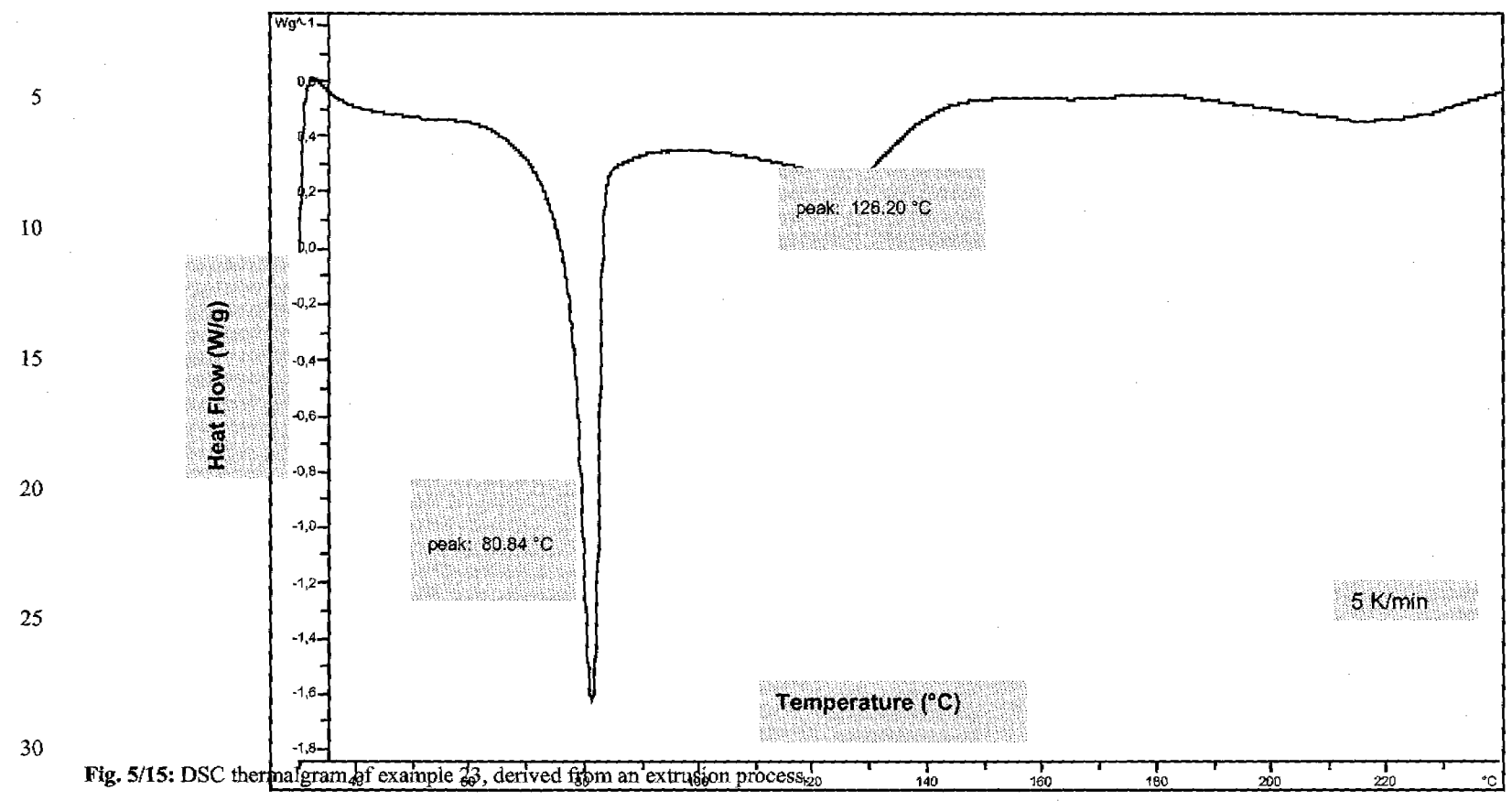


Fig. 5/15: DSC thermogram of example 23, derived from an extrusion process.

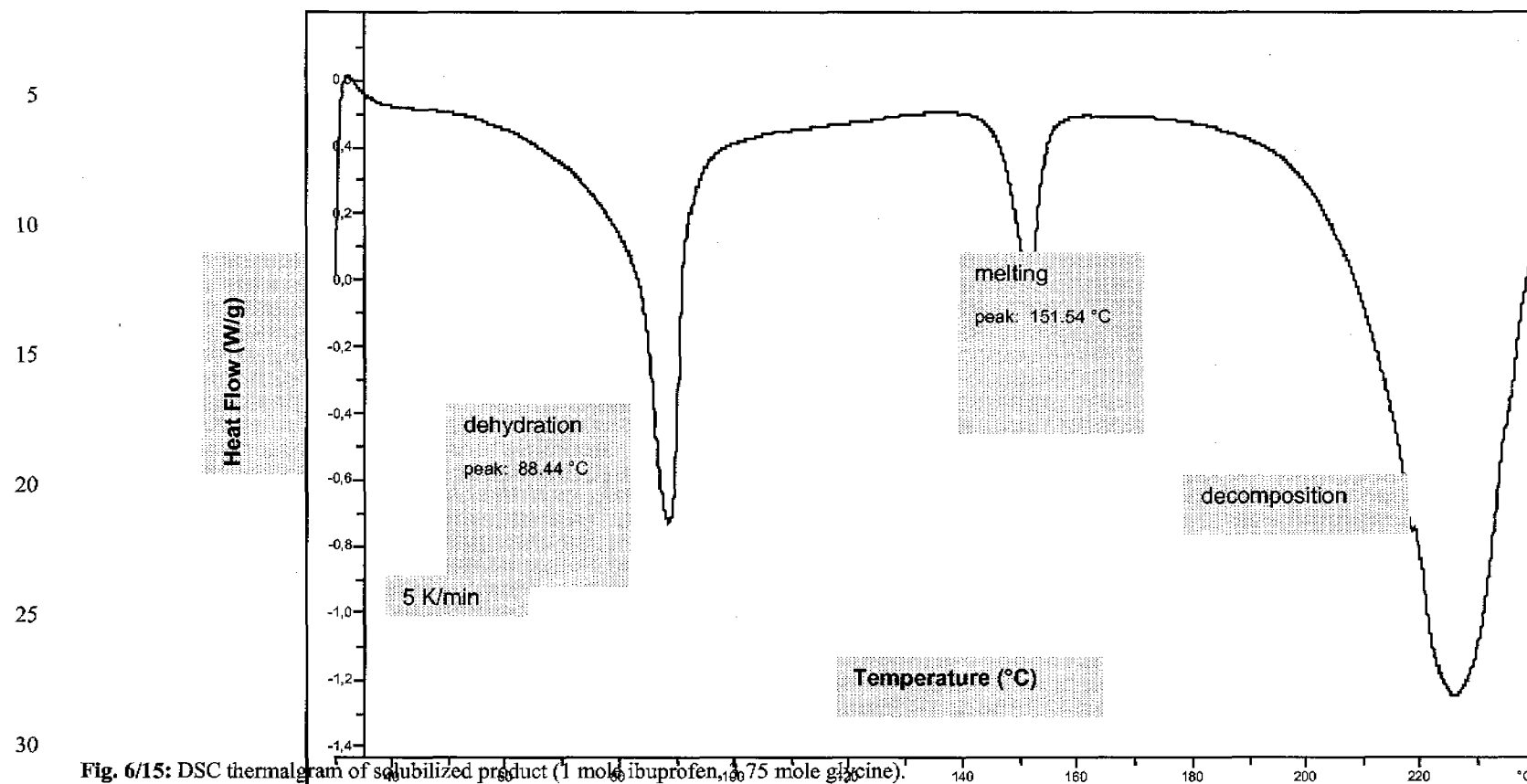


Fig. 6/15: DSC thermogram of solubilized product (1 mole ibuprofen, 1.75 mole glycine).

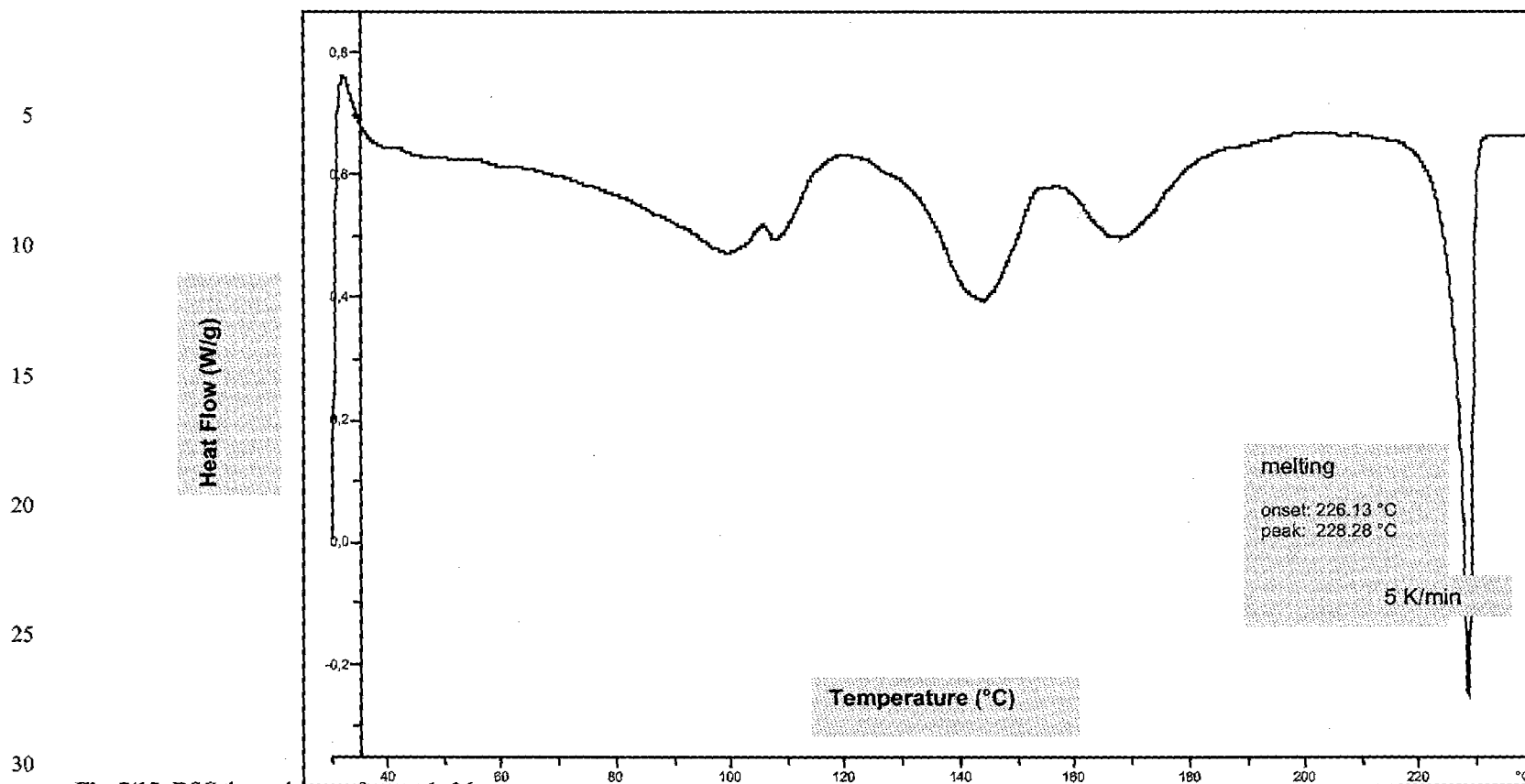


Fig. 7/15: DSC thermogram of example 26.

WO 2006/100281

8/16

PCT/EP2006/060973

5
10
15
20
25
30

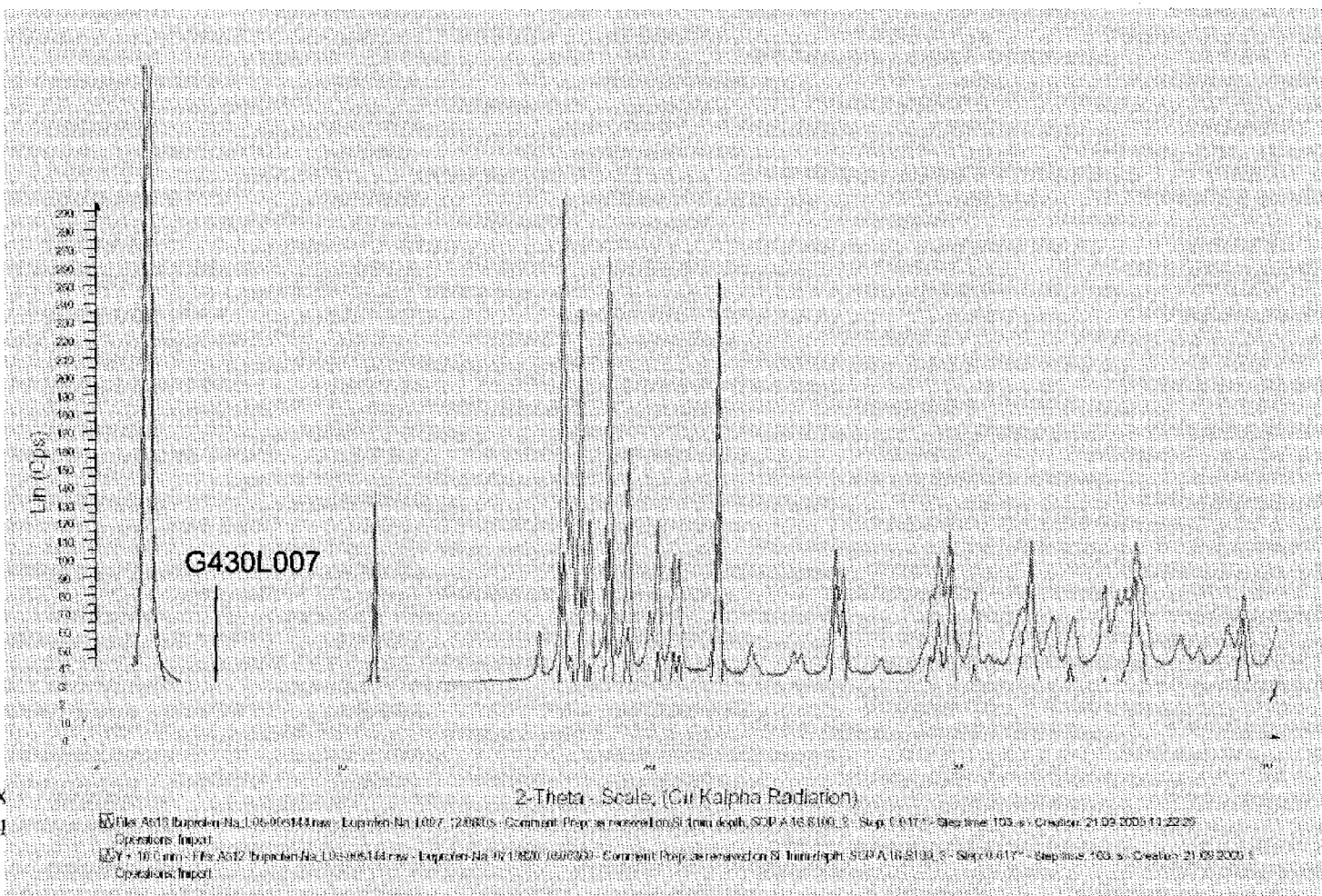


Fig. 8/15: Powder X
(G430L007 = exam)

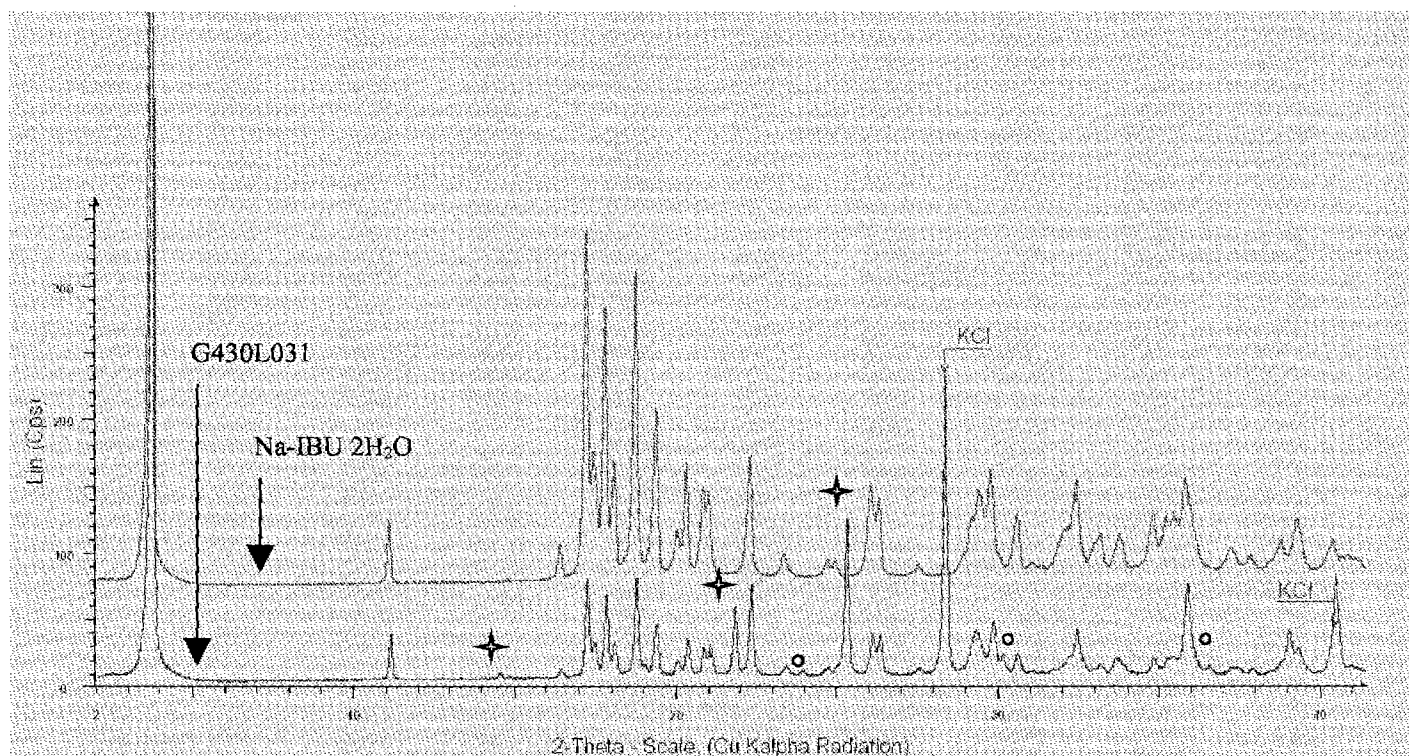


Fig. 9/15: Powder X-Ray diffraction patterns of commercially available sodium ibuprofen dihydrate and example 23 (G430L031) derived from an extrusion process (traces of glycine).

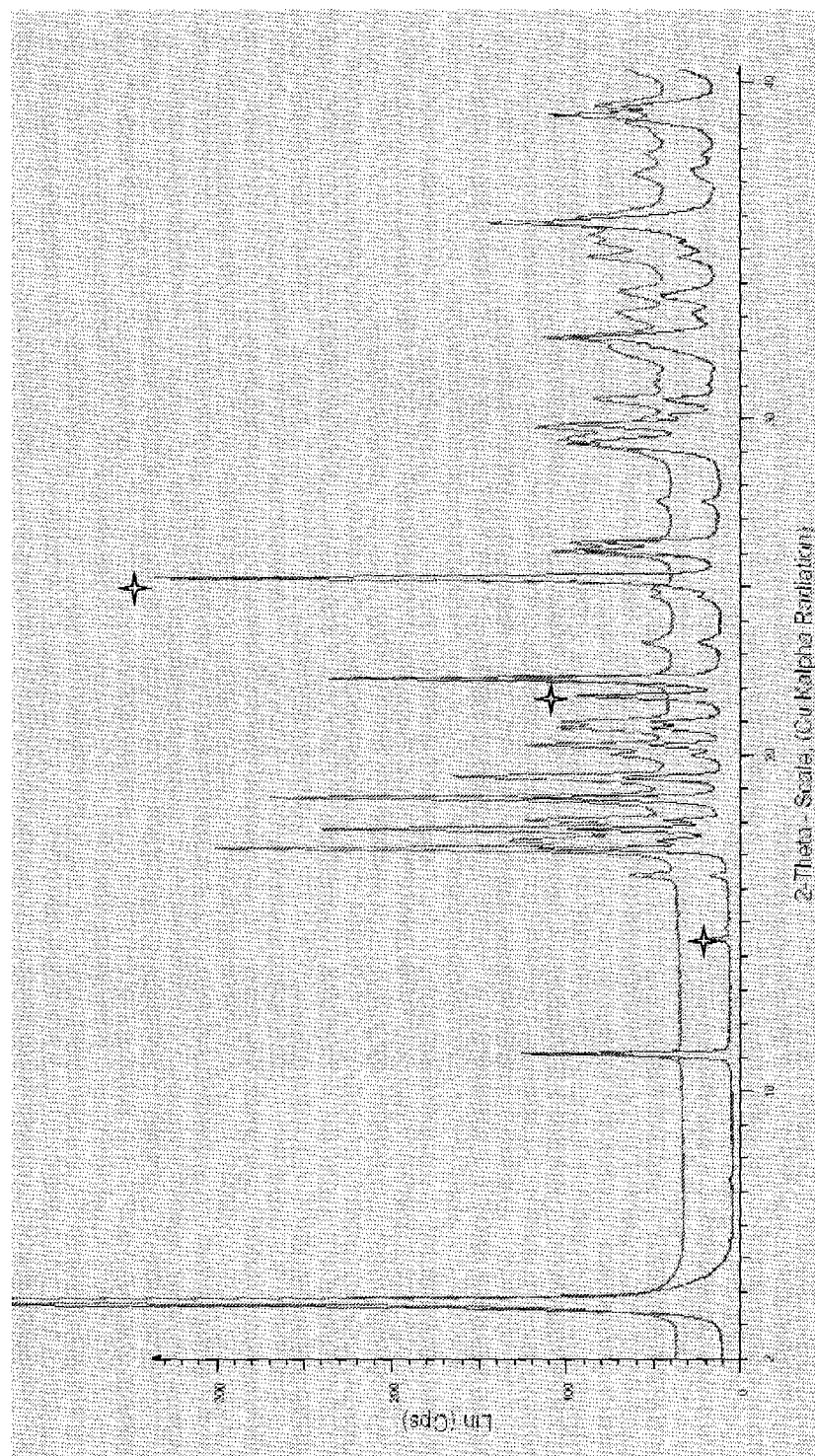


Fig. 10/15: Pow
process.

702

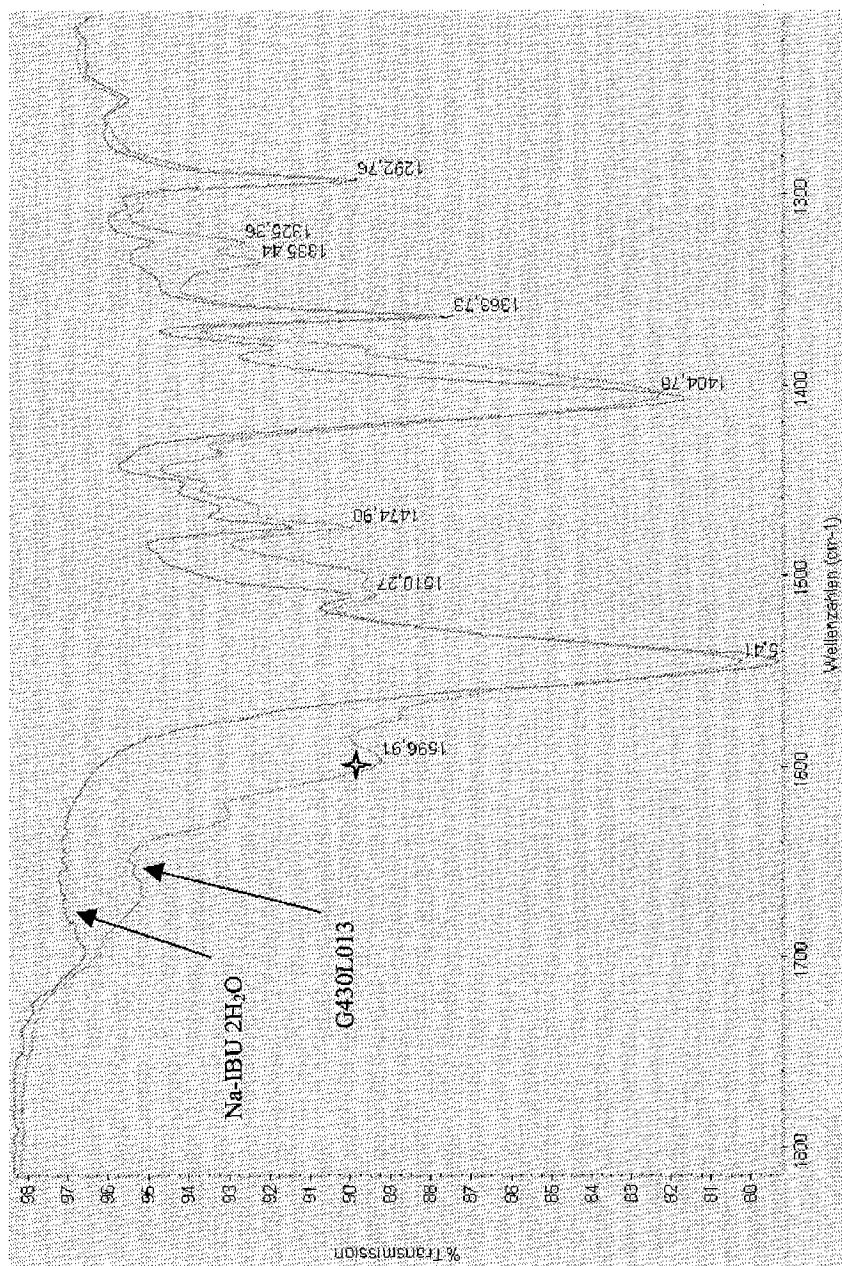


Fig. 12/15: IR spectra

Fig. 14/15

**Ibuprofen 200 mg Film Coated Tablets
in 0.1 M HCl; Paddle; 150 rpm; 37°C**

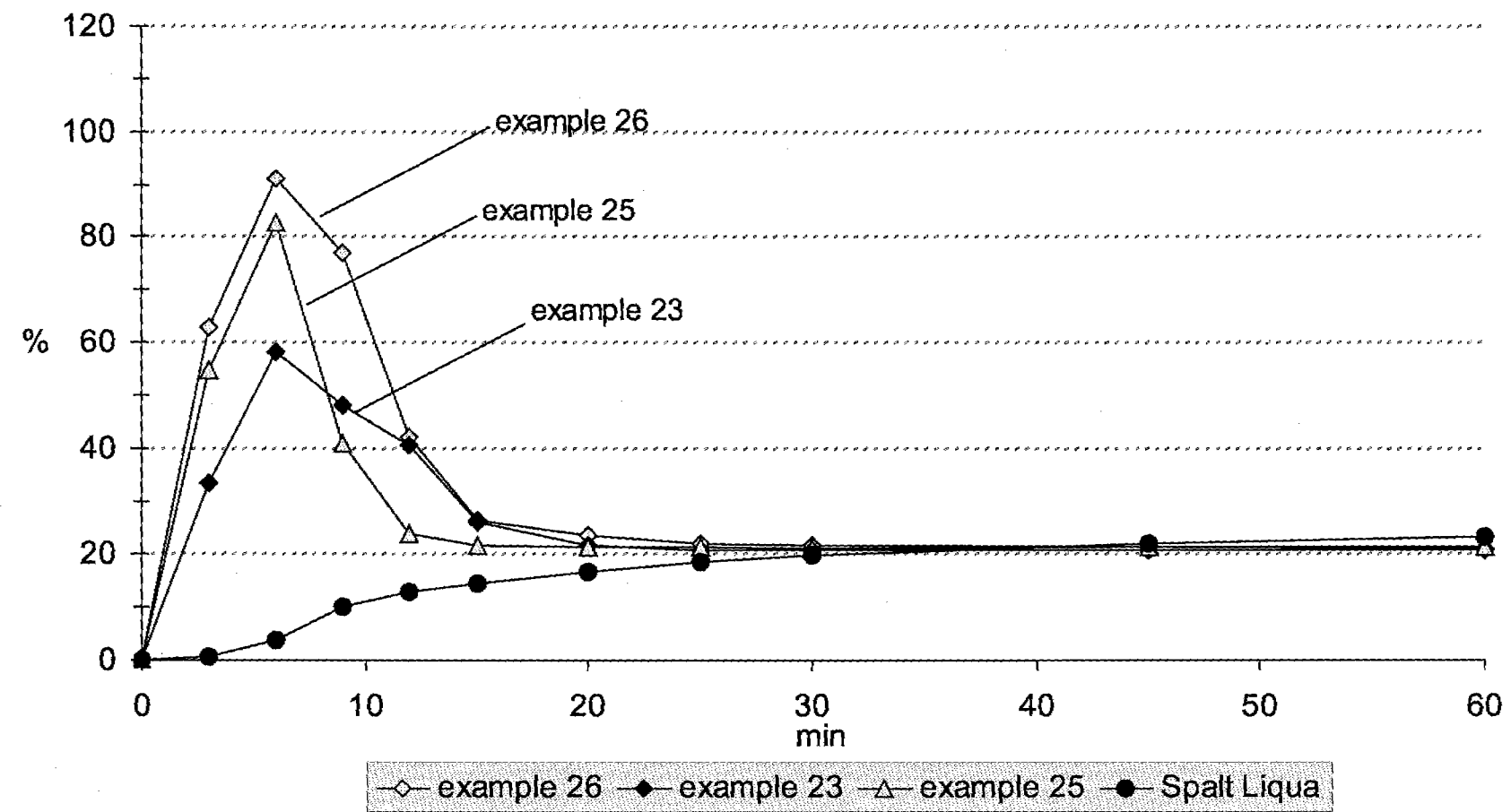
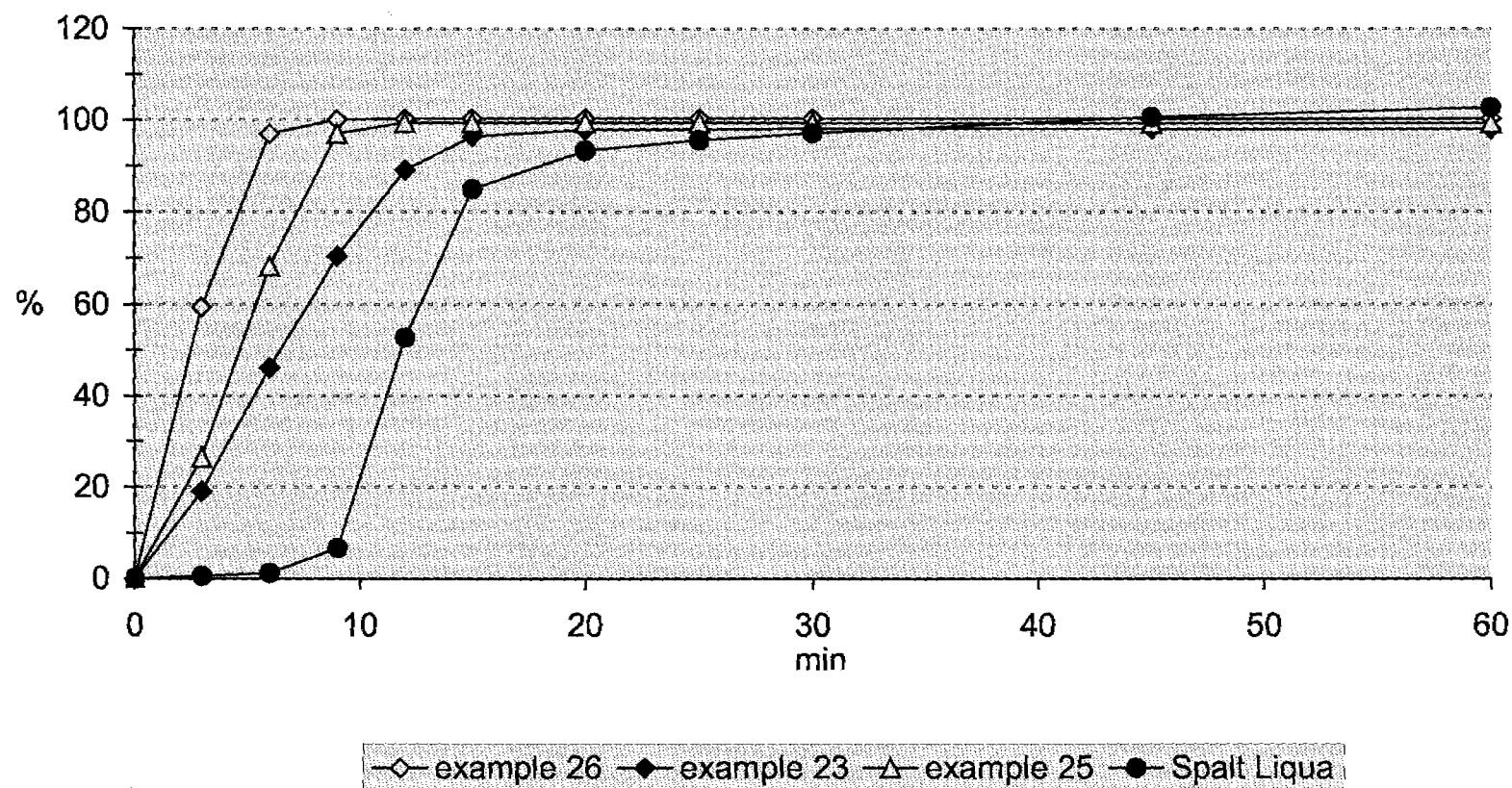


Fig. 15/15

**Ibuprofen 200 mg Film Coated Tablets
in USP Buffer pH 7.2; Paddle; 50 rpm; 37°C**



IBUPROFENO SOLUBILIZADO

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a ibuprofeno solubilizado, en particular en la forma de un granulado, formas de dosificación farmacéutica que comprenden el mismo como también un proceso para producir el ibuprofeno solubilizado y el granulado de ibuprofeno.

FUNDAMENTO

El ibuprofeno es uno de los analgésicos utilizados con mayor frecuencia debido a su efectividad y alta tolerancia en dosis de 200 mg y 400 mg. En base a las cantidades de ibuprofeno producidas a nivel mundial, puede suponerse un consumo de alrededor de 30 billones de comprimidos por año. Las formas de dosificación disponibles principalmente contienen ibuprofeno en forma de ácido en vista de los costos más bajos. El ibuprofeno sin embargo tiene una solubilidad escasa y altamente dependiente del pH. Ya que la solubilidad aumenta solo por encima de un pH de 6,5, el componente activo se disuelve y se absorbe solamente en el tracto gastrointestinal aunque no en el estómago. Dependiendo de las condiciones de pH en el tracto gastrointestinal, la absorción puede retrasarse aun más debido a razones fisiológicas. Esto se confirma con numerosas pruebas del nivel en sangre 1,5 a 2 después de la ingesta. Este retraso es una gran desventaja, dado que los pacientes esperan un rápido inicio de la acción analgésica cuando toman un analgésico y tienden a elevar innecesariamente la dosis cuando el efecto se retrasa.

Por las razones anteriores, se han realizado numerosos intentos por acelerar el inicio de la acción a través de medidas farmacéuticas tales como micronización del componente activo o el desarrollo de comprimidos recubiertos de desintegración rápida. Sin embargo, dicho intento no mejoró significativamente la situación, ya que

el inicio de la acción principalmente depende de las condiciones del pH en el tracto intestinal. El pH en la parte superior del intestino (duodeno) principalmente está comprendida entre 5 y 6, aunque no por encima de 6,5 requerido para disolver y absorber el componente activo. Por lo tanto, la absorción puede llevarse a cabo solo en las partes inferiores del intestino.

Sin embargo, se logró una clara mejora a través de sales de ibuprofeno con buena solubilidad en agua tales como lisinato de ibuprofeno, arginato de ibuprofeno y sal de sodio de ibuprofeno. La aceleración distinta de absorción es asombrosa, ya que las sales de ibuprofeno usualmente se liberan en condiciones ácidas en el estómago lo que conduce a la precipitación del ibuprofeno. La aceleración parece ser una consecuencia de la compleja composición de los jugos gástricos por los cuales el ibuprofeno se precipita en forma extremadamente fina lo que facilita la rápida disolución y reabsorción luego del pasaje al duodeno. Se han publicado numerosas pruebas del nivel en sangre con las sales anteriores, y éstas son consecuentes con niveles en sangre máximos de 35 a 40 minutos luego de la ingesta en condiciones clínicas. Sin embargo, las sales tienen que producirse en un paso adicional, y la formación de sal aumenta el peso molecular. Ya que el ibuprofeno sódico solo puede usarse en forma de dihidrato, 256 mg de la sal son equivalentes a 200 mg de ibuprofeno. Para lograr la misma dosificación de 200 mg de ibuprofeno, deben usarse 342 mg en el caso del lisinato de ibuprofeno y 370 mg en el caso del arginato de ibuprofeno. Más aun, la sal de sodio es aproximadamente 2,8 veces tan costosa y el lisinato y el arginato son aproximadamente 6 veces tan costosos, comparados con los costos del ibuprofeno. La sal de potasio del ibuprofeno es extremadamente higroscópica y nunca se ha usado en comprimidos comerciales. Teniendo en cuenta los precios muy bajos de los analgésicos que contienen ibuprofeno, los costos más

elevados pueden ser la razón principal por la cual raramente se usan las sales a nivel comercial.

En la WO 89/09053 las sales de metales alcalinos del ibuprofeno se preparan por disolución de una cantidad predeterminada de bicarbonato de metal alcalino en un medio acuoso y luego disolviendo una cantidad predeterminada del ibuprofeno en el medio acuoso que contiene la composición de bicarbonato. La sal de metal alcalino puede aislarse del medio acuoso por evaporación o por un proceso de liofilización. El proceso revelado produce grandes cantidades de dióxido de carbono (110 l por 1 kg de ibuprofeno) y espuma intensa, y la sal debe aislarse a costos elevados. Más aun, los comprimidos revelados deben producirse en un proceso costoso que implica múltiples pasos. Resulta obvio para una persona con experiencia en el arte que esos procesos muy costosos de fabricación no son apropiados para la producción de las formas de dosificación con ibuprofeno que pueden competir con los analgésicos que contienen ibuprofeno disponibles en el mercado.

La WO 94/10994 revela una composición en polvo o comprimidos que comprende una sal del ibuprofeno soluble en agua aceptable desde el punto de vista farmacéutico mezclada con una mezcla efervescente que comprende por lo menos un componente ácido y por lo menos un componente carbonato en el cual el 95% o más de la sal de ibuprofeno tiene un tamaño de cristal de 180 micrones hasta 800 micrones, y en la cual la relación en peso carbonato/ácido de la mezcla efervescente es de 2-6 (para minimizar la precipitación del ibuprofeno provocada por la reacción de la sal con el componente ácido) tal que el pH de una solución acuosa formada a partir de 1 g de la composición en 100 ml de agua purificada es superior a 5,0. Los comprimidos ejemplificados contienen ibuprofeno sódico dihidrato en cantidades de apenas 6,0-14,5% en peso. El ibuprofeno sódico dihidrato se prepara de un modo

costoso disolviendo 900 kg de ibuprofeno y 185,5 kg de hidróxido de sodio en 3,078 kg de espíritu metilado, y aislando y secando la sal.

La US-A-4 834 966 enseña composiciones que comprenden ibuprofeno, L-arginina y bicarbonato de sodio en una relación en peso de (33-46):(34-51):(9-29). De acuerdo con la revelación, esas composiciones serán útiles en la preparación de composiciones granuladas solubles y permiten la rápida preparación de soluciones acuosas en el momento de usar. Los granulados revelados contienen grandes cantidades de excipientes adicionales. Estos se obtienen granulando ibuprofeno y L-arginina con agua a 90°C, el posterior secado y tamizado del granulado húmedo y mezclando los componentes adicionales. Las formulaciones en comprimidos no se revelan. La US-A-6 197 336 más bien indica que los inventores intentaron preparar comprimidos pero encontraron que era imposible obtener resultados satisfactorios debido a que los comprimidos resultantes eran frágiles y se sometían a fragmentación durante la fabricación y el envasado.

Las composiciones descritas en la US-A-6 197 336 para usar en los comprimidos de disolución rápida junto con excipientes comprenden ibuprofeno, 1,1-1,5 moles de arginina por mol de ibuprofeno, 0,5-10% en peso de PVP y 5-10% en peso de un bicarbonato. Dicha composición se prepara derritiendo ibuprofeno en una mezcladora planetaria a 80°C con agitación continua, luego agregando arginina, PVP y agua hirviendo, agitando la mezcla durante 10 minutos, enfriando lentamente la masa cremosa, y secando la masa granulada obtenida en un horno estático centrífugo. En un método alternativo, la arginina se disuelve parcialmente en agua, luego se agregan ibuprofeno y PVP, la mezcla se entibia con agitación continua, y la masa cremosa obtenida se seca al vacío y se tamiza. La patente indica que es posible que durante la preparación de la composición y/o los comprimidos, pueda

ocurrir alguna interacción o reacción entre dos o más componentes, aunque no hace referencia al grado y el tipo de dicha interacción. Los comprimidos revelados se disuelven en aproximadamente 10 minutos en una solución de buffer de fosfato con pH 7,2 a 37°C. Los comprimidos que contienen 200 mg de ibuprofeno pesan 600 mg, lo que es bastante grande para dicha dosificación; los comprimidos que contienen 400 mg de ibuprofeno pesan 980 mg, los cuales pueden tragarse con dificultad. Más aun, la gran cantidad de costosa arginina requerida, aumenta significativamente los costos.

La EP 0 478 838 A1 enseña preparaciones que contienen ibuprofeno y excipientes convencionales que se caracterizan por que contienen la sal de calcio del ibuprofeno. Las preparaciones también pueden contener en forma preferida la sal de sodio, potasio o amonio del ibuprofeno o ibuprofeno en forma de ácido. Las preparaciones se obtienen tratando el ibuprofeno con una solución o suspensión de óxido de calcio, hidróxido de calcio o carbonato de calcio, granulando la mezcla y secando el producto obtenido. Los excipientes pueden agregarse antes o después de la granulación. La sal de calcio del ibuprofeno se revela para mejorar las propiedades para la formación de comprimidos, aunque tiene escasa solubilidad y por consiguiente no es apropiada para producir los comprimidos que permitan un rápido aumento en el nivel en sangre y un rápido inicio de acción.

La WO 89/07439 enseña un proceso para regular la velocidad de absorción de los fármacos que comprende un derivado de ácido carboxílico que se caracteriza porque el agente que regula la velocidad de absorción comprende un compuesto alcalino seleccionado de $Mg(OH)_2$, MgO y $Al(OH)_3$ y una mezcla de estos compuestos. El ejemplo 11 describe un comprimido que tiene un peso de comprimido de 700 mg y contiene 200 mg de ibuprofeno, 200 mg de óxido de magnesio y varios

excipientes adicionales.

La WO 02/083105 revela una composición que contiene un AINE, con preferencia ibuprofeno, un agente de desintegración y disolución tal como un bicarbonato y un agente anti-precipitación. El documento indica que se considera que el bicarbonato aumenta la solubilidad al promover la formación de una sal y que el bicarbonato incorporado comienza a reaccionar con el ibuprofeno. En el proceso más preferido, ibuprofeno se mezcla, por lo tanto, con un bicarbonato en condiciones no acuosas. El perfil de disolución de una mezcla del ibuprofeno más el bicarbonato de sodio (1:1 base molar) incluido allí muestra en comparación con el ibuprofeno solo una mejoría muy débil del ibuprofeno disuelto en solución de ácido clorhídrico 0,1 molar luego de una hora (15% en lugar de 10% de ibuprofeno disuelto).

En la WO 97/30699, se revela una forma de dosificación comprimida no efervescente que comprende un medicamento que contiene ibuprofeno y un material que sirve de vehículo que comprende un componente de relleno susceptible de comprimirse combinado con un componente desintegrador en el cual el medicamento que contiene ibuprofeno está presente hasta un grado de 35% o más en peso de la forma de dosificación, caracterizado porque el material que sirve de vehículo incluye un bicarbonato o carbonato de metal alcalino en una cantidad tal que la forma de dosificación tenga una resistencia a la trituración en el rango de 6,5-15Kp y un tiempo de desintegración de menos de 10 minutos, siempre que el medicamento que contiene ibuprofeno no contenga una sal de calcio del ibuprofeno en combinación con una sal de metal alcalino del ibuprofeno. En todos los ejemplos, el medicamento que contiene ibuprofeno es tanto ibuprofeno sódico dihidrato o lisinato de ibuprofeno. La preparación de las sales no se revela. Se revela que la sal de sodio es particularmente difícil de comprimir o pre-granular. Con preferencia no se agrega

líquido tal como el agua a la formulación en ninguna tapa opcional de pre-granulación antes de la compresión. El carbonato o bicarbonato se usa para mejorar la capacidad de compresión; las cantidades utilizadas usualmente son demasiado bajas para mejorar significativamente la disolución mientras que cantidades más elevadas de carbonato tales como en el Ejemplo 3 hacen la formulación extremadamente alcalina, lo que puede causar lesiones significativas en el esófago.

La WO 2004/035024 enseña un comprimido no efervescente para la administración oral de ibuprofeno sódico que comprende un núcleo del comprimido y, si se desea un azúcar o recubrimiento sobre el núcleo del comprimido, en el cual el núcleo del comprimido está formado por 50 a 100% en peso de hidrato de ibuprofeno sódico y 50 a 0% en peso de componente del material auxiliar, basado en el peso del núcleo del comprimido, y no contiene lubricante y desintegrante, el hidrato de ibuprofeno sódico tiene un contenido de agua de desde 8 hasta 16% en peso del hidrato. El componente del material auxiliar con preferencia comprende materiales auxiliares básicos y/o neutros para los rellenos débilmente ácidos que mejoran la capacidad de compresión. Antes de la formación de comprimidos, el hidrato de ibuprofeno sódico con preferencia se granula en forma anhidra, en forma opcional junto con el material auxiliar o una parte del material auxiliar. Se usó ibuprofeno sódico dihidrato preparado en forma convencional que es aproximadamente 3 veces tan costoso como la forma de ácido.

En las Patentes de Estados Unidos 5.741.519 y 6.322.816 B1 se describen soluciones sólidas de ibuprofeno, que se producen por medio de un extrusor. Las patentes se refieren a la producción de composiciones que contienen ibuprofeno en la forma de una solución sólida de ibuprofeno en una matriz polimérica, y composiciones que contienen ibuprofeno producidas con la aplicación de este

proceso. El término "solución sólida" resulta conocido para el experto (ver Chiou and Riegelmann, J. Pharm. Sci. 60 (9), (1971) 1281 – 1301) y significa que un componente activo se disuelve en una masa polimérica fundida a temperaturas elevadas de 100°C y superiores. En la Patente de los Estados Unidos 6.322.816B1 se describen, por lo tanto, ejemplos en los cuales la proporción de polímero soluble en agua es de 41 – 67%. La mejora de la solubilidad del ibuprofeno levemente soluble en agua se logra, entonces a través de la disolución del componente activo en una matriz polimérica soluble en agua y not a través de la solubilización con adyuvantes básicos. Para resolver el problema de la baja solubilidad convirtiendo el ibuprofeno en compuestos salinos altamente solubles en agua se excluye, porque, por ejemplo, el ibuprofeno sódico es higroscópico y puede dársele la forma de comprimidos sólo en forma escasa (ver 1, línea 22 - 25). La elevada cantidad de matriz polimérica soluble en agua necesaria eleva los costos de producción en forma significativa debido al alto costo de los polímeros. Los comprimidos de ibuprofeno de 200 mg descritos tienen un peso de comprimido inaceptable de aproximadamente 800 mg. Además de polímeros solubles en agua, la matriz adyuvante comprende carbonatos.

En la patente WO 00/27368 se describe una granulación del ibuprofeno en lecho fluido asistida por una solución aglutinante acuosa de hidroxipropil metilcelulosa. El hidrógeno carbonato de sodio ayuda en el proceso en solución del ibuprofeno en agua, aunque bajo las condiciones de producción descritas y en la cantidad descrita de hidrógeno carbonato de sodio no es capaz de transformar el ibuprofeno en su sal de sodio.

La Patente de los Estados Unidos 5.262.179 revela composiciones no efervescentes solubles en agua de sales de ibuprofeno soluble en agua en las cuales

el sabor desagradable de la sal se enmascara por los carbonatos, fosfatos mono hidrogenados y citratos tribásicos en solución acuosa. La enseñanza de la patente emana de las sales ya existentes del ibuprofeno y no se refiere a la solubilización del ibuprofeno con adyuvantes básicos. Los aditivos básicos tienen la tarea de regular en pH en forma muy fuerte de una solución de sal de ibuprofeno que cuando se bebe el pH no se reduzca en la boca a través de la saliva que ibuprofeno, que tiene una solubilidad baja a un valor de pH de 5 – 6, se precipite nuevamente y conduzca a irritación de la mucosa oral. En la página 3/39 se describe en detalle que los carbonatos y fosfatos de metal alcalino no pueden usarse en cantidades que potencialmente enmascaren el sabor, la solución acuosa resultante tiene un pH inaceptablemente alto para administración oral.

En la Patente de Estados Unidos 6.171.617B1 se describen granulaciones del ibuprofeno con carbonato de sodio, carbonato de potasio y otros adyuvantes básicos, en los cuales en el caso de que se use agua o mezclas de solventes orgánicos y agua. Para obtener granulados extensivamente libres de agua para comprimidos efervescente, ha surgido en condiciones de producción que los lotes de producción deben secarse al vacío hasta 24 horas. En ningún lado se describe que la reacción pueda correrse por ejemplo con carbonato de potasio en condiciones libres de agua o una conversión con carbonato de sodio pueda dirigirse tal que con la conversión de 1 mol de ibuprofeno con un mol carbonato de sodio y 2 mol de agua al ibuprofeno sódico, se obtiene la sal mixta de $2\text{H}_2\text{O}$ / hidrógeno carbonato de sodio, que sin ningún secado puede comprimirse inmediatamente para obtener los comprimidos. La utilización de de hidrógeno carbonato en contraste, realmente no demuestra ser de ningún valor ya que a las condiciones de 60°C el hidrógeno carbonato de sodio se desintegra por el calor con formación de agua, CO_2 y carbonato de sodio. Tampoco

se describe que la utilización de dos adyuvantes alcalinos claramente mejora las propiedades físico-químicas de los granulados resultantes de ibuprofeno solubilizado tales como las propiedades de disolución y compresión.

Además ha surgido de la implementación del ejemplo 1 de esta patente de EEUU en condiciones de producción que el hidrógeno carbonato de sodio se desintegra en un modo totalmente incontrolado formando dióxido de carbono y agua y carbonato de sodio y que no puede obtenerse un producto uniforme. En las condiciones del ejemplo 2 tiene que llevarse a cabo el proceso de secado a temperaturas desde más abajo de 60°C, de manera tal que el proceso de secado dure 24 horas. Se debe eliminar completamente el agua, porque un ibuprofeno sódico solubilizado que corresponde a esta patente en presencia de ácido conduce a un comprimido efervescente inestable. Debido al tiempo de secado extremadamente largo, no pueden producirse comprimidos efervescentes económicamente competitivos según lo indicado en esta patente. Las mismas observaciones negativas se realizaron con la conversión correspondiente al ejemplo No. 3.

La Patente de los Estados Unidos 5.631.296 A revela pellets de S(+)-ibuprofeno que contienen 90,0 – 99,0% en peso de S(+)-ibuprofeno y 0,1 – 10% en peso de un compuesto alcalino seleccionado del grupo que consiste en sales inorgánicas alcalinas, soluciones diluidas de hidróxido de metal alcalino y mezclas de los anteriores. En el Ejemplo 1 para 1 mol de S(+)-ibuprofeno solo se usan 0,04 mol de carbonato de sodio. A través de esta cantidad extremadamente baja es posible en forma aceptable una mejora de la disolución en un buffer con pH 7,2, en el cual el ibuprofeno ya podría disolverse rápidamente sin la incorporación de adyuvantes básicos, sin embargo las mencionadas cantidades alcalinas sustancialmente son demasiado bajas para aumentar los niveles en sangre de ibuprofeno más rápido en

condiciones in vivo. Las cantidades mencionadas son absolutamente incapaces de neutralizar cantidades apreciables de jugo gástrico, el cual actúa sobre la forma farmacológica con la ingesta de dicho medicamento en el estómago. La Patente de los Estados Unidos no tiene el objetivo de brindar una forma farmacológica con ibuprofeno de particular bajo costo con un rápido aumento del nivel en sangre (valor T_{max} bajo), en lugar de lograr una biodisponibilidad más elevada ($ABC = \text{área bajo la curva de nivel en sangre}$) de los enantiómeros $S(+)$ efectivos a través del uso de $S(+)$ -ibuprofeno.

La Patente de los Estados Unidos 5.445.827 A se refiere a preparaciones efervescentes de disolución clara de ibuprofeno y un proceso para su preparación. La patente no tenía el objetivo de describir (la preparación de) un granulado de ibuprofeno muy soluble en agua en un modo eficiente y económico a partir de ibuprofeno insoluble. De acuerdo con la reivindicación 1 la patente exclusivamente a ibuprofeno sódico sin contenido de agua, en el cual un exceso alto de de hidrógeno carbonato de sodio (19,4 mol por 1 mol de ibuprofeno sódico) se asperja en un lecho fluido con una solución del ibuprofeno sódico y PVP a 100° . Posteriormente se disuelve carbonato de sodio en agua y del mismo modo se asperja sobre el granulado. Para la granulación de 22 kilos del ibuprofeno sódico, deben asperjarse 130 kilos de agua, lo que significa para la producción del granulado, 1 mol de ibuprofeno sódico se trata con 72,2 mol de agua. El ibuprofeno sódico es muy higroscópico y está presente en general como dihidrato. Con el proceso descrito sin embargo, es el dihidrato el que se forma primero. Tiene que secarse en forma muy laboriosa hasta obtener la forma libre de agua. Este proceso de producción de los comprimidos efervescentes con ibuprofeno no es competitivo a nivel económico. El ibuprofeno sódico sin contenido de agua solo puede presionarse con una gran

cantidad de adyuvantes como se describe en la Patente de Estados Unidos y de otro modo también muestra un pegoteo extremo a las herramientas para realizar los comprimidos.

En la solicitud de EEUU 0055107A1 se describe una composición farmacéutica que comprende un agente activo desde el punto de vista farmacéutico y una sal de ese agente farmacéutico activo, que tiene la condición de que la composición no contenga celulosa hidrolizada dentro de ella en la cual el agente farmacéutico activo es un ácido débil o una base débil. Como ejemplo se menciona el ibuprofeno, que en una solución acuosa con hidróxido de potasio se neutraliza con preferencia hasta el 50%, tal que luego de secar la solución surge una mezcla del ibuprofeno y la sal de potasio del ibuprofeno. La producción de dicha mezcla del ácido de ibuprofeno y la sal de ibuprofeno es muy laboriosa y tiene la desventaja de que dicha mezcla solo contiene un 50% de ibuprofeno solubilizado. Para lograr una rápida reabsorción del ibuprofeno es muy importante que en presencia del jugo gástrico el componente activo esté completamente presente en forma de sal solubilizada.

De este modo, existe una gran demanda de obtener formas de dosificación que contienen ibuprofeno que logren un rápido inicio de acción, aunque, no obstante, puedan producirse con costos que sean competitivos con aquellos de las formas de dosificación que comprenden la forma ácida del ibuprofeno.

En resumen, en ninguno de los documentos anteriores del arte previo se presentan granu de ibuprofeno comercialmente convincentes, métodos económicos para la producción de granulados de ibuprofeno altamente solubles en agua a partir de ibuprofeno de escasa solubilidad. En un modo muy costoso en un paso adicional, primero se produce una sal de ibuprofeno a partir del ibuprofeno, o se usan sales

119

muy costosas del ibuprofeno como las sales de lisina y arginina, o se disuelve el ibuprofeno por medio de un proceso de extrusión en la fusión de los costosos polímeros solubles en agua. En la mayoría de los casos no se garantiza un rápido inicio de la acción del ibuprofeno y los costos de la producción de los comprimidos, que en la mayoría de los casos son muy grandes, no son competitivos con los costos de producción de comprimidos recubiertos de ibuprofeno. En particular, sin embargo, en ningún caso se describen granulados solubilizados de ibuprofeno, que se producen a través de la conversión de especialmente, por lo menos dos adyuvantes básicos, si es necesario con la incorporación de adyuvantes altamente solubles en agua con ibuprofeno, o se hizo referencia a las ventajas físico-químicas particulares que son sorprendentes para aquella persona con experiencia en el arte, tales como la capacidad de compresión de dichos compuestos de ibuprofeno solubilizado. Con La excepción de la WO 2004/035024, ni si quiera se hace referencia a la importancia del contenido de agua o si se refiere al anhidrato o hidrato del ibuprofeno solubilizado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Es uno de los objetivos de la invención proporcionar un proceso novedoso y más económico para producir formas de ibuprofeno solubilizado.

Es otro objetivo de la invención proporcionar un proceso novedoso que facilite la producción de granulados en un modo muy eficiente para las formas de ibuprofeno solubilizado.

Es otro objetivo de la invención proporcionar novedosos granulados y otras formas de dosificación farmacéutica, en especial formas de dosificación oral, sobre la base del ibuprofeno que proporcionen un rápido aumento del nivel en sangre y un rápido inicio de la acción analgésica.

De acuerdo con estos objetivos, se revela y se reivindica un proceso para producir un ibuprofeno solubilizado, con preferencia como granulado, con los pasos de: proporcionar una mezcla que comprende ibuprofeno sólido y una primera base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de potasio y fosfatos tribásicos de sodio y de potasio y mezclas de los anteriores, y hacer reaccionar el ibuprofeno y la base esencialmente en estado anhidro. Este proceso genera la formación del ibuprofeno que directamente puede procesarse en forma adicional sin secar. En forma adicional, se proporciona un novedoso granulado de ibuprofeno solubilizado que se obtiene a través de dicho proceso como también novedosas formas de dosificación farmacéutica que comprenden dicho granulado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se ha encontrado de manera sorprendente que un ibuprofeno solubilizado puede obtenerse directamente en un paso haciendo reaccionar el ibuprofeno con una base esencialmente en estado anhidro. Más aun, el ibuprofeno solubilizado obtenido usualmente no necesita secarse sino que es apto para uso directo o procesamiento adicional, por ejemplo, para obtener comprimidos. El ibuprofeno solubilizado de la presente invención tiene con preferencia la forma de un granulado.

En contraste a lo anterior, la preparación convencional y granulación del ibuprofeno sódico o ibuprofeno potásico es un proceso de múltiples pasos que usualmente incluye la preparación de la sal en un medio acuoso por disolución del ibuprofeno y una base, la separación del anterior, secado y granulación de la sal, si es posible, y secado del granulado. Además, la granulación de estas sales es difícil de lograr, mientras que los granulados de ibuprofeno que pueden procesarse adicionalmente en forma directa pueden obtenerse sin dificultad de acuerdo con el

proceso de la invención.

Además, el proceso de la invención permite la incorporación de excipientes solubles en agua en las mezclas de reacción, y se ha encontrado en forma sorprendente que el ibuprofeno y los granulados de ibuprofeno obtenidos de este modo, tanto en la forma de sal de sodio de ibuprofeno puro o sal de potasio de ibuprofeno y en la forma de mezclas físicas con excipientes altamente solubles en agua, son superiores en lo que respecta a sus propiedades físico-tecnológicas como la fluidez y la compresión para obtener comprimidos. Sin desear restringirse al alcance de las presentes reivindicaciones, se cree que esas diferencias pueden por lo menos en parte deberse a la presencia de diferentes formas polimórficas y/o amorfas; donde se usa más de una base también podrían formarse cristales mixtos.

En forma adicional, el proceso de la invención y las propiedades del granulado que puede obtenerse pueden variar hasta un punto considerable, según se desee, dependiendo de la selección y combinación de bases, la incorporación de excipientes solubles en agua y la cantidad de agua agregada.

En particular, la presente invención proporciona un proceso para producir ibuprofeno solubilizado, con preferencia en la forma de un granulado, que comprende los pasos de: proporcionar una mezcla que comprende ibuprofeno sólido y una primera base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de sodio monohidrato, N-metilglucosamina, glicinato de potasio y fosfatos tribásicos de sodio y de potasio y mezclas de los anteriores, y hacer reaccionar el ibuprofeno y la base esencialmente en estado anhidro.

La mezcla con preferencia comprende desde 0,5 hasta 1,5 mol, con preferencia 0,5 hasta 1,2 mol, con mayor preferencia 0,9 hasta 1,2 mol por mol de

ibuprofeno de la primera base. Además de la primera base como se definió con anterioridad las mezclas pueden comprender otros compuestos básicos. Con preferencia la cantidad total de compuestos básicos es de por lo menos 0,8 mol, con preferencia 0,8 hasta 1,5 mol de compuestos básicos por mol de ibuprofeno. Con mayor preferencia las mezclas comprenden por lo menos 0,8 mol por mol del ibuprofeno de la primera base.

La cantidad de base o bases se ajusta, con preferencia, de manera tal que una cantidad del granulado de ibuprofeno solubilizado correspondiente a 20 mmole de ibuprofeno tiene en 100 ml agua un valor de pH de 6 a 12 y con preferencia de 7 a 10.

En el alcance de la presente invención, el término "ibuprofeno solubilizado" significa formas solubles en agua del ibuprofeno donde por lo menos parte del ibuprofeno está presente en forma de sal. Salvo que se indique de otro modo, "ibuprofeno" se refiere a la forma de ácido racémico del ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico. El término "fosfatos tribásicos de sodio y de potasio" abarca fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio, fosfato monopotásico de disodio y fosfato dipotásico de monosodio, incluyendo sus hidratos; se prefieren fosfato de trisodio y fosfato de tripotasio.

El ibuprofeno y dicho uno o más compuestos básicos se hacen reaccionar en esencia en estado anhidro. Como se usa aquí, el término "en esencia en estado anhidro" o "esencialmente en forma anhidra" con preferencia significa que el proceso se lleva a cabo en ausencia de cantidades de agua libre que exceden la cantidad requerida para formar hidratos por más de 2 mol, con preferencia 1 mol, por mol de ibuprofeno, es decir, la mezcla con preferencia comprende agua en una cantidad que no excede la cantidad requerida para formar hidratos sólidos por más de 2 mol por

mol del ibuprofeno. Con mayor preferencia, el agua libre no se agrega en cantidades que exceden la cantidad requerida para formar hidratos por más de 0,5 moles por 1 mol de ibuprofeno, o el agua libre se agrega solo en las cantidades requeridas para formar hidratos.

En particular, la mezcla comprende menos de 2,5 moles de agua por mol de ibuprofeno, con preferencia 0,1 hasta 2, con mayor preferencia 0,1 hasta 1,2 mol de agua por mol de ibuprofeno. En otra realización preferida, el proceso se lleva a cabo en ausencia de más de 1 mol, con preferencia 0,5 moles, de agua libre por mol del ibuprofeno o incluso en ausencia completa de agua libre.

El agua se agrega con preferencia luego de hacer reaccionar el ibuprofeno y el uno o más compuestos básicos comprendidos en la mezcla de reacción.

La incorporación de agua puede acelerar la reacción y/o puede convertir el ibuprofeno solubilizado en una forma hidratada menos higroscópica. En particular, los productos de reacción del ibuprofeno y una o más bases que contienen sodio usualmente forman hidratos estables que contienen hasta aproximadamente 2 moles de agua por 1 mol del ibuprofeno. El proceso de la presente invención posee la ventaja de que el ibuprofeno solubilizado obtenido o el granulado de ibuprofeno es un producto anhidro, sólido que usualmente no necesita secarse antes de usar o procesar en forma adicional.

Por ejemplo, la reacción de 0,95 mol de hidróxido de sodio y 0,1 mol de hidróxido de potasio en presencia de 1 mol de excipiente soluble en agua y 0,8 mol de agua produce ibuprofeno solubilizado que no requiere secado adicional.

Además, si por ejemplo 1 mol de ibuprofeno se mezcla en forma intensiva con 0,95 mol carbonato de sodio, 0,1 mol carbonato de potasio, 1 mol de glicina y 0,3 mol de cloruro de potasio y se entibia hasta aproximadamente 50°C, seguido de la

incorporación de 2,1 mol de agua per 1 mol de ibuprofeno, entonces esto da un compuesto de ibuprofeno fluido, totalmente seco, altamente soluble en agua que puede procesarse en forma adicional para obtener comprimidos.

Si se agrega agua directamente después del mezclado en seco de los componentes, la mezcla no necesita calentarse y se convierte sin problema en el granulado de ibuprofeno anhidro altamente soluble en agua. Si en contraste una mezcla de un mol del ibuprofeno se entibia con 0,9 moles de carbonato de potasio y 0,15 moles de hidróxido de potasio, se forma un granulado de ibuprofeno fino altamente soluble en agua a una temperatura de aproximadamente 50 - 60°C dentro de un corto tiempo, por ej. aproximadamente 1 hora. Si por mol del ibuprofeno se agregan 0,3 moles de agua (aproximadamente 1,5%) con agitación, la mezcla en forma sorprendente se convierte dentro de los 20 minutos en un granulado de ibuprofeno altamente soluble en agua. No obstante, la masa permanece en forma sorprendente como un polvo sólido o como granulado fino.

Además, ocasionalmente puede resultar ventajoso utilizar pequeñas cantidades de un líquido de granulación no acuoso del grupo que consiste en alcoholes alifáticos C₁-C₄, tales como etanol y en particular isopropanol, acetona y mezclas de los anteriores. Las cantidades utilizadas con preferencia no deben exceder los 0,5 moles, y con mayor preferencia no exceden los 0,25 moles, por mol de ibuprofeno, y la cantidad total de agua libre y el líquido de granulación no acuoso con preferencia no excede los 2,5 moles por mol del ibuprofeno. Sin embargo, generalmente se prefiere llevar a cabo el presente proceso en ausencia de líquidos de granulación no acuosos. De acuerdo con otra realización preferida la reacción se lleva a cabo esencialmente en ausencia de agua pero en presencia de un líquido no acuoso como se definió con anterioridad.

Una realización preferida es un proceso de acuerdo con la presente invención, donde la primera base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio o glicinato de potasio. Las bases preferidas son hidróxido de sodio y carbonato de potasio.

En una realización preferida adicional del proceso de acuerdo con la invención la mezcla que debe hacerse reaccionar comprende dos o más, con preferencia 3 compuestos básicos. Con mayor preferencia, las mezclas de reacción comprenden una primera base que se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio y glicinato de potasio, y una segunda base que se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de potasio, carbonato de sodio y fosfatos tribásicos de sodio y de potasio.

Incluso en otra realización preferida del proceso de acuerdo con la invención la mezcla de reacción comprende por lo menos una base que tiene un pH de 7,5 hasta 10 como solución o dispersión acuosa 0,1 M. Esta base se selecciona con preferencia del grupo que consiste en citrato de trisodio, citrato de tripotasio, arginina y lisina.

En contraste, la bases usadas como la primera base tienen un pH en solución acuosa 0,1 molar que es superior a pH 11,0.

En un proceso preferido adicional de acuerdo con la presente invención, la mezcla de reacción comprende por lo menos una base que contiene sodio y por lo menos una base que contiene potasio. La(s) base(s) que contiene(n) sodio y la(s) base(s) que contiene(n) potasio están presentes con preferencia en una relación molar de 1:20 a 20:1, con mayor preferencia 1:9 hasta 9:1. Estas bases se seleccionan, con preferencia, de bases que contienen hidróxido y bases que contienen carbonato.

De acuerdo con un ejemplo particularmente preferido, la mezcla de reacción comprende hidróxido de sodio junto con hidróxido de potasio o carbonato de potasio como el uno o más compuestos básicos, con mayor preferencia por lo menos 0,5 mol y incluso con mayor preferencia por lo menos 0,9 mol hidróxido de sodio por mol de ibuprofeno.

De acuerdo con otro ejemplo particularmente preferido del proceso de acuerdo con la presente invención la mezcla de reacción comprende carbonato de potasio junto con carbonato de sodio o hidróxido de sodio como el uno o más compuestos básicos, con mayor preferencia por lo menos 0,75 mol y incluso con mayor preferencia por lo menos 0,85 mol carbonato de potasio por mol de ibuprofeno.

La mezcla de reacción con preferencia además comprende uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que se seleccionan con preferencia del grupo que consiste en rellenos, aglutinantes, desintegradores, deslizantes y agentes anti-precipitación.

Los excipientes neutros y solubles en agua se seleccionan, con preferencia, del grupo que consiste en cloruro de potasio, sulfato de potasio, acetato de potasio, urea, fosfato de disodio o dipotasio o -citrato, hexosas como sorbitol, xilitol, y/o manitol, compuestos poliméricos, con preferencia polímeros acuosos solubles, tales como polivinilpirrolidonas no entrecruzadas, por ej. Povidona K25 - K90, y hidroxipropil metilcelulosa, derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina, tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio, ésteres del ácido graso de sacarosa, tales como palmitato de sacarosa, glicina y mezclas de los anteriores. Los excipientes preferidos son glicina y/o cloruro de potasio. También se prefiere usar glicinato de sodio o glicinato de potasio como excipiente netro y soluble en agua. El glicinato de sodio o glicinato de potasio puede prepararse in-situ haciendo reaccionar

glicina con una base de sodio y/o potasio apropiada.

Generalmente se prefiere que la mezcla de reacción comprenda 1 hasta 20%, con preferencia 1 hasta 15%, con mayor preferencia 1 hasta 9%, y con mayor preferencia 4 hasta 7% en peso de compuestos poliméricos. De acuerdo con otra realización preferida la mezcla comprende 0 a 4% en peso y incluso con mayor preferencia 0 a 3% en peso de compuestos poliméricos. En particular, la mezcla de reacción comprende 0 a 9% en peso, con preferencia 1 hasta 9% en peso de polivinilpirrolidona. Estos y otros porcentajes en peso como se especifica aquí se basan en el peso total de la mezcla si no se indica de otro modo.

La reacción puede llevarse a cabo de manera ventajosa a una temperatura de desde 20 a 95°C, con preferencia 20 a 85°C, con mayor preferencia 20 a 65°C pero también son posibles temperaturas más altas. El proceso de acuerdo con la presente invención usualmente es leve a fuertemente exotérmico. En ocasiones puede resultar útil calentar la mezcla de reacción, por ejemplo, hasta aproximadamente 35-50°C para iniciar o acelerar la reacción. Cuando se usan hidróxidos o una mezcla de hidróxidos, sin embargo, puede ser necesario o deseable enfriar, en especial en el caso de lotes grandes.

El proceso de acuerdo con la presente invención puede llevarse a cabo, en forma sorprendente, en cualquier dispositivo usado convencionalmente en la fabricación de formas farmacéuticas de dosificación oral. En casos particularmente simples, donde no se requiere calentamiento o enfriamiento, el ibuprofeno y la base (o las bases) se colocan en un recipiente de mezclado convencional y se mezclan hasta que se obtiene el granulado deseado. Por ejemplo, si se mezcla ibuprofeno en forma intensiva con 0,4 mol de carbonato de sodio, 0,8 mol de carbonato de potasio y 0,3 mol de agua, la temperatura de la mezcla de reacción aumenta hasta

aproximadamente 40°C, y la solubilización del ibuprofeno se completa dentro de aproximadamente 30 minutos. No es necesario el secado del ibuprofeno solubilizado.

Dicho recipiente de mezclado puede comprender medios para enfriar y/o calentar la mezcla en dicho recipiente para simplemente control la reacción del ibuprofeno con los compuestos básicos. Con preferencia, el recipiente de mezclado está provisto de impulsor y cortador.

En forma alternativa, la mezcla de ibuprofeno, base o bases y excipientes adicionales pueden tratarse primero en un recipiente de mezclado, que puede contar, con preferencia, con impulsor y cortador, y el ibuprofeno ya solubilizado se trata luego en forma adicional en un granulador de lecho fluido para agrandar la estructura del granulado.

Por ejemplo, 0,4 mol de hidróxido de sodio, 0,4 mol de carbonato de sodio, 0,3 mol de fosfato de tripotasio, 0,8 mol de glicina y 1,8 mol de agua se agitan durante 10 minutos. Pueden agregarse 1 mol de ibuprofeno y 5% (p/p) de povidona K25 a un recipiente de mezclado y la mezcla completa se trata con impulsor y cortador durante aproximadamente one hora. La mezcla siempre permanece seca y fluida. Luego de una hora, la solubilización se completa y la cantidad del granulado obtenido correspondiente a 400 mg de ibuprofeno se disuelve claramente en agua dentro de menos de 30 segundos. El granulado puede transferirse a un granulador de lecho fluido y tratarse, por ejemplo con una solución acuosa al 7% (p/p) de povidona K90 para dar un granulado más áspero, que luego se comprimirá particularmente fácil para obtener núcleos de comprimidos.

Un método apropiado adicional comprende compactar la mezcla de ibuprofeno, base o bases y excipientes adicionales.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la mezcla se

conminuta luego de la reacción para obtener un granulado. La mezcla compactada puede conminutarse de un modo conocido per se para obtener el granulado deseado. La compactación puede efectuarse con dispositivos de compactación convencionales, por ejemplo, un compactador de rodillo (compactador en seco) o por compresión para obtener comprimidos (por golpes). Los compactos o comprimidos pueden romperse en un tamiz apropiado, por ejemplo un tamiz rotativo. Se ha encontrado, totalmente en forma sorprendente para una persona experta en el arte, que por ejemplo durante la compactación de 1 mol de ibuprofeno con 1,05 mol de carbonato de potasio la tensión mecánica que ocurre con la compactación y el calor producido por ésta son suficientes para obtener un granulado completamente seco de ibuprofeno solubilizado que es completamente soluble en agua.

El granulado de ibuprofeno solubilizado obtenido por el proceso como se describió tiene características estructurales ventajosas. Se prefiere particularmente un granulado de ibuprofeno solubilizado que comprende una sal mixta de sodio y potasio del ibuprofeno.

Otra forma particularmente preferida y específica del granulado de ibuprofeno solubilizado de acuerdo con la presente invención es un granulado como el que se obtiene cuando 1 mol del ibuprofeno se hace reaccionar a una temperatura de desde 20 a 85°C en mezcla con aproximadamente 0,95 mol de hidróxido de sodio y aproximadamente 0,05 mol de cualquiera de hidróxido de potasio o carbonato de potasio; aproximadamente 0,5 mol de glicina; aproximadamente 0,3 mol de cloruro de potasio; y aproximadamente 10% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no entrecruzada; aproximadamente 2% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de palmitato de sacarosa y en forma opcional hasta 1,2 mol, con preferencia aproximadamente 0,8 mol de agua.

Otra forma particularmente preferida y específica del granulado de ibuprofeno solubilizado de acuerdo con la presente invención es un granulado como el que se obtiene cuando 1 mol del ibuprofeno se hace reaccionar a una temperatura de desde 20 a 85°C en mezcla con aproximadamente 0,95 mol de hidróxido de sodio y aproximadamente 0,05 mol de cualquiera de hidróxido de potasio o carbonato de potasio; aproximadamente 0,7 mol de glicina; aproximadamente 0,5 mol de cloruro de potasio; y aproximadamente 6% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no entrecruzada; aproximadamente 2% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de laurilsulfato de sodio y en forma opcional hasta 1,2 mol, con preferencia aproximadamente 0,8 mol de agua.

También se prefiere un granulado de ibuprofeno solubilizado como el que se obtiene cuando 1 mol del ibuprofeno se hace reaccionar a una temperatura de desde 20 a 65°C en mezcla con aproximadamente 0,9 mol de carbonato de potasio y aproximadamente 0,1 mol de cualquiera de carbonato de sodio o hidróxido de sodio; aproximadamente 10% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no entrecruzada; aproximadamente 2% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de laurilsulfato de sodio y hasta 0,3 mol máximo de, con preferencia sin ninguna, agua.

También se prefiere un granulado de ibuprofeno solubilizado como el que se obtiene cuando 1 mol del ibuprofeno se hace reaccionar a una temperatura de desde 20 a 65°C en mezcla con aproximadamente 0,9 mol de carbonato de potasio y aproximadamente 0,1 mol de cualquiera de carbonato de sodio o hidróxido de sodio; aproximadamente 5% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no entrecruzada; aproximadamente 2% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de palmitato de sacarosa y hasta 0,3 mol máximo de, con

preferencia sin ninguna, agua.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un ibuprofeno solubilizado o granulado de ibuprofeno solubilizado preparado con la aplicación del proceso de la presente invención. Esta composición farmacéutica puede además del ibuprofeno solubilizado o el granulado de ibuprofeno también comprender un compuesto alcalino que se selecciona, con preferencia, del grupo que consiste en hidrógeno carbonato de sodio y/o potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfatos tribásicos de sodio y de potasio y mezclas de los anteriores. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico que son usuales para composiciones basadas en ibuprofeno. La composición farmacéutica es con preferencia una forma de dosificación farmacéutica tal como un comprimido, comprimido recubierto, comprimido recubierto con azúcar, saché o cápsula. Los sachés o cápsulas se llenan con ibuprofeno solubilizado o el granulado de ibuprofeno en forma opcional en combinación con uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico como se definió con anterioridad.

El hidrógeno carbonato de potasio y hidrógeno carbonato de sodio deben agregarse luego del proceso de solubilización, por ej. a la mezcla final para los comprimidos. El uso de hidrógeno carbonatos y en particular hidrógeno carbonato de sodio como adyuvante en la fabricación del granulado de ibuprofeno solubilizado de acuerdo con la presente invención en general no se prefiere ya que se desintegran por calor formando de este modo carbonato de sodio, CO_2 y agua.

Además, se ha encontrado en forma sorprendente que el ibuprofeno solubilizado y los granulados de ibuprofeno que se obtienen de acuerdo con la invención proporcionan un rápido aumento del nivel en sangre y un rápido inicio de

acción que es por lo menos tan rápido o incluso más rápido que el logrado con las sales de ibuprofeno obtenidas convencionalmente. En forma adicional, se ha encontrado que los granulados de la invención son superiores en varias propiedades tales como solubilidad en agua, velocidad de disolución, estabilidad de soluciones súper saturadas, biodisponibilidad, la capacidad de compresión, fluidez, dureza de los comprimidos preparados a partir de éstos; etc., dependiendo del granulado particular, y pueden procesarse para obtener formas de dosificación apropiadas que tengan propiedades mejoradas.

En una realización particularmente preferida del proceso de acuerdo con la presente invención, dicho recipiente de mezclado es un extrusor; el proceso se lleva a cabo con preferencia en forma continua. De acuerdo con una variante particularmente preferida del proceso de acuerdo con la invención, dicho proceso se lleva a cabo en un extrusor-granulador.

El proceso es con preferencia un proceso continuo. Los extrusores-granuladores convencionales, con preferencia un extrusor de doble hélice comprende uno o varios alimentadores gravimétricos para los componentes activos básicos y excipientes solubles en agua, un barril (cilindro), hélices, cuchillas de hélice, sistema de calentamiento/enfriamiento del barril, troqueladotes de salida y en ocasiones un cortante de extrudado. La extrusora-granulador proporciona una variación libre de presión para formar compuestos y temperatura de moldeado a través de la elección de la geometría de hélice, la velocidad de rotación y los elementos de la hélice que se montarán en las cuchillas de hélice. Si es necesario, el barril puede usarse en una variedad de combinaciones de longitud de acuerdo con el uso buscado y su temperatura también puede controlarse como se desee.

Dependiendo de la velocidad de rotación de las hélices, el tiempo de residencia media del material en la extrusora-granulador es de aproximadamente 30 - 120 segundos. El material normalmente se descarga a través de un troquel de salida con un diámetro de 0,5 mm hasta varios centímetros. Se prefiere una descarga de la masa en forma de cuerda cilíndrica. Dependiendo de la temperatura de la masa extrudida, el material puede molerse inmediatamente o después de un breve tiempo de enfriamiento.

Dependiendo del método de producción particular, la elección de la base o las bases, la temperatura, los tamaños de partículas, la presencia de excipientes, la cantidad de agua agregada etc., el tiempo de reacción puede en general variar desde menos de algunos segundos hasta varias horas. El proceso en extrusor-granulador se prefiere con el tiempo de reacción de la solubilización de aproximadamente 30 - 120 segundos. El grado de solubilización puede chequearse cada tanto, por ejemplo colocando una muestra del material solubilizado correspondiente a 400 mg de ibuprofeno en aproximadamente 100 g de agua. Al comienzo de la granulación, el ibuprofeno escasamente soluble nada en la superficie. El progreso de la solubilización mejora la humedad de los cristales de ibuprofeno. La solubilización está completa cuando no queda ibuprofeno sin disolver. Si el granulado no contiene excipientes escasamente solubles tales como rellenos, generalmente se forma una solución translúcida luego de finalizar la solubilización.

Un proceso de solubilización específico de acuerdo con la invención puede realizarse por ej. utilizando hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio con preferencia junto con otras bases. El proceso de solubilización puede acelerarse utilizando hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio o K_2CO_3 cualquiera de ellos solos o junto con otras bases. La reacción con hidróxidos es particularmente rápida,

altamente exotérmica y produce una cantidad equimolar de agua y acelera la reacción de las bases presentes en forma conjunta si están presentes.

Una reacción directa (solubilización) del ibuprofeno con hidróxido de potasio e hidróxido de sodio en forma sólida en presencia de apenas 0 – 1 mol de agua por mol del ibuprofeno no se ha descrito con anterioridad en el arte previo. El calor de la neutralización creada por ésta es tan alto que con un tamaño de lote de aproximadamente 10 kilos y temperaturas de agitación de aproximadamente 100°C se crean en la mezcla sin calentamiento adicional. Con lotes más grandes la temperatura incluso aumenta tan marcadamente que la mezcla puede decolorarse y pueden formarse productos de descomposición del ibuprofeno. Con lotes en tamaños de producción, por ej. 500 kilos, debe considerarse una reacción explosiva, altamente peligrosa y con calor no controlable, que pone en peligro gravemente al personal de producción y conduciría a una desintegración completa del producto. Este problema del arte previo se ha resuelto con la aplicación de la presente invención por primera vez, usando un granulador extrusor que trabaje en forma continua para la reacción de solubilización del ibuprofeno. Una reacción directa y controlada del ibuprofeno y los hidróxidos alcalinos esencialmente en estado anhidro, que se proporciona por la presente invención, no se ha contemplado anteriormente como posible vía de reacción por los expertos en el arte. El calor de neutralización emergente se descarga de acuerdo con la presente invención por ej. (a) enfriando el barril de la extrusora y/o (b) consumiendo la energía térmica *derritiendo* el retículo de cristal del ibuprofeno durante la extrusión.

Los componentes de la reacción, por ej. el ibuprofeno base o mezcla de bases, agua y con preferencia otros adyuvantes adicionales solubles en agua se dosifican al extrusor-granulador continuo con preferencia con el uso de

alimentadores gravimétricos. El calor de la solución de las bases con el agua y el calor resultante de la neutralización casi conduce a la solubilización espontánea solubilización del ibuprofeno y dependiendo del enfriamiento empleado el material solubilizado se aplica como granulado, o una dispersión fluida, que dentro de segundos se convierte a través del enfriamiento en un estado sólido. En una realización típica del nuevo proceso de solubilización, elegante y económico para el ibuprofeno, por mol del ibuprofeno 0,95 mol de hidróxido de sodio y 0,05 mol hidróxido de potasio, como adyuvantes solubles en agua se usan 0,7 mol de glicina, 0,7 mol de cloruro de potasio, 15,5% de povidona y 2,5% laurilsulfato de sodio (en el caso que dicho porcentaje se base en el peso de 1 mol de ibuprofeno) y 0,75 mol de agua. En una realización preferida pellets sólidos de hidróxido de sodio de un diámetro de aproximadamente 1 mm junto con glicina, cloruro de potasio, povidona K25 y laurilsulfato de sodio y agua se dosifican en la extrusora y como consecuencia del calor creado de la solución de agua e hidróxido de sodio y las hélices rotativas dentro de segundos se mezclan para formar una solución o suspensión. Esta reacciona nuevamente en forma espontánea con el ibuprofeno posteriormente administrado con la formación de un compuesto de ibuprofeno altamente soluble en agua. El compuesto que contiene ibuprofeno forma un hidrato sólido con el agua agregada y el agua formada a través de la neutralización con los hidróxidos alcalinos, que puede procesarse en forma adicional para obtener comprimidos sin secar previamente. La cantidad de agua agregada es con preferencia 0 – 1,5 mol de agua por mol de ibuprofeno, con mayor preferencia 0,6 – 1 mol. De manera ventajosa el hidróxido de potasio usado de acuerdo con la realización de dicho proceso puede disolverse debido a su alta solubilidad en el agua que se dosificará. Sin embargo también puede dosificarse como sustancia sólida tal como el hidróxido de sodio. Los

hidróxidos alcalinos (cualquiera de uno o dos) pueden usarse en una cantidad total de hasta 1,2 mol, por mol de ibuprofeno, si se desea con el agregado de otros adyuvantes básicos como se revela aquí. Se prefieren mezclas de los hidróxidos alcalinos de 0,8 – 0,95 mol de hidróxido de sodio y 0,02 – 0,3 mol hidróxido de potasio o carbonato de potasio por mol de ibuprofeno. El uso de adyuvantes solubles en agua tales como glicina, cloruro de potasio, povidona K25, laurilsulfato de sodio, urea, hexosas etc se prefiere, en particular el uso de glicina y/o cloruro de potasio y Povidona® K25. La cantidad de estos excipientes solubles es 0 – 20 mol, con preferencia 0,25 – 4 mol y con mayor preferencia 0,5 – 1,5 mol por mol de ibuprofeno. Se agrega agua en una cantidad de 0 a 1,5 mol de agua por cada mol de ibuprofeno. Al mismo tiempo debe considerarse que a través de la reacción de neutralización entre el ibuprofeno y el hidróxido o hidróxidos ya se ha formado agua. En el contexto de los mencionados adyuvantes básicos, que en una solución 0,1 molar tienen un valor de pH de por lo menos 11, son posibles solubilizaciones adicionales. Se prefiere por ej. la reacción de un mol de ibuprofeno con 1,1 mol de carbonato de potasio y 0 - 0,2 mol de agua. En el contexto de los límites especificados de 0,5 – 1,5 mol de base, con preferencia 0,8 – 1,2 mol, los adyuvantes solubles en agua de 0 – 20 mol, con preferencia 0,25 mol – 4 mol y con la mayor preferencia de 0,5 -1,5 mol, en el caso de por cada mol de ibuprofeno, con la salvedad de que la cantidad total de uno o más compuestos poliméricos, que se agregan como excipientes neutros y solubles en agua, corresponde a una cantidad desde 1 hasta 15, con preferencia 1 hasta 9% en peso de the total mezcla. La cantidad de agua varía con preferencia desde 0 -2,5 mol por mol de ibuprofeno. Por medio de extrusores son fácilmente posibles otras numerosas reacciones de solubilización del ibuprofeno. Si se usan excipientes básicos que contienen potasio,

los adyuvantes básicos que no producen agua de neutralización con la conversión del ibuprofeno (por ej. carbonato de potasio, glicinato de potasio, son los preferidos, y la cantidad de agua agregada se mantiene en el rango de 0 – 0,5, con preferencia hasta 0,3 mol por mol de ibuprofeno. De este modo se forman granulados de ibuprofeno solubilizado anhidro, que son capaces de fluir libremente y que no necesitan secarse en forma adicional. Si se usan en forma predominante adyuvantes básicos que contiene sodio para la solubilización, se prefiere el hidróxido de sodio en el proceso extrusor. En este caso, se agrega agua con preferencia en una cantidad que oscila desde 0 – 1 mol por cada mol de ibuprofeno. Nuevamente, se forman de este modo granulados solubilizados, secos, fluidos. Estos se unen al agua de neutralización o el agua agregada a través de la formación de hidratos. Así, estos granulados usualmente no requieren secado.

Los adyuvantes solubles en agua pueden dosificarse en primera instancia con el adyuvante o los adyuvantes básicos, también pueden dosificarse sin embargo junto con el ibuprofeno en la extrusora o agregarse a la masa viscosa inmediatamente luego de la solubilización con calor en la extrusora. Se prefiere la incorporación junto con el adyuvante o los adyuvantes básicos antes de dosificar el ibuprofeno. Los costos de producción para el compuesto con ibuprofeno solubilizado son muy bajos debido al método sorprendentemente simple de producción y el uso de los adyuvantes más económicos. Otros costos se ahorran a través del hecho de que el compuesto creado puede procesarse sin un paso de secado, inmediatamente, por ejemplo para obtener núcleos de comprimidos. También puede elegirse segmentos de hélice simples para crear un granulado sin polvo, comprimido y con buenas capacidades de fluidez. Si la masa solubilizada se enfría hasta un grado más bajo por medio de las boquillas apropiadas, pueden extrudarse trazas o bandas tipo

spaghetti con las dimensiones de por ej. 5 cm de ancho y 0,5 mm de alto, que solidifican luego de algunos segundos a través de enfriamiento con aire y pueden molerse posteriormente en forma inmediata para obtener granulados bien estructurados.

A través de la conversión del ibuprofeno con preferencia con dos o más adyuvantes básicos y si se necesita la incorporación de adyuvantes adicionales solubles en agua, se crean los granulados de ibuprofeno solubles en agua con excelentes propiedades físico químicas, que son en gran medida superiores a las sales de potasio y sodio del ibuprofeno. Si por ejemplo un mol de ibuprofeno se hace reaccionar con 0,95 mol de hidróxido de sodio y 0,2 mol de glicina, a se crea un compuesto de ibuprofeno nuevo que muestra cambios drásticos en DSC, TGA, rayos X de polvo e IR (ver la descripción de las figuras 1 – 13). Ya las trazas de glicina tienen un fuerte impacto sobre el termograma de DSC. El pico de fusión agudo anterior de ibuprofeno sódico desaparece y aparece una región de fusión amplia con un pico de aproximadamente 175°C y es visible una curva a los 162°C. El calor requerido de deshidratación se reduce en forma significativa. Aparentemente con la incorporación de glicina se forma un cristal mixto de ibuprofeno solubilizado de sodio/glicina. Se demuestra claramente por el patrón de difracción por rayos X de polvo (remitirse a la figura 8 - 10) que ésta no es una masa amorfa solidificada. La incorporación de glicina al proceso de extrusión condujo a 3 nuevas bandas distintas 14,6, 21,8 y 25,3° (en 2 theta) comparado con el ibuprofeno sódico dihidrato. Los picos adicionales al patrón de ibuprofeno sódico dihidrato están marcados en la figura con una estrella. Estas nuevas bandas se compararon con las difracciones como (2 theta) para el ibuprofeno que podría potencialmente encontrarse presente

debido a la reacción incompleta en el proceso de extrusión. Ya no se encontró evidencia de la presencia de ibuprofeno sin reaccionar.

La espectroscopía por IR es otro indicador excelente para demostrar que la incorporación de glicina tiene una fuerte influencia sobre la estructura cristalina del ibuprofeno solubilizado principalmente con hidróxido de sodio. En todos los extrudados que contienen glicina, se observaron dos nuevos picos distintos alrededor de 1597 cm^{-1} y 1335 cm^{-1} que no pudieron aplicarse a absorciones de vibración de los excipientes que usaron el intermediario glicinato de sodio (posiblemente éste podría formarse en el proceso de extrusión) del ácido de ibuprofeno o ibuprofeno sódico dihidrato (remitirse a la figura 11 - 13).

Las diferencias en la estructura cristalográfica de los granulados de ibuprofeno solubilizado con glicina de acuerdo con la invención demostrados a través de métodos espectroscópicos también se manifiestan claramente en las propiedades físico-químicas. No es el sentido real de la presente invención producir el ibuprofeno sódico en un modo nuevo, sustancialmente más barato a nivel económico, sino lograra a través de la incorporación de adyuvantes las propiedades técnicas extremadamente desfavorables del ibuprofeno sódico que son críticas para la producción económica de nuevas formas farmacológicas que contienen ibuprofeno con un rápido aumento del nivel en sangre. El ibuprofeno sódico sin contenido de agua es un polvo higroscópico que debido a las propiedades de compresión extremadamente malas y pegoteo extremo a las herramientas de producción de comprimidos prácticamente no es capaz de procesarse. Incluso en humedades relativas de aproximadamente 25% la sal rápidamente absorbe hasta 2 mol de agua con la formación del dihidrato. Sin embargo, además, el ibuprofeno sódico dihidrato no puede procesarse directamente para obtener comprimidos. Primero tiene que

convertirse en un granulado capaz de transformarse en comprimidos a través de su mezcla con adyuvantes, compactación en seco o granulación con agua y secado. (ver por ej. las solicitudes de patentes mencionadas en la introducción WO 97/30699 y WO 2004/035024). De este modo por ej. un granulado de ibuprofeno solubilizado de acuerdo con la invención que tiene buenas capacidades de flujo puede producirse a partir del ibuprofeno (1 mol) que es tres veces más económico que el ibuprofeno sódico, con un mol de hidróxido de sodio, un mol de glicina y 1,0 mol de agua por medio de un extrusor. Este granulado de ibuprofeno puede comprimirse directamente para obtener comprimidos sin secar. Los comprimidos tienen un peso de 333 mg, contienen 200 mg de ibuprofeno y tienen un diámetro de 10,5 mm. La dureza media de los comprimidos es 55 N, la fragilidad es de menos de 0,5% (100 rpm). El tiempo de desintegración del comprimido en agua es de 4,8 minutos (prueba de desintegración de acuerdo con la Farmacopea Europea). Los comprimidos comparables producidos a partir del ibuprofeno sódico dihidrato (1 mol) mezclado con 75 mg de glicina (1 mol) no son capaces de presionarse para formar comprimidos que sean aptos para un proceso de producción. La dureza que puede lograrse está comprendida entre 20 y 25 N, los comprimidos muestran recubrimiento y los resultados de la prueba de fragilidad son inaceptables. De este modo es muy claro que la incorporación directa de la glicina en el retículo de cristal del ibuprofeno sódico y las propiedades cristalográficas unidas a éste tales como la unión en cierta forma más baja del agua en el hidrato (ver Fig,4 - 6) mejoran las propiedades de compresión en un modo que es completamente sorprendente para la persona con experiencia en el arte (ejemplo 16a).

A través de adyuvantes agregados en forma apropiada durante el proceso de extrusión, las propiedades de compresión del granulado de ibuprofeno solubilizado

de acuerdo con la invención pueden optimizarse en forma adicional. Aquí, lo adyuvantes usualmente usados en particular en la producción de comprimidos tales como povidona K25, cloruro de potasio, dióxido de silicio, urea, hidrógeno fosfatos de dipotasio, manitol y tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio han demostrado ser de valor. Es inesperado para una persona con experiencia en el arte que a través de los adyuvantes elegidos y el proceso de extrusión los granulados de ibuprofeno solubilizado muy altamente susceptibles de comprimirse puedan producirse directamente y con costos favorables. Los núcleos de comprimidos con un diámetro de 10,5 mm no muestran tendencia a recubrirse y logran una dureza de más de 130 N. Los granulados son apropiados para un proceso de formación de comprimidos de alto rendimiento, que produce más de 600.000 comprimidos por hora. Los granulados de acuerdo con la invención para el proceso de extrusión contienen por cada mol de ibuprofeno 0,8 mol a 1,2 mol de hidróxido de sodio, 0 – 0,3 mol hidróxido de potasio o carbonato de potasio o fosfato tripotásico, 0,2 – 2 mol de glicina, 0 – 1 mol de cloruro de potasio, 5 – 20% povidona K25 (relacionado con el peso de 1 mol de ibuprofeno), 1 – 4% lauril sulfato de sodio (relacionado con el peso de 1 mol de ibuprofeno) y 0 – 1,5 mol de agua y con preferencia por cada mol de ibuprofeno 0,9 – 1,05 mol de hidróxido de sodio, 0,05 – 0,15 mol hidróxido de potasio o carbonato de potasio, 0,4 – 1 mol de glicina, 0,25 – 0,7 mol de cloruro de potasio, 10 – 15% povidona K25, 1,5 – 3% laurilsulfato de sodio y 0,6 – 1,2 mol de agua.

Dado que los comprimidos se exponen al jugo gástrico luego de la ingesta, es una ventaja que la sal de ibuprofeno solubilizado esté protegida a través de otros adyuvantes básicos. Estos adyuvantes básicos adicionales avalan el proceso de disolución del comprimido y la súper saturación del ibuprofeno disuelto en condiciones ácidas. De este modo directamente luego de la solubilización del

142

ibuprofeno con los adyuvantes básicos mencionados, que tienen un valor de pH de > 11 como solución acuosa 0,1 molar, otros adyuvantes básicos pueden usarse ya sea directamente aun dentro de la extrusora o aplicados a la mezcla final antes del proceso de formación de comprimidos. Para esto son apropiados en particular el hidrógeno carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, fosfatos de dipotasio, citratos de dipotasio, fosfatos de disodio, citratos de disodio, que como solución 0,1 molar tienen un pH de máx. 10,0. Por supuestos todos son adyuvantes comunes adicionales para la realización de comprimidos que también pueden agregarse en particular a la mezcla final. Estos son adyuvantes tales como celulosa microcristalina, que en general aumentan la dureza de los comprimidos, desintegradores tales como polivinilpirrolidona entrecruzada, lubricantes y agentes que mejoran la fluidez tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, dióxido de silicio, talco y en particular adyuvantes altamente solubles en agua que mejoran el proceso de disolución del comprimido, tales como urea, betaína-monohidrato, sulfato de potasio, acetato de potasio y hexosas tales como manitol y sorbitol.

Con el proceso de extrusión como se ilustró mejor con anterioridad con preferencia se usa hidróxido de sodio para la solubilización del ibuprofeno. El granulado de ibuprofeno solubilizado formado que es capaz de producir comprimidos directamente con una cantidad de aproximadamente 2 mol de agua por mol de ibuprofeno no es higroscópico. Si, sin embargo, se desea optimizar en forma adicional las propiedades de formación de comprimidos y propiedades de disolución del granulado, es ventajoso agregar bajas cantidades de hidróxido de potasio y/o carbonato de potasio en las cantidades mencionadas. A través de la cantidad de sales de potasio alcalinas agregadas la velocidad de disolución del granulado solubilizado puede aumentarse incluso más. Desde 0,3 mol de carbonato de potasio

o hidróxido de potasio en adelante, el granulado solubilizado se torna cada vez más higroscópico y los comprimidos recubiertos tienen que envasarse en materiales de envasado más herméticos tales como tubos de PP. Si se logra una relación de mezclado de hidróxido de potasio a hidróxido de sodio de 1:1 (por ej. 0,5 mol KOH y 0,5 mol de NaOH), el granulado se torna pegajoso a través del agua que se forma con la solubilización del ibuprofeno y has to be dried antes de la compresión para obtener comprimidos. Esta situación nuevamente puede optimizarse reemplazando el hidróxido de potasio con carbonato de potasio. Con la solubilización del ibuprofeno en la extrusora de por ej. 0,5 mol de carbonato de potasio 0,5 mol de hidróxido de sodio no se forma agua a través del uso de carbonato de potasio, de modo tal que ahora nuevamente la granulación continua de un granulado de ibuprofeno anhidro altamente soluble en agua que es capaz de fluir es posible.

Si las cantidades de carbonato de potasio aumentan hasta por ej. 1 mol por cada mol de ibuprofeno y 0-0,2 mol de agua si es necesario con adyuvantes adicionales tales como lauril sulfato de sodio, povidona K25 se dosifican en la extrusora, un granulado de ibuprofeno solubilizado altamente soluble en agua se forma ya a temperaturas de alrededor de 60°C. Si se desea mejorar la estructura del y sus capacidades de flujo, es ventajoso usar 0,9 mol de carbonato de potasio y 0,1-0,2 mol de hidróxido de sodio o Na_2CO_3 . En las condiciones elegidas, la porción de sodio elegida obviamente produce una porción solubilizada pegajosa que mejora significativamente la estructura total del granulado de ibuprofeno extrudado. Las propiedades físico-técnicas y las propiedades físico-químicas del granulado solubilizado tales como las propiedades de compresión, propiedades de pegoteo a los punzones, velocidad de disolución e higroscopicidad pueden adaptarse con preferencia a través del mezclado de dos componentes básicos del sodio y el

potasio. Definitivamente resultó sorprendente para la persona con experiencia en el arte que los granulados de ibuprofeno óptimos pueden realizarse de tal manera efectiva con el uso de los adyuvantes más simples conocidos en un proceso de granulación directa, continua. Estos granulados de ibuprofeno que como granulados se disuelven en agua o se tragan como comprimidos conducen a un rápido aumento del nivel en sangre del ibuprofeno.

Los granulados del ibuprofeno solubilizados de acuerdo con la invención con preferencia desde 0,8 hasta 1,2 mol de carbonato de potasio y 0 – 0,4 mol de NaOH y/o Na_2CO_3 si se necesita con adyuvantes adicionales tales como povidona K25 y/o tensioactivos tales como lauril sulfato de sodio o monoestearato de sacarosa también pueden convertirse en un recipiente de mezclado húmedo apropiado, si es necesario que pueda calentarse y enfriarse, para los granulados solubilizados. La solubilización procede a temperaturas de 50–60°C y agitación intensiva sin la incorporación de agua. Si se agrega una traza de agua en una magnitud de de 0,2 mol por mol de ibuprofeno (aproximadamente 3,5 mg por 206 mg de ibuprofeno, la reacción termina dentro de 30 minutos. Dicha reacción no se ha descrito con anterioridad en la literatura de patentes. Difiere en principio de la producción clásica de ibuprofeno potásico en la solución acuosa a través de la neutralización con carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de potasio o solución de hidróxido de potasio. Para la sorpresa de la persona con experiencia en el arte, la solubilización completa procede prácticamente en estado anhidro a temperaturas de entre 40 y 55°C, de este modo claramente bajo un punto de fusión del ibuprofeno (aproximadamente 75°C). Los granulados finos formados, que si se necesita pueden convertirse en estructuras de granulados más ásperas luego de la solubilización completa a través de medidas apropiadas tales como compactación en seco o granulación con humedad

sorprenden totalmente a la persona con experiencia en el arte. En ambientes con humedad relativa de menos del 35% son capaces de presionarse hasta obtener comprimidos, en forma inesperada, extremadamente duros, incluso a velocidades de producción de comprimidos técnicamente más rápidas. Los comprimidos redondos, biconvexos con un diámetro de 10,5 mm y un peso de aproximadamente 350 mg que contienen 200 mg de ibuprofeno tienen una dureza de 100–180 N. No obstante estos comprimidos se disuelven en una prueba de desintegración en agua a 37°C dentro de un minuto. Los comprimidos recubiertos producidos sin problema a través del recubrimiento acuoso muestran un tiempo de desintegración de 2 – 2 1/2 minutos. Los comprimidos con esta estabilidad mecánica extrema, extremadamente buena capacidad de compresión y velocidad de disolución, que no se ha logrado que sean posibles, sin la incorporación de adyuvantes costosos tales como celulosa y súper desintegradores nunca se han producido o descrito en la literatura de patentes. Aunque estos comprimidos se desintegran significativamente más rápido y conducen a niveles en sangre más rápidos que los comprimidos costosos con ibuprofeno-lisinato e ibuprofeno-arginato, reducen los costos de producción en por lo menos 50% debido al ibuprofeno económico y los adyuvantes extremadamente económicos tales como carbonato de potasio. La extremadamente buena capacidad de compresión y en particular la velocidad de disolución de este granulado de ibuprofeno solubilizado de acuerdo con la invención es completamente inesperada para la persona con experiencia en el arte. Los comprimidos recubiertos también son química y físicamente estables de manera absoluta en estas condiciones de tensión 40°C/75% de humedad relativa en un material de envasado apropiado tal como tubos de PP, blisters de Alu/Alu.

146

Estos granulados también son apropiados para llenar en sachés o envases con cierre hermético. Además se agrega al granulado una pequeña cantidad de edulcorante y un aroma apropiado. Una mezcla que contiene 200 mg de ibuprofeno se disuelve en aproximadamente 10 seg. en 150 ml agua a 20°C. Debido a la baja cantidad de los carbonatos alcalinos (aproximadamente 150 mg), que se agregaron para la solubilización del ibuprofeno, el sabor es excelente y pueden diferenciarse difícilmente del agua pura.

Ya se ha descrito en reiteradas ocasiones en la literatura de patentes que los adyuvantes básicos tales como carbonatos alcalinos pueden agregarse al ibuprofeno y sales de ibuprofeno. No se describe, sin embargo, la conversión extremadamente simple del ibuprofeno con carbonato de sodio y/o carbonato de potasio y/o otros adyuvantes básicos tales como fosfato de trisodio y fosfato de tripotasio. Se prefieren las mezclas de por lo menos dos adyuvantes básicos, porque a través de estas características físico-químicas y físico-técnicas positivas sorprendentes pueden lograrse los granulados solubilizados. En resumen, si el ibuprofeno se convierte con preferencia con hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio y si es necesario con adyuvantes adicionales solubles en agua, entonces con mayor preferencia la granulación continua en la extrusora se usa debido al alto calor de neutralización formado como consecuencia. Para la conversión preferida del ibuprofeno con menos adyuvantes básicos reactivos tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio, y/o fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio, citrato de trisodio, citrato de tripotasio y si es necesario otros adyuvantes apropiados solubles en agua, como también la extrusora también pueden usarse aparatos clásicos tales como un recipiente húmedo de mezclado con cortador e impulsor o también puede usarse un recipiente de mezclado que puede calentarse o enfriarse al vacío con impulsor y cortador debido al

747

00000

calor más bajo de neutralización. La reacción de solubilización puede llevarse a cabo usualmente en condición leve sin enfriamiento o calentamiento.

El nuevo compuesto con ibuprofeno de la invención, que consiste en 1 mol de ibuprofeno, 0,95 mol de hidróxido de sodio, 0,05 mol hidróxido de potasio, 0,5 mol de glicina, 0,4 mol de cloruro de potasio y 0,75 mol de agua es capaz de comprimirse directamente para obtener núcleos de comprimidos de 10,5 mm de diámetro con una dureza de 80–130 N. Una mezcla comparable del ibuprofeno sódico y los adyuvantes mencionados muestra núcleos de comprimidos que se recubren con una dureza de apenas 30 – 40 N. El ibuprofeno sódico mismo no podría comprimirse para obtener comprimidos en absoluto. Para obtener comprimidos de aproximadamente 30 – 40 N de dureza el material tiene que compactarse en seco antes de la compresión para formar comprimidos con el agregado de un aglutinante como Povidona K25.

El uso de carbonato de potasio como una base y/o excipientes básicos mencionados adicionales con un pH de > 11 en solución 0,1 molar posee la ventaja de que la reacción de solubilización usualmente puede llevarse a cabo en condiciones leves sin enfriamiento. Más aun, cuando el ibuprofeno se hace reaccionar con por lo menos una cantidad equimolar de carbonato, no se observa pérdida de peso, es decir, no se libera dióxido de carbono; el carbonato se convierte aparentemente en el correspondiente hidrógeno carbonato. La presencia de hidrógeno carbonato en el granulado es ventajosa para mejorar y estabilizar la disolución en el jugo gástrico. En forma sorprendente, se ha encontrado que dichos granulados son superiores a las simples mezclas físicas de la sal de ibuprofeno y el carbonato de hidrógeno que pueden deberse al hecho de que el carbonato de hidrógeno se forma por reacción con ibuprofeno y por consiguiente está presente en

748

una mezcla con el ibuprofeno solubilizado que no puede lograrse por simple granulaci3n de la sal de ibuprofeno y carbonato de hidr3geno.

De acuerdo con una realizaci3n preferida de la presente invenci3n, el ibuprofeno puede hacerse reaccionar con dos o m3s bases. La mezcla con ibuprofeno puede contener, de este modo, por lo menos una segunda base y en forma opcional otras bases. La segunda base y otras bases adicionales pueden seleccionarse de las bases mencionadas con anterioridad. En principio, cualquier base, sin embargo, es apropiada como segunda base u otra base que sea lo suficientemente alcalina para proporcionar un pH de por lo menos 7,5 cuando se disuelve o se dispersa en agua como soluci3n o dispersi3n 0,1 M. Ejemplos de bases aceptables desde el punto de vista farmac3utico que son apropiadas para usar como segunda base o base adicional incluyen hidr3xido de sodio, hidr3xido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de potasio, fosfatos trib3sicos de sodio y de potasio, hidr3geno fosfato de disodio, hidr3geno fosfato de dipotasio, citrato de trisodio, citrato de tripotasio, citrato de disodio, citrato de dipotasio, tartrato de disodio, tartrato de dipotasio, malonato de disodio, malonato de dipotasio, succinato de disodio succinato, de dipotasio, malato de disodio, malato de dipotasio, hidr3geno carbonato de sodio, potasio carbonato de hidr3geno, acetato de sodio, acetato de potasio, propionato de sodio, propionato de potasio y N-metilglucosamina. Con preferencia, la segunda base o base adicional puede ser aquella que tiene un pH de por lo menos 9,0 cuando se disuelve o se dispersa en agua como soluci3n o dispersi3n 0,1 M. Con mayor preferencia, la segunda base o base adicional puede seleccionarse del grupo que consiste en hidr3xido de sodio, hidr3xido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio,

749

glicinato de potasio, fosfatos tribásicos de sodio y de potasio, citrato de trisodio, citrato de tripotasio, N-metilglucosamina.

Estos adyuvantes básicos tienen un pH de 11, si se disuelven o se dispersan en agua como solución o dispersión 0,1 molar. Son los más preferibles para la solubilización descrita del ibuprofeno. Sin embargo, también pueden agregarse pequeñas cantidades de carbonato de potasio o carbonato de sodio a la mezcla de comprimidos final para aumentar la capacidad de actuar como buffer de los comprimidos contra el ácido clorhídrico que se encuentra en el estómago. Los adyuvantes adicionales básicos mencionados con un valor de pH inferior a 11 son se usan solos, con mayor preferencia, si la reacción de solubilización se ha llevado a cabo. Esto puede tener lugar a través de la dosificación en la extrusora, o uno o varios de los adyuvantes básicos mencionados se agregan al producto en un recipiente de mezclado húmedo luego de la solubilización.

En un aspecto preferido, la mezcla de reacción puede comprender, de este modo, dos o más bases seleccionadas del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de potasio y fosfatos tribásicos de sodio y de potasio. En otro aspecto preferido, la mezcla de reacción puede comprender por lo menos una base seleccionada del grupo que consiste en citrato de trisodio, citrato de tripotasio, además de una o más bases seleccionadas del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de potasio y fosfatos tribásicos de sodio y de potasio. El citrato de trisodio, citrato de tripotasio, si está presente, se usan con preferencia en una cantidad total de 0,05-0,7 moles, con mayor preferencia 0,1-0,5 moles, con mayor

preferencia 0,1-0,3 moles, por ejemplo aproximadamente 0,2 moles, por mol del ibuprofeno.

De acuerdo con una realización preferida adicional, la mezcla de reacción puede comprender hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio como la base exclusiva. Con preferencia, el hidróxido o hidróxidos y el ibuprofeno pueden usarse en cantidades equimolares en esta realización. Aunque la sal de sodio y/o potasio del ibuprofeno teóricamente debería formarse en esta reacción de solubilización, se obtiene un granulado mejorado que difiere significativamente de las sales de ibuprofeno obtenidas en forma convencional en varias propiedades. Más aun, el presente proceso evita las dificultades de granular las sales obtenidas en forma convencional. En particular las sales de ibuprofeno solubilizado, que se producen por medio de una granuladora-extrusora continua, muestran una densidad a granel más alta que los granulados producidos en forma convencional luego de descargarse de la extrusora y debido a esto son fundamentalmente más capaces de ser comprimidos. Además, el aire, que se lleva junto con la dosificación del polvo en la extrusora, se incluye en el extrudado solubilizado en la forma de las burbujas más pequeñas. Resulta conocido para la persona con experiencia en el arte que los granulados con una mayor porosidad muestran mejores propiedades de compresión. La estructura porosa (cavidades de 5–30 μm) es claramente verificable con microscopio electrónico raster.

Pero la mezcla de reacción contiene excipientes preferibles, como se explica a continuación polivinilpirrolidona no entrecruzada, glicina, cloruro de potasio y tensidas.

Un aspecto adicional preferido se refiere a procesos, en los cuales la base o las bases que contienen potasio, carbonato de potasio, se usan en forma exclusiva.

151

Con preferencia, la base o bases y el ibuprofeno se usan en cantidades aproximadamente equimolares. El ibuprofeno potásico no está disponible en el mercado; es difícil de preparar y de granular y/o de realizar comprimidos. Un proceso apropiado para la producción a gran escala no se ha descrito en el arte. En contraste con lo anterior, el presente proceso proporciona un método simple y económico de hacer reaccionar el ibuprofeno con la base que contiene potasio y obtener, en el mismo paso, un granulado que se adapta en forma excelente a su compresión para obtener comprimidos, por ejemplo a 20-25°C y máx. 30% de humedad relativa. El comprimido que puede obtenerse que puede, con preferencia, contener un lubricante, por ejemplo aproximadamente 1% (p/p) de estearato de magnesio, normalmente se disuelve en aproximadamente 1,0 min en agua o 1,5 hasta 2 minutos en un prueba de disolución de acuerdo con la European Pharmacopoeia en jugo gástrico artificial a 37°C y 100 rpm.

La presente invención permite la solubilización parcial o completa del ibuprofeno, según se desee. El grado de solubilización depende en gran medida de la cantidad base utilizada. En general, se prefiere solubilizar completamente el ibuprofeno. En el caso del carbonato de sodio y potasio, 1 mol es, en principio, suficiente para solubilizar completamente 2 mol de ibuprofeno. Por otro lado, la base o bases pueden utilizarse en exceso, la cantidad en exceso sin reaccionar está presente en el granulado como excipiente.

Los adyuvantes básicos se dividen en dos grupos. La solubilización tiene lugar con los adyuvantes básicos mencionados, que tienen un valor de pH de por lo menos 11,0 en agua como solución o dispersión 0,1 molar. Otros adyuvantes básicos, que tienen un valor de pH de por lo menos 7,5 y menos de 11,0 en agua como solución o

dispersión 0,1 molar, pueden agregarse luego de la solubilización directamente en la extrusora, en el recipiente de granulación en la mezcla final.

En general la cantidad total de base utilizada está en el rango de 0,7-4,0 mol, con preferencia 0,8-3,0 mol y con mayor preferencia 0,9-2,5 mol por mol del ibuprofeno. Sin embargo, la bases no deben estar presentes en dichas cantidades que el pH de la cantidad de granulado correspondiente a 2 mmole de ibuprofeno se encuentre entre 6 - 12, con preferencia 7 - 10, cuando se colocan 100 ml agua. Con mayor preferencia, la cantidad de bases utilizadas será de aproximadamente 0,7-1,2 mol, por ejemplo 0,95-1,1, por mol de ibuprofeno, en especial cuando se usan exclusivamente bases fuertes (es decir, bases que proporcionan un pH de por lo menos 11,0,0 cuando se disuelven o se dispersan en agua como solución o dispersión 0,1 M).

Las bases fuertes usualmente se mezclan en forma sólida al ibuprofeno. Sin embargo también puede prepararse glicinato de sodio y glicinato de potasio in situ haciendo reaccionar glicina con una base, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, con preferencia hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio. Con preferencia, la glicina se hace reaccionar con la base antes de agregar el ibuprofeno y los otros componentes, si los hubiera.

Dependiendo del método particular utilizado, el uso del ibuprofeno y bases en tamaños de grano pequeño puede ser apropiado para acelerar la reacción de solubilización. De manera ventajosa, por lo menos 95% de las partículas de ibuprofeno pueden tener un tamaño de partícula de menos de 100 μm , y/o por lo menos 95% de las partículas de la base pueden tener un tamaño de partícula de menos de 150 μm , con preferencia menos de 75 μm , determinado por análisis con tamices. Con preferencia, el ibuprofeno tiene un tamaño de partícula promedio de 60

µm de acuerdo con la definición para d' DIN 66144. Sin embargo no se requiere usar ibuprofeno y las bases en tamaños de grano pequeño si el granulado se produce, por ejemplo, en un extrusor.

La mezcla que se solubilizará puede contener en forma opcional también excipientes convencionales, en especial excipientes que se usen convencionalmente en las formas de dosificación oral. En forma alternativa, los excipientes o parte de los excipientes pueden agregarse después de la producción del granulado de ibuprofeno solubilizado. La incorporación de los excipientes en la mezcla de reacción puede mejorar, por ejemplo, las propiedades de fluidez, reducir la higroscopicidad, mejorar las propiedades de producción de comprimidos y mejorar la velocidad de disolución del granulado y los comprimidos. La mezcla puede contener de este modo en forma opcional rellenos, aglutinantes, desintegradores, deslizantes y agentes anti-precipitación. Los rellenos apropiados pueden ser con preferencia sustancias neutras a ácidas solubles en agua, con un pH de 5,0-7,0 como solución o dispersión acuosa 0,1 M, por ejemplo, azúcares tales como sacarosa, hexosas tales como sorbitol, manitol, xilitol y maltitol, sales tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, sulfato de potasio y cloruro de magnesio, glicina, polietilenglicoles que tienen un peso molecular de 200 – 20000 (por ej. PEG 6000), glicerol y propilenglicol. Ejemplos de rellenos apropiados incluyen celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, almidones (por ej. almidón de maíz), etc. Los ejemplos preferidos de desintegradores apropiados incluyen polivinilpirrolidona entrecruzada, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada o carboximetilalmidón de sodio. Los ejemplos preferidos de deslizantes apropiados son dióxido de silicio y talco. Los agentes anti-precipitación apropiados son todas las sustancias tales como coloides

7521

protectores, tensidas, etc. que son capaces de estabilizar la súper saturación y/o demorar la precipitación del ibuprofeno cuando el granulado solubilizado se coloca en el jugo gástrico tales como gelatina, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona no entrecruzada, lauril sulfato de sodio, dodecil sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, palmitato de ascorbilo, monopalmitato de sacarosa, monoestearato de sacarosa y otras tensidas que tienen una relación de $HLB > 12$. También pueden incorporarse lubricantes tales como estearato de magnesio y ácido esteárico en la mezcla de reacción pero con preferencia se agregan al granulado solubilizado luego de la reacción.

La mezcla de reacción puede contener con preferencia hasta aproximadamente 50%, con mayor preferencia hasta aproximadamente 40% y con mayor preferencia hasta aproximadamente 30% (p/p) de excipientes, en base al peso total de la mezcla. Si está presente, la cantidad de excipientes es usualmente por lo menos aproximadamente 1% (p/p). Sin embargo, la mezcla de reacción también puede no contener completamente excipientes.

Los agentes anti-precipitación son excipientes particularmente preferidos que pueden incorporarse con preferencia en la mezcla de reacción. Dichos demoran la precipitación del ibuprofeno que puede formarse en condiciones ácidas en el estómago luego de la disolución del granulado de ibuprofeno solubilizado. Un agente anti-precipitación particularmente preferido es la polivinilpirrolidona no entrecruzada; con preferencia puede incluirse en la mezcla de reacción en una relación en peso de PVP/ibuprofeno de aproximadamente 0,01 hasta 0,3:1, con mayor preferencia aproximadamente 0,05:1 hasta 0,2:1 y con mayor preferencia aproximadamente 0,1:1 hasta 0,15:1. Otros agentes anti-precipitación preferidos que pueden con preferencia incorporarse en la mezcla de reacción son las tensidas, en especial

aquellas que tienen una relación HLB ratio > 12 . Son particularmente ventajosas, si el granulado de ibuprofeno solubilizado contiene carbonato o carbonato de hidrógeno, ya que tienden a formar una espuma junto con el dióxido de carbono liberado en el estómago por el cual se forma un micro-ambiente alcalino alrededor del comprimido o granulado que demora la penetración de jugo gástrico adicional. Esto permite una reabsorción particularmente rápida en el duodeno y un aumento particularmente rápido de los niveles en sangres.

Un excipiente preferido adicional que puede incorporarse con preferencia en la mezcla de reacción es la glicina. Esta facilita la solubilización del ibuprofeno y mejora la capacidad de compresión y solubilidad del granulado obtenido. Como se reveló con anterioridad, también se usa glicina junto con las bases para formar glicinato in situ pero la glicina puede estar presente en forma favorable en exceso. Más aun, la reacción del ibuprofeno con glicinato teóricamente forma la glicina. Con preferencia, la mezcla de reacción contiene 0,3 a 2,0 mol, con mayor preferencia 0,2 a 1,5 mol, incluso con mayor preferencia 0,7 a 1,3 mol y con mayor preferencia 0,4 hasta 1,0 mol de glicina por mol del ibuprofeno.

La forma de dosificación farmacéutica final puede contener en la forma de un comprimido o comprimido recubierto con preferencia 0 – 40%, con mayor preferencia 5 – 15% de excipientes, en base al peso total de la forma de dosificación. En el caso de los gránulos, colocados en sachés o sobrecitos 0- 95% con preferencia 5- 50% (p/p) de excipientes en base al peso total de la forma de dosificación.

El granulado de ibuprofeno solubilizado obtenido de acuerdo con la invención puede asperjarse con una pequeña cantidad de líquido de granulación acuosa, por ejemplo una solución al 5-20% (p/p) de polivinilpirrolidona no entrecruzada tales como Povidona K17-K90, para unirse a las fracciones de partículas finas. Esta

156

solución podría contener otros adyuvantes adicionales usualmente soluble en agua e insolubles en agua que mejoran las propiedades de compresión y/o evitan el pegoteo a los punzones de comprimidos.

La invención también se refiere a granulados de ibuprofeno solubilizado que se obtienen de acuerdo con el proceso anterior. Las realizaciones preferidas son obvias a partir de la descripción anterior del proceso. Un aspecto particularmente preferido se refiere a granulados de ibuprofeno solubilizado que comprenden una sal mixta de sodio y potasio del ibuprofeno.

Las formas finales de dosificación farmacéutica que se obtienen de acuerdo con lo anterior pueden contener 0-95%, con preferencia 3-40% y con mayor preferencia aproximadamente 5-80% (p/p) de excipientes, en base al peso total de la forma de dosificación.

Los granulados y formas de dosificación farmacéutica de esta invención se distinguen, inter alia, por su alta solubilidad y rápida desintegración y disolución en medio acuoso y jugo gástrico, por sus buenas propiedades de flujo y la capacidad de compresión, por lograr rápidamente el inicio del efecto analgésico, por sus buenas propiedades para formar comprimidos, y similares.

El nuevo granulado de ibuprofeno solubilizado puede formularse en formas de dosificación sólidas tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos con azúcar, granulados llenados en sachés o sobres individuales, cápsulas, supositorios, pellets con un diámetro de 0,1 – 2,0 mm y un perfil de liberación instantánea, resistente a los jugos gástricos, de liberación prolongada, supositorios utilizando procedimientos conocidos en el arte. El nuevo ibuprofeno solubilizado puede combinarse con otros medicamentos. Por ejemplo, la forma de dosificación sólida que contiene el nuevo ibuprofeno con antihistaminas,

137

2011

descongestivos, antiácidos, analgésicos, expectorantes, anestésicos o combinaciones de estos. Los medicamentos apropiados son por ejemplo difenhidramina, maleato de clorfeniramina, maleato de bromfeniramina, fenilpropanolamina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de pseudoefedrina, paracetamol, codeína y ascorbato de sodio.

Las dosificaciones para el ibuprofeno son de 50, 100, 200, 400, 600 y 800 mg.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

El Mettler DSC 20 se calibró con indio (8-10 mg, 99,999% puro, inicio de fusión extrapolado a 156,6°C, y el calor de la fusión 28,4 J/g). Salvo que se indique de otro modo, todas las muestras se corrieron en purga de nitrógeno a 12 ml/min. La influencia de varias tasas de calor se estudió usando un Mettler DSC 20 (Mettler-Toledo) con ollas de aluminio de 40 µl selladas con orificios bajo purga de nitrógeno a 12 ml/min. Se realizó control de los instrumentos y análisis de los datos con el software STAR (Versión 8,1, Mettler-Toledo). Se determinaron el flujo de calor y las constantes de tiempo con indio. Se realizó una calibración de temperatura en tres momentos usando indio, plomo y zinc.

Para IR se barrieron muestras en un Thermo Nicolet Avatar 370 IR Spectrometer equipado con una ventana de diamante de 3 reflejos ATR. Para el análisis de IR, se cargó una porción de cada muestra en la ventana de ATR "como estaba". Para mejorar el contacto entre la muestra y la ventana, se aplica presión bajando el aplicador de presión del Durasampler.

Se condujo difractómetro de rayos X en Solvias AG (Basel, Swiss). Se usó un Bruker D8 Advance con radiación de CuK α (Instrument Nr. G,16.SYS.S013). Condiciones de medición estándar: potencia del tubo 35kV/45mA, tamaño de paso 0,017° (2 theta), tamaño de paso 105±5 seg, rango de barrido 2° - 50° (2 theta), (el

rango impreso puede ser diferente), la hendidura d divergencia se fija hasta la variable V12; se rotan las muestras; detector Vantec1, ángulo de abertura 3°, # de canales 360±10. El eje y (recuentos o CPS) del difractograma no muestra la intensidad total (/seg) sino el valor de intensidad /# de canales de detector activos(/seg). Sostenes de muestras: Cristal individual de silicio. Dimensiones de la muestra, profundidad/diámetro: 1,0 mm/12 mm o 0,5 mm/12 mm o 0,1 mm/12 mm.

Todas las muestras se han molido en un mortero antes del análisis excepto que se indique de otro modo.

Fig. 1: El termalgrama de DCS del ibuprofeno sódico dihidrato (proveedor Shasun, India) muestra el punto de fusión a 197,75°C ($\Delta H^f = 81\text{J/g}$). Una señal endotérmica a 104°C corresponde a la pérdida de dos cristales de agua (pérdida de peso en TGA = 13,6%, calculado 13,6%).

Fig. 2: El termalgrama de DSC de ibuprofeno dihidrato, ejemplo 24. Pérdida de dos cristales de agua en un paso a 100,3° (pérdida de peso correspondiente en TGA = 13,5%), seguido de derretimiento del ibuprofeno sódico a 197,8°C ($\Delta H^f = 53\text{-}70\text{J/g}$). Dependiendo de las condiciones de reacción el calor de fisión es de aproximadamente 35 – 10% menos que el ibuprofeno sódico dihidrato disponible en el mercado (Shasun).

Fig,3: El termalgrama de DSC de un producto de extrusor reacciona 1 mol de ibuprofeno y NaOH/KOH 0,95/0,05 mol. Ya una pequeña cantidad de potasio cambió el punto de fusión del ibuprofeno sódico a 193°C (calor de fusión 50,4J/g) y cambia la forma del pico de deshidratación en forma sustancial. En comparación con el ibuprofeno sódico dihidrato se mejoran las propiedades de compresión y solubilidad. Condición de reacción de la extrusora de acuerdo con ejemplo 24.

Fig. 4: El termalgrama de DSC de producto extrudado reacciona 1 mol de

ibuprofeno, 1 mol de NaOH, 1 mol de agua, 0,07 mol de glicina. Condición de reacción de acuerdo con ejemplo 24. Ya las trazas de glicina tienen un fuerte impacto sobre el termalgrama. El pico de fusión agudo anterior de ibuprofeno sódico desaparece y se observa una reacción de fusión amplia un pico a aproximadamente 175°C y una curva a 162°C. El pico de deshidratación se cambia a 91,6°C (pérdida de peso correspondiente en TGA = 13,2%) y se ve afectado claramente por el contenido de de glicina. Si el contenido de aumenta en forma adicional, el requerido de deshidratación se reduce en forma significativa. Esto se logra por una mejora continua de las propiedades fisico-químicas de los granulados de ibuprofeno solubilizado (propiedades de compresión, velocidad de disolución, tiempo de desintegración de los comprimidos). La entalpía de la deshidratación se reduce hasta aproximadamente 50% en comparación con el ibuprofeno sódico dihidrato puro.

Fig. 5: El termalgrama de DSC de producto extrudado (ejemplo 23). El pico de deshidratación se cambia adicionalmente hasta 80,8°C seguido de un amplia región endotérmica con un mínimo a alrededor de 125 – 130°C. Es muy notable que la pérdida en agua se limita a una región de cierre y ocurre en un paso. El cambio inesperado de unión a los cristales de agua de la sal de sodio de ibuprofeno tiene nuevamente una influencia significativamente positiva sobre las propiedades físico-tecnológicas.

Fig. 6: El termalgrama de DSC de un producto extrudado que consiste en 1 mol de ibuprofeno, 1 mol de NaOH, 3,75 mol de ibuprofeno, 2 mol de agua. Es remarcable que la incorporación de un exceso de 3,75 mol glicina por mol de ibuprofeno (condición de reacción correspondiente al ejemplo 24) conduce a un pico de fusión distinto 152°C.

Fig. 7.: El termalgrama de DSC de ibuprofeno solubilizado por calor

(ejemplo 26). Cuando se calienta la muestra de 30 – 240°C se observan varios picos endotérmicos. Los picos entre 100° y 180°C pueden asignarse a la pérdida de agua, reacciones de descarboxilación de NaHCO_3 y KHCO_3 formados. Es muy interesante observar que el KHCO_3 puro muestra una endotermia distinta a 195°C. Esta señal no puede encontrarse en este ejemplo solubilizado. El ejemplo 26 se funde a 228,3°C, lo que concuerda con los datos de la literatura para el ibuprofeno (229°C, Patente de los Estados Unidos 2003/0055107A1). Los datos de rayos X de polvo del ejemplo 26 muestran difracciones de 2 theta en 24,2, 30,2 y 39,1 (entre señales más pequeñas) que son características para KHCO_3 . Solo se encontraron difracciones amplias y débiles de ibuprofeno potásico que indican un estado amorfo. Estos datos demuestran que el KHCO_3 y NaHCO_3 formados están conectados fuertemente a la matriz de ibuprofeno incluso aunque el proceso de solubilización se corra siempre en un estado completamente anhidro. La inclusión de $\text{KHCO}_3/\text{NaHCO}_3$ no es comparable con una mezcla física de ambas sales con ibuprofeno potásico. Obviamente esta es la razón por el efecto positivo drástico sorprendente no esperado sobre las propiedades de compresión y velocidad de disolución de la muestra 26.

Fig. 8: El ibuprofeno sódico dihidrato disponible en el mercado se compara con la muestra extrudada 24 = G430L007. Todos los picos de difracción en 2 theta aparecen completamente comparables en ambas muestras. No se pudo observar difracción adicional.

Fig. 9: Patrón por difracción de rayos X de polvo de la muestra extrudada 23. Los datos de DSC indican que el agregado de cantidades inferiores a las estequiométricas de glicina tienen un fuerte impacto sobre el comportamiento en estado sólido del ibuprofeno sódico. La glicina, en forma inesperada y sorprendente

condujo a tres nuevas bandas distintas 14,6, 21,8 y 25,3° (en 2 theta) en el proceso de extrusión. Comparado con el ibuprofeno sódico dihidrato (se marcan nuevos picos en la Figure 9 con estrellas). Esos nuevos valores se compararon con la difracción (2 theta) para el ibuprofeno (potencialmente presente debido a la solubilización incompleta en el proceso de extrusión), diferentes polimorfos de glicina (α -, β -, γ -glicina) glicinato de sodio hidrato (posiblemente formados en el proceso de extrusión cuando la glicina reacciona con hidróxido de sodio), Povidona K25 etc. No se encontró evidencia de la presencia de estos compuestos en el producto de extrusión, ejemplo 23. La glicina es visible en trazas (marcadas por ciclos pequeños). El ibuprofeno sódico dihidrato disponible en el mercado (1 mol) y glicina (1 mol) se molieron pesadamente en un mortero durante 25 minutos. Para gran sorpresa, la difracción por rayos X no mostró las nuevas señales características en 14,6, 21,8 y 25,3° (2 theta). Sin embargo pudieron detectarse fuertes señales de glicina. Las nuevas señales son especialmente visibles en el Ejemplo 21, remitirse a la figura 10.

Fig. 10: Patrones de difracción por rayos X de polvo del ibuprofeno sódico dihidrato disponible en el mercado y del Ejemplo 21 (G430L010) derivado de un proceso de extrusión de acuerdo con la invención.

Fig. 11: Espectroscopia por IR: El ejemplo 21 se comparó con el ibuprofeno sódico dihidrato disponible. En forma no sorprendente el espectro de IR concuerda con el del ibuprofeno sódico dihidrato. Esta observación está de acuerdo con el comportamiento de DSC y la difracción por rayos X de polvo.

Fig. 12: Espectros de IR de la muestra extrudada G430L013. En todos los extrudidos que contienen glicina (G430L13: ibuprofeno 1 mol, hidróxido de sodio 1 mol, glicina 0,5 mol, agua 1 mol) fueron visibles nuevos picos distintos a alrededor de 1597cm⁻¹ y 1336cm⁻¹ que no pudieron asignarse a la absorción vibratoria de los

excipientes usados, el glicinato de sodio intermediario formado, ibuprofeno.

Fig. 13: Espectros de IR del material extrudado G430L031 (Ejemplo 23). Para excluir en forma adicional efectos de superposición y asignación incorrecta se han preparado mezclas físicas del ibuprofeno sódico dihidrato y glicina (relación en moles 1:1 y molidas en un mortero). No se observa una nueva señal a 1597cm^{-1} o 1336cm^{-1} para la mezcla equimolar pura.

Fig. 14: Perfil de disolución del comprimido recubierto del Ejemplo 25 en HCl 0,1 M.

Fig. 15: Perfil de disolución del comprimido recubierto del Ejemplo 25 en Buffer USP pH 7,2.

EJEMPLOS

La invención se ilustra además con los siguientes ejemplos. En los ejemplos, Povidona®K17-K90 denota polivinilpirrolidona no entrecruzada y Aerosil denota un dióxido de silicio. El ibuprofeno y la bases se utilizaron con los siguientes tamaños de partículas, excepto en los Ejemplos 29 y 36 donde la reacción se llevó a cabo en un extrusor y los tamaños de partículas de este modo no son importantes: por lo menos 95% de las partículas de ibuprofeno tenían un tamaño de partícula de menos de $100\text{ }\mu\text{m}$; por lo menos 95% de las partículas de la base tenían un tamaño de partícula de menos de $150\text{ }\mu\text{m}$.

Las formas de comprimidos, fabricadas de acuerdo con los ejemplos, pueden recubrirse, si desea, con preferencia con un recubrimiento azucarado y/o en forma de película. Como materiales de recubrimiento, son apropiados generalmente todos los tipos comunes de azúcares y material de recubrimiento en forma de película. La cantidad de recubrimiento, con relación al núcleo de los comprimidos, puede variar desde 15 – 50% para recubrimientos azucarados y en general desde 1 – 10%, con

Tabla 1

Ejemplo	Base(s) y excipiente(s) ^{a)}	Calentamiento ^{b)}	Temp. del producto ^{c)}	Comentarios ^{d)}
1	0,95 mol de NaOH, 2,0% manitol	(ambiente)	81°C	altamente exotérmico; agregado de 1 mol de agua; polvo granulado, comprimible muy débil
2	1,0 mol Na ₂ CO ₃ , 0,4 mol KCl 8% Povidona K25	38°C	41°C	agregado de 0,5 mol de agua antes y 1,5 mol de agua después de la solubilización; polvo granulado, buena compresión
3	1,0 mol K ₂ CO ₃ ,	65°C	86°C	agregado de 0,2 mol de agua higroscópica, polvo fino, extremadamente buena compresión, extremadamente soluble en agua
4	0,8 mol K ₂ CO ₃ , 0,3 mol de NaOH	40°C	74°C	agregado de 0,2 mol de agua; gránulos fluidos, muy buena compresión
5	0,6 mol K ₂ CO ₃ , 0,1 mol de NaOH, 0,2 mol Na ₃ PO ₄ ·12H ₂ O	(ambiente) 40°C	78°C	masa plástica; se forma rápidamente polvo anhidro, buena compresión

Ejemplo	Base(s) y excipiente(s) ^{a)}	Calentamiento ^{b)}	Temp. del producto ^{c)}	Comentarios ^{d)}
6	0,8 mol Na ₂ CO ₃ , 0,2 mol K ₂ CO ₃ 0,5 mol urea	40°C	45°C	masa sólida pegajosa; agregado de 1,6 mol de agua luego de la solubilización; se formó inmediatamente un granulado anhidro, buena compresión
7	0,9 mol de NaOH, 0,5 mol de glicina 0,1 mol KHCO ₃ 1% lauril sulfato de sodio	(ambiente)	62°C	agregado de 0,9 mol de agua luego de la solubilización; se formó inmediatamente un granulado anhidro, buena compresión
8	0,5 mol de NaOH, 0,2 mol Na ₂ CO ₃ , 0,3 mol N-metil glucosamina	(ambiente)	49°C	masa pegajosa; agregado de 1,2 mol de agua luego de la solubilización; se formó inmediatamente un polvo seco granulado, buena compresión
9	0,9 mol de NaOH, 0,1 mol K ₂ CO ₃ , 0,8 mol Mannit 12,0% Povidona K25	40°C	48°C	masa pegajosa; agregado de 1,6 mol de agua; se formó inmediatamente un granulado seco, buena compresión

Ejemplo	Base(s) y excipiente(s) ^{a)}	Calentamiento ^{b)}	Temp. del producto ^{c)}	Comentarios ^{d)}
10	1,0 mol de NaOH 1,0 mol de glicina 9,0% Povidona K25	(ambiente)	64°C	se agregó ibuprofeno luego de dispersar NaOH y glicina en 1,0 mol de agua; se formó inmediatamente un polvo seco granulado, buena compresión
11	0,8 mol K ₂ CO ₃ , 0,2 mol Na ₂ CO ₃	(ambiente)	38°C	agregado de 0,1 mol de isopropanol antes de la solubilización; masa seca anhidra
12	0,7 mol K ₂ CO ₃ , 0,2 mol de NaOH, 0,7 mol KHCO ₃ 0,5 mol KCl 12% Povidona K25	(ambiente)	46°C	agregado de 0,2 mol de agua antes de la solubilización; se formó inmediatamente un polvo seco granulado, se agregó KHCO ₃ luego de la solubilización, buena compresión

Ejemplo	Base(s) y excipiente(s) ^{a)}	Calenta- miento ^{b)}	Temp. del producto ^{c)}	Comentarios ^{d)}
15	0,4 mol de NaOH, 0,1 mol KOH, 0,5 mol Citrato de trisodio, 1,0 mol de glicina, 8% Povidona K25, 1% palmitato de sacarosa	(ambiente)	42°C	agregado de NaOH, KOH, Citrato de trisodio y glicina en 1,6 mol de agua, agregado de otros componentes, granulado, buena compresión

- a) Cantidad(s) de base(s) y excipiente(s) indicados en mol por mol de ibuprofeno y en % en peso basado en el peso de ibuprofeno, respectivamente; Cit = citrato.
- b) Temperatura a la cual se calentó el recipiente de mezclado; (ambiente) significa conversión sin calentamiento.
- c) Temperatura indica la temperatura máxima de la mezcla de reacción.
- d) Las cantidades molares se indican por mol del ibuprofeno.

Todos los granulados obtenidos mostraron una solubilización completa del ibuprofeno utilizado y excelente solubilidad en agua de la forma solubilizada obtenida. La velocidad de disolución se midió en un dispositivo de disolución, tipo 2, de acuerdo con la Farmacopea Europea ubicando 1 g del granulado en 900 ml de agua a 37°C a una velocidad de paleta de 100 rpm. El componente activo se disolvió en todos los casos dentro de los 60 segundos. En contraste con la forma ácida del ibuprofeno utilizado, todos los gránulos se humedecieron inmediatamente y se sumergieron en la parte inferior del recipiente de disolución. En especial, se observó una disolución rápida en los Ejemplos 3-5, 11, 12, donde la disolución se completó dentro de 10-30 segundos. En los Ejemplos 1, 7, 10-13, 14 los tiempos de disolución se encontraron en un rango de 25-60 segundos. El uso de una fracción relativamente elevada de base que contiene potasio, en general mejoró la solubilidad en agua del producto. Sin embargo, el alto contenido de potasio comúnmente produce granulados higroscópicos que pueden capturar más del 20% p/p de agua cuando se almacenan en un evaporador a 25°C y 75% de humedad relativa. Por otra parte, los granulados obtenidos exclusivamente o de manera predominante de las bases que contienen sodio, según se ilustró en los Ejemplos 1, 2, 7, 9, 13, 14, no cambiaron de manera significativa en esas condiciones. El uso de una pequeña fracción de base que contiene potasio o KCl altamente soluble en agua, según se ilustró en los Ejemplos 2, 5, 6, mejoró la velocidad de disolución, en comparación con el uso exclusivo de base que contiene sodio, mientras que la captación de agua en un evaporador a 25°C y 75% de humedad relativa fue de alrededor de 0-4% p/p.

A pesar de la higroscopicidad elevada de los granulados que poseen un contenido elevado de potasio, aquellos granulados se pudieron comprimir de manera sorprendente sin comprimir adicionalmente excipientes en comprimidos que poseen resistencia a la compresión por sobre 100 N. Los comprimidos

redondos biconvexos que poseen un diámetro de 10,5 mm que se obtuvieron de tales granulados tuvieron tiempos de desintegración determinados de acuerdo con la Farmacopea Europea, entre 1,5 y 3 minutos a pesar de su rigidez. Los granulados obtenidos con la base que contiene sodio o una combinación de base que contiene sodio y excipientes solubles en agua como glicina y KCl, permitieron obtener comprimidos con una resistencia a la compresión de alrededor de 75–110 N y tiempos de desintegración de alrededor de 5-7 minutos. El uso de alrededor de 0,2-0,3 mol de base que contiene potasio por mol de ibuprofeno mejoró las resistencias a la compresión a 80-100 N y los tiempos de desintegración a 3-4 minutos.

Los resultados anteriores ilustran que la presente invención activa la producción de granulados mejorados de ibuprofeno solubilizado y su procesamiento adicional para formas de dosificación mejoradas de una manera altamente económica. Además, los resultados ilustran que las propiedades se pueden modificar según lo deseado mediante la selección adecuada de materiales básicos, sus proporciones relativas y la adición de excipientes.

Ejemplo 16

a) Se mezclaron 6,18 kg (30 mol) de ibuprofeno, 2,25 (30 mol) de glicina y 1,2 kg (30 mol) de hidróxido de sodio molido en un recipiente de mezcla. En 20 minutos, la temperatura de la mezcla agitada vigorosamente incrementó a 68°C, mientras que la mezcla se transformó en una masa viscosa. Una muestra de 1 g de la masa se disolvió en 100 ml de agua a 37°C en 35 segundos, indicando de esa manera que la solubilización se había completado. En 5 minutos, se agregaron 540 g de agua a la masa tibia que se transformó en un granulado grueso en 10 minutos mientras que se agitaba lentamente. Después de 15 minutos adicionales a alrededor de 60°C, el granulado se tamizó a través de una pantalla que posee un tamaño de malla de 1,5 mm. La pérdida en el secado del

granulado obtenido (Granulado A) a 105°C durante 30 minutos fue de 11,2% p/p. La conservación de una muestra del granulado en un evaporador a 25°C y 75% de humedad relativa durante 2 meses produjo una captura de agua de solamente 0,3% p/p. Parte del granulado se secó en una estufa de secado a 60°C hasta que la pérdida en el secado (105°C, 30 minutos) fue de 6,3% p/p (Granulado B). El Granulado A y el Granulado B se mezclaron cada uno con 1,5% p/p de estearato de magnesio y se comprimieron en comprimidos biplanos circulares que poseen un peso de comprimido de 340 mg. ambos granulados se podrían comprimir en comprimidos sin dificultades.

b) se mezclaron 2,64 kg (10 mol) de ibuprofeno sódico dihidrato comercial (Shasun) con 750 g glicina. El contenido de agua de la mezcla fue de 10,9% p/p, medido como pérdida en el secado a 105°C durante 30 minutos. Parte de la mezcla se secó en una estufa de secado a 60°C hasta que la pérdida durante el secado fue de 6,1% p/p. La mezcla sin secar y parcialmente seca se mezclaron cada una con 1,5% p/p de estearato de magnesio para obtener las Mezclas C y D, respectivamente, que luego se compactaron en comprimidos biplanos circulares que poseen un diámetro de 10 mm y un peso de comprimido de 340 mg. La mezcla C se pudo compactar en comprimidos sólo con dificultades; algunos comprimidos mostraron cobertura. La compresión de la Mezcla D fue aún más difícil; fue casi imposible obtener comprimidos sin cobertura.

c) Como es evidente a partir de los datos resumidos en la Tabla 2, el Granulado A y B obtenidos de acuerdo con la presente invención activó la producción de comprimidos que son mucho más duras que aquellas obtenidas de mezclas físicas de manera convencional. Además, la mayor dureza no igualó las propiedades de desintegración pero se descubrió que la desintegración fue aún más rápida que aquella de los comprimidos producidos a partir de la Mezcla C y D. Como se hizo reaccionar ibuprofeno completamente en la granulación (según

lo confirmado mediante el análisis de disolución y también mediante la difracción de polvo de rayos X), las composiciones químicas de los granulados y las mezclas físicas deberían, teóricamente, ser idénticas. Las diferencias significativas observadas en el comportamiento y en las propiedades de los granulados y en los comprimidos producidos a partir de los mismos, en comparación con las mezclas físicas, parecen por consiguiente ser una consecuencia de las diferencias estructurales significativas de los granulados. La granulación del ibuprofeno y de base de acuerdo con la invención proporciona de, por consiguiente, una vía mucho más económica para producir granulados y comprimidos de disolución rápida y un producto diferente que poseen propiedades mejoradas, tal como el comportamiento de compresión mejorada, dureza de comprimidos, desintegración, disolución, etc.

Tabla 2

Composición del comprimido	Pérdida por secado [% p/p]	Dureza [N]	Tiempo de desintegración [min]
Granulado A	11,2	60-70	4,5-5,6
Granulado B	6,3	40-50	4,3-5,1
Mezcla C	10,9	30-40 ¹⁾	5,5-6,8
Mezcla D	6,1	10-20 ²⁾	5,0-6,1

1) cobertura parcial del comprimido

2) cobertura fuerte del comprimido

Ejemplo 17

Se mezclaron intensamente 206 kg (1000 mol) de ibuprofeno con 16 kg (400 mol) de hidróxido de sodio molido, 47,7 kg (450 mol) de carbonato de sodio, 13,8 kg (100 mol) de carbonato de potasio, 10 kg de Povidona K25 y 7 kg de monoestearato de sacarosa en un recipiente de mezcla. La temperatura de la mezcla incrementó a alrededor de 50°C, y se formó un granulado pegajoso

levemente granulado en 30 minutos. Una muestra de 1 g del granulado se disolvió en 100 ml de agua a 37°C en 25 segundos. El granulado solubilizado se transfirió a un granulador de lecho fluido y se asperjó con 100 l de agua a una temperatura de entrada de aire de alrededor de 30°C. El contenido de agua del granulado obtenido fue de 8,8% p/p, medido como pérdida durante el secado a 70°C en 30 minutos. El almacenamiento del granulado en un evaporador a 25°C y 75% de humedad relativa durante 3 meses produjo una captura de 2,8% (p/p) de agua.

El granulado obtenido en el granulador de lecho fluido se mezcló con 1,5% de estearato de magnesio y se compactó en comprimidos que poseen un diámetro de 10,5 mm y que poseen un componente activo en una cantidad que corresponde a 200 mg de ibuprofeno. La dureza de los comprimidos fue entre 60 N y 85 N, y el tiempo de desintegración en agua fue de 4,5 minutos.

Ejemplo 18

Se agitaron vigorosamente 280 g (7,0 mol) de hidróxido de sodio, 168 g (3,0 mol) de hidróxido de potasio y 750 g (10 mol) de glicina en un recipiente de mezcla. Se formó una dispersión en la generación débil de calor. Luego, se agregaron 2,06 kg (10 mol) de ibuprofeno en partes en 10 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción incrementó a alrededor de 45°C y se formó una masa plástica. Finalmente, el ibuprofeno se solubilizó completamente, debido a que la masa fue completamente soluble en agua. Una vez completada la solubilización, se agregaron 180 g (10 mol) de agua a la masa.

El producto granulado obtenido tuvo un contenido de agua teórico de 360 g correspondiente a 10,5% p/p, considerando el agua formada en la reacción de ibuprofeno con los hidróxidos. La pérdida durante el secado del producto a 105°C (60 minutos) fue del 8,8% p/p inmediatamente después de la preparación; después del almacenamiento en un recipiente fuertemente cerrado, la pérdida durante el secado disminuyó a 5,8% p/p después de un día y a 4,7% p/p después

de dos días. El almacenamiento adicional del producto, obtenido de esa manera, en un evaporador a 25°C y a 75% de humedad relativa hasta que el peso se mantuvo constante (7 días) produjo una captura del 0,8% p/p de agua. Por consiguiente, este producto poseía un contenido de agua de solamente 5,5% p/p, medido como pérdida durante el secado a 105°C durante 60 minutos. Este resultado fue el más sorprendente debido a que el contenido de sal de potasio altamente higroscópico comúnmente absorbe varios porcentajes de agua en las condiciones anteriores del evaporador.

En la tecnología farmacéutica, es de particular interés el contenido de agua unida indirectamente que influye sobre la compresibilidad y fluidez. Por lo tanto, la pérdida en el secado se determina comúnmente a temperaturas de 70-80°C en vez de a 105°C. De manera sorprendente, el granulado obtenido tuvo una pérdida por secado a 70°C de solamente el 2,4% p/p, que además ilustra las propiedades novedosas y ventajosas de este producto e indica que la mezcla granular formada fue capaz de unirse fuertemente al agua cristalina. Esta especial unión del agua confirmó que el nuevo ibuprofeno solubilizado no es comparable con una mezcla física simple de ibuprofeno sódico dihidrato, ibuprofeno potásico y glicina.

Ejemplo 19

Se mezclaron 200 kg (970 mol) de ibuprofeno y 140 (1013 mol) kg de carbonato de potasio y 15 kg de Povidona K25 y se vertieron continuamente en el embudo de un compactador de rodillos (Bepex roller). A través de la acción de presión y generación de calor durante la compactación, se formó una masa que se podía seleccionar a través de un tamiz de 2,5 mm y soluble en agua. El producto tamizado se comprimió en forma de comprimidos en un ambiente de producción climatizado (20-25°C, 20% de humedad relativa). Los comprimidos tuvieron un peso de comprimido de 710 mg y un contenido de componente activo correspondiente a 400 mg de ibuprofeno. La dureza de los comprimidos de forma

alargada rectangular fue de 80 N, el tiempo de desintegración en agua a 37°C alrededor de 1,5 min.

Ejemplo 20

Se introdujeron 412 kg de ibuprofeno (1997 mol), 84,8 kg de carbonato de sodio (800 mol), 82,8 kg carbonato de potasio (599 mol), 40 kg de Povidona K25, 9 kg de dióxido de silicio, 7 kg de monoestearato de sacarosa y 16 kg de hidróxido de sodio de base (400 mol) en un recipiente de mezcla y se mezclaron vigorosamente. En 120 minutos, la temperatura aumentó a 49°C, y el polvo se aglomeró en un granulado. Se disolvió una muestra de 1 g del granulado en 100 ml de agua a 37°C en 30 segundos. La termo-solubilización se produjo sin el agregado de agua.

El granulado muy fino se transfirió a un granulador de lecho fluido y se asperjó con 200 kg de una solución acuosa al 9% p/p de glicina para unir las fracciones de polvo; la temperatura del aire de entrada fue de 35°C. El granulado obtenido fue casi sin polvo y tuvo un contenido de agua del 6% p/p (medido como pérdida durante el secado a 70°C en 30 minutos). Posteriormente, el granulado se mezcló con 25 kg de celulosa microcristalina y 7 kg de estearato de magnesio durante 15 minutos y la mezcla se compactó en comprimidos biconvexos que poseían un peso de comprimido de alrededor de 720 mg y un contenido de componente activo equivalente a 400 mg de ibuprofeno. La dureza de los comprimidos fue de 90-100 N y el tiempo de desintegración en agua, medido de acuerdo con la Farmacopea Europea, fue de 6,5-8,5 minutos.

Ejemplo 21

a) Se dispersó 1 mol de hidróxido de sodio (40 g) en 2,1 mol de agua (37.8 g). Se agregaron 1.33 mol de glicina a la mezcla. Se formó una solución casi clara en 3 minutos a la cual se agregó 1 mol de ibuprofeno (206 g) por partes mientras se revolvía. La mezcla se transformó en polvo seco en 3 minutos; la temperatura

de la reacción no se elevó por sobre 28°C. El polvo obtenido no necesita secarse sino que se puede usar directamente en la fabricación de formas de dosificación adecuadas.

Considerando que se forma un 1 mol de agua en la reacción, el contenido teórico de agua del polvo debería llegar al 14,6% p/p. Sin embargo, el secado del polvo obtenido inmediatamente después de la preparación a 105°C hasta que el peso se mantuvo constante produjo una pérdida de peso de solamente 12,45% p/p. El almacenamiento del polvo en un evaporador a 25°C y 75% de humedad relativa inmediatamente después de la preparación ocasionó una pérdida de peso de 2,7% p/p en 24 horas; en lo sucesivo, el peso se mantuvo constante. El almacenamiento del polvo obtenido inicialmente en un recipiente cerrado herméticamente durante 7 días y el posterior secado a 105°C dio una pérdida de peso de solamente el 9,6% p/p, mostrando que 2,85% adicionales, en total 5% de agua, se unieron fuertemente en el granulado. En contraste a esto, el dihidrato de ibuprofeno sódico obtenido de manera convencional de una solución acuosa pierde completamente su agua cristalina (13,6% p/p) a 105°C en 8 minutos.

Ejemplo 22

En el primer segmento de barril de la extrusora de tornillos gemelos se dosifican gravimétricamente 39,1 kg por hora de una mezcla que consiste en 38,1 kg de NaOH y 1,0 kg de dióxido de silicio y una mezcla en polvo de 60,0 kg de glicina, 29,76 kg de cloruro de potasio, 20,0 kg de Povidona K25 y 5,0 kg de lauril sulfato de sodio. En el segundo segmento del barril se dosifican 19,5 kg de una solución que consiste en 17,5 kg de agua y 2 kg de KOH/hora con una bomba de engranajes. En el tercer segmento se dosifican gravimétricamente 200 kg de ibuprofeno/hora y el 4^{to} y 5^{to} segmentos del barril se mantienen a 80°C. En los segmentos 6^{to} a 9no del barril, la masa se enfría hasta 40°C. La masa totalmente solubilizada se descarga en forma de una sogá con un diámetro de alrededor de

8mm. El material se encuentra en un estado sólido, cristalino y se tritura inmediatamente a través de tamices con una medida de malla de 5,0 mm y 2,0 mm. Los gránulos densos poseen un tamaño de partícula entre 0,1-2,0 mm.

Se combinan 373,4 kg de este granulado con 40 kg de hidrógeno carbonato de potasio y 0,5 kg de ácido esteárico durante 15 minutos. La mezcla final se compacta en comprimidos biconvexos con un diámetro de 10,5 mm y un peso del comprimido de 413,5 mg que contiene 200 mg de ibuprofeno. Los comprimidos poseen una superficie perfectamente lisa, una estabilidad mecánica elevada y una dureza promedio de 90,5 N. El tiempo de desintegración a 37°C en agua es de 4,5-5,5 minutos.

Ejemplo 23

En el primer segmento de un barril de extrusora de tornillos gemelos se dosifican separadamente, por hora, una mezcla de 3,91 kg de hidróxido de sodio, que contiene 2,5% de dióxido de silicio y en un segundo alimentador gravimétrico, una mezcla de 8,0 kg de glicina, 4,96 kg de cloruro de potasio, 2,5 kg de Povidona K25 y 0,3 kg de lauril sulfato de sodio/hora. En el 2^{do} segmento del barril se dosifica, mediante una bomba de engranajes, una solución de 1,74 kg de agua y 0,49 kg de carbonato de potasio en 1 hora. La temperatura en la 3^{ra} sección es de 60°C. En el 4^{to} segmento, se dosifica, por hora, 20 kg de ibuprofeno. La temperatura en el 4^{to} y 5^{to} segmentos del barril es de 80°C. En los siguientes 3 segmentos, la temperatura disminuye a 60°C y la matriz acanalada se mantiene a 85°C. Se descarga una suspensión blanca a través del troquel en forma de cinta con una dimensión de 5cm/1mm. La cinta solidifica sobre una cinta transportadora en 5 segundos mediante aire de enfriamiento de 25°C y, después de 10 segundos se puede moler a un granulado con una distribución del tamaño de partícula de 0,1-2,0 mm. El granulado se transfirió a un granulador de lecho fluido y se asperjaron 100 kg de granulado con 20,5 kg de una solución acuosa 5% p/p de

povidona K90. La temperatura del aire de entrada fue de 40°C. El granulado obtenido casi no tenía polvo y tuvo un contenido de agua de 8,8 p/p (pérdida en el secado a 105°C en 30 minutos). Posteriormente, se mezclaron 100 kg de granulado con 1,0 kg de ácido esteárico. La mezcla final se compactó en comprimidos biconvexos que poseen una dureza de 80–10 N y un tiempo de desintegración en agua, medido de acuerdo con la Farmacopea Europea, de 4,0 – 4,8 minutos. Los centros de los comprimidos se recubrieron exactamente de acuerdo con el ejemplo 25. Perfil de disolución, ver Figura 14, 15.

Ejemplo 24

Para mostrar las ventajas de la nueva tecnología de extrusora continua/granulación, se dosificaron exactamente 4 kg de NaOH = 100 mol por hora en el primer segmento del barril, en el segundo segmento, 18 kg de agua = 100 moles por hora y en el cuarto segmento 20,6 kg de ibuprofeno = 100 moles por hora. El cuarto y quinto segmento se regulan a 75°C. El calentamiento prácticamente no es necesario debido a la reacción exotérmica entre el ibuprofeno y el NaOH. En el sexto a octavo segmentos del barril, la masa se enfría a alrededor de 40°C. En el área del noveno y décimo segmentos del barril, los husillos de mezcla especiales granularon y densificaron el dihidrato sódico de ibuprofeno formado. El material solubilizado descargado se enfrió adicionalmente durante alrededor de 15 segundos sobre una cinta de distribución tamizada a 1,75 mm de tamaño de malla. El contenido de agua del granulado, determinado por el método Karl-Fischer, es de 13,5% (teóricamente 13,6%). La densidad real es de 1,18 g/cm³. El granulado de acuerdo con la presente invención cumple con todas las especificaciones analíticas para el ibuprofeno sódico·2H₂O. El nuevo material es mejor que el ibuprofeno sódico·2H₂O obtenible comercialmente, producido mediante la neutralización en agua con posterior secado. El nuevo ibuprofeno sódico dihidrato densificado extrudado es altamente floable y más compresible.

Se puede compactar en comprimidos biconvexos circulares de 10,5 mm con una dureza de 25–35 N. Las propiedades de adhesión a las herramientas de compresión y la tendencia al recubrimiento se reducen. Tales resultados no se pueden alcanzar con el dihidrato sódico de ibuprofeno producido de manera clásica mediante la neutralización con NaOH o NaHCO₃/Na₂CO₃.

El termograma de DSC y el patrón de difracción de rayos X son prácticamente idénticos con una muestra de referencia obtenida comercialmente de ibuprofeno sódico dihidrato (ver las Figuras 2, 8, 11).

Ejemplo 25

En un recipiente de recubrimiento rotatorio, se calentaron 413,5 kg de los comprimidos biconvexos circulares obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 22 y que poseen un peso de comprimido de 413,5 mg (que contiene la cantidad equivalente de 200 mg de Ibuprofeno) hasta 45°C y luego se recubrieron con 75 kg de dispersión del recubrimiento acuoso 1, que contiene:

Opadry II85F Clear®	13,5 kg
(Colorcon Limited, Dartford Kent DA26QD, England)	
Óxido de Hierro rojo	0,6 kg
Dióxido de Titanio	0,9 kg
Agua	<u>60 kg</u>
	75 kg

con parámetros de recubrimiento de:

temperatura del aire de entrada:	70°C
temperatura del producto	35-45°C

después de alrededor de 2,5 hrs. de tiempo de recubrimiento, los comprimidos recubiertos con película se secaron durante 20 minutos en las mismas condiciones de aire. Los tiempos de desintegración de los comprimidos

recubiertos con película, medidos de acuerdo con la Farmacopea Europea, en agua a 37°C son:

comprimidos recubiertos con película : 5,5-6,5 min

Tomando por vía oral los comprimidos recubiertos con película, el sabor típico del ibuprofeno aparece después de 5-10 segundos.

Dispersión del recubrimiento 2:

Eudragit E PO	0,8 kg
(Degussa, Röhm GmbH D-64275 Darmstadt)	
dodecil sulfato de sodio	0,08 kg
Ácido esteárico	0,12 kg
Sodio de sacarina	0,08 kg
Talco	0,4 kg
Óxido de hierro rojo	0,06 kg
Agua	<u>14,0 kg</u>
	15,5 kg

Los comprimidos recubiertos con película se asperjan en las mismas condiciones con la dispersión de recubrimiento 2, en 1 hora.

El tiempo de desintegración de los comprimidos recubiertos con película con la dispersión de recubrimiento 1 y 2 casi nunca cambia. Los comprimidos se desintegran en agua a 37°C en 6,0-7,0 minutos.

El tiempo para la aparición del sabor típico del ibuprofeno en la boca se extiende esencialmente a alrededor de 40-50 segundos. El edulcorante se puede encontrar en la dispersión de recubrimiento 1 y/o en la dispersión de recubrimiento 2. Es posible proporcionar sabor adicionalmente a la dispersión de recubrimiento 2. Perfil de disolución, ver las Figuras 14, 15.

En lugar de la dispersión de recubrimiento 1, se podrían emplear otras dispersiones de recubrimiento típicas conocidas con polímeros como metil hidroxipropil celulosa, hidroxipropil celulosa, xantano, etc.

Ejemplo 26

Se rellena un granulador, equipado con una camisa (para calentar y enfriar), un rotor y una cuchilla, con 200 kg de ibuprofeno, 150 kg de carbonato de potasio, 5 kg de carbonato de sodio y 16,0 kg de Povidona K 25. Después de mezclar durante 10 minutos, la mezcla en polvo se calentó hasta una temperatura del producto de 38°C. Agitando suavemente, se agregaron 3 kg de agua (0.8%). Después de agitar 60 minutos, se finalizó la termosolubilización y 1 g de gránulos se disolvió fácilmente en 10 segundos en 100 ml de agua a 37°C.

Los gránulos se tamizaron a través de 1,25 mm y luego se comprimieron con un sistema externo de lubricación (estearato de magnesio fluido) para los núcleos de comprimidos biconvexos con un diámetro de 10,5 mm y un peso de comprimido de 371 mg.

En condiciones ambiente de 20°C/25% de humedad rel., los comprimidos se pueden comprimir fácilmente para una dureza de 120-150 N. El tiempo de desintegración en agua es de 40-65 segundos. Los núcleos de los comprimidos se encuentran recubiertos de acuerdo con el ejemplo 25 con suspensión de recubrimiento 1 y 2 para un peso del comprimido de recubrimiento de película de 383 mg (que contienen 200 mg de ibuprofeno). El tiempo de desintegración en agua a 37°C es de 2,5 minutos. El perfil de disolución de este comprimido de recubrimiento con película en HCl 0,1 M y buffer de USP a pH 7,2 se muestra en las Figs. 14, 15.

Ejemplo 27

La liberación de ibuprofeno de los comprimidos recubiertos con película obtenidos en los Ejemplos 23, 25, 26 se analizó mediante el método de paleta descrito en la Farmacopea Europea actual en los siguientes dos medios:

- 1000ml de ácido clorhídrico 0,1 M (jugo gástrico artificial, pH 1,2)
- 1000ml de buffer de USP (pH 7,2), producido a partir de 50 ml de solución acuosa de KH_2PO_4 0,2 M y 34,7ml de solución acuosa de NaOH 0,2 M y completado con agua a 1000ml.

En la Fig. 14 se presentan los perfiles de disolución, que se midieron mediante el método de paleta en HCl 0,1 M a 150 rpm, 37°C. Las muestras (ejemplo 23, 25, 26) se compararon con una cápsula de gel blando de ibuprofeno, que contiene ibuprofeno ya disuelto (Spalt Liqua).

En la Fig. 15 se presentan las mismas muestras, medidas con el mismo equipo en el fluido intestinal artificial (búfer de USP, pH 7,2, 50 rpm, 37°C, método de paletas).

El ibuprofeno es un ácido orgánico con una solubilidad fuertemente dependiente del pH. En el rango del pH 1-5, la solubilidad se encuentra significativamente por debajo de 0,1g/l. Entre pH 6 y 7, la solubilidad se incrementa fuertemente como una consecuencia de la formación de sal. Si se mide la liberación in vitro a pH 7,2 (solubilidad alrededor de 20 g/l), no es sorprendente que todas las muestras muestren alrededor del 100% de liberación de ibuprofeno después de 20 minutos.

En general, es para destacar que la totalidad de los tres comprimidos recubiertos con película de acuerdo con la presente invención liberan ibuprofeno más rápido que la cápsula de gel blando.

La comparación entre la muestra 23 y 25 revela que la adición de KHCO_3 a la mezcla final acelera la disolución. El comprimido recubierto con la nueva

película, ejemplo 26, que contiene ibuprofeno solubilizado mediante la reacción con K_2CO_3 libera ibuprofeno de manera inmejorablemente rápida.

La ventaja de los comprimidos recubiertos con película 23, 25, 26 de acuerdo con la presente invención con respecto a la cápsula de gel blando de ibuprofeno se revelan especialmente en pruebas de disolución a un pH de 1,2. Los comprimidos novedosos tienden, en estas condiciones, a la formación de soluciones altamente sobresaturadas. La caída en las curvas después de 7 minutos es una consecuencia de la cristalización gradual del ibuprofeno. Se asume que el grado de súper saturación desempeña un rol importante en condiciones in vivo y es una condición importante para la absorción rápida y para el inicio rápido de la acción analgésica.

Ejemplo 28

En el 1er segmento de un barril de extrusora, se dosificó una mezcla de 15 kg de carbonato de potasio, 0,5 kg de carbonato de sodio y 1,6 kg de Povidona K25 por hora. En el 3er segmento, se dosificaron 20 kg de ibuprofeno por hora. El segmento tres y cuatro se calentaron hasta 75°C, en el segmento, la masa es de 6-9 enfriada a 40°C. Se descargó una masa plástica que se puede cribar en segundos a través de un tamiz con un tamaño de malla de 2,0mm. Sin ninguna adición de agua, se formó un ibuprofeno granulado altamente soluble en agua.

El granulado tamizado se mezcló con 1% de estearato de magnesio y se rellenaron 375 mg de la mezcla (que contiene 200 mg de ibuprofeno) en cápsulas de HPMC, tamaño 1. Después de la desintegración de la cápsula en el agua de 37°C, el granulado se disuelve en 30 segundos.

Ejemplo 29

Se mezclan 371 mg de granulado solubilizado de acuerdo con el ejemplo 28 con 50 mg de hidrógeno carbonato de sodio, 3 mg de Aspartamo, 10 mg de sabor a pomelo y 3 mg de estearato de magnesio. Se llena un envase de cierre

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un proceso para producir un ibuprofeno solubilizado, con preferencia en forma de granulado, el proceso que comprende los pasos de: proporcionar una mezcla que comprende ibuprofeno sólido y una primera base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de potasio y fosfatos tribásicos de sodio y de potasio y mezclas de los anteriores, y hacer reaccionar el ibuprofeno y la primera base esencialmente en estado anhidro.
2. El proceso de la reivindicación 1, en el cual la mezcla comprende desde 0,5 hasta 1,2 mol por mol de ibuprofeno de la primera base.
3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, en el cual la mezcla comprende por lo menos 0,8 mol, con preferencia 0,8 hasta 1,5 mol de uno o más compuestos básicos por mol de ibuprofeno.
4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la mezcla en forma adicional comprende agua en una proporción que no excede la proporción requerida para formar hidratos sólidos en más de 1 mol por mol de ibuprofeno.
5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la mezcla comprende menos de 2,5 moles de agua por mol de ibuprofeno, con preferencia 0,1 hasta 2, con mayor preferencia 0,1 hasta 1,2 mol de agua por mol de ibuprofeno.
6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la primera base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio,

carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de potasio y mezclas de los anteriores.

7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la mezcla comprende dos o más compuestos básicos.

8. El proceso de la reivindicación 7, en el cual la primera base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio y glicinato de potasio y en el cual la mezcla comprende una segunda base que se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de potasio, carbonato de sodio y fosfatos tribásicos de sodio y de potasio.

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la mezcla comprende por lo menos una base que tiene un pH de 7,5 hasta 10 como solución o dispersión acuosa 0,1 M.

10. El proceso de la reivindicación 9, en el cual la base se selecciona del grupo que consiste en citrato trisódico, citrato tripotásico, arginina y lisina.

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el cual la mezcla comprende por lo menos una base que contiene sodio y por lo menos una base que contiene potasio.

12. El proceso de la reivindicación 11, en el cual la(s) base(s) que contiene(n) sodio y la(s) base(s) que contiene(n) potasio están presentes en una relación molar de 1:20 a 20:1, con preferencia 1:9 a 9:1.

13. El proceso de la reivindicación 11 o 12, en el cual las bases que contienen sodio y bases que contienen potasio se seleccionan de bases que contienen hidróxido y bases que contienen carbonato.

14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el cual la mezcla comprende hidróxido de sodio en combinación con hidróxido de potasio o carbonato de potasio.

15. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la

mezcla comprende por lo menos 0,5 mol, con preferencia por lo menos 0,9 mol de hidróxido de sodio por mol de ibuprofeno.

16. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el cual la mezcla comprende carbonato de potasio en combinación con carbonato de sodio o hidróxido de sodio.

17. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el cual la mezcla comprende por lo menos 0,75 mol, con preferencia por lo menos 0,85 mol de carbonato de potasio por mol de ibuprofeno.

18. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 17, en el cual la mezcla en forma adicional comprende uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

19. El proceso de la reivindicación 18, en el cual el uno o más excipientes se seleccionan del grupo que consiste en rellenos, aglutinantes, desintegradores, deslizantes y agentes anti-precipitación.

20. El proceso de la reivindicación 18 o 19, en el cual la mezcla comprende uno o más excipientes neutros y solubles en agua que exhiben un pH en agua de aproximadamente 7 y una solubilidad en agua a 37°C de por lo menos 5% (p/p), con preferencia por lo menos 10% (p/p), con mayor preferencia por lo menos 15% (p/p).

21. El proceso de la reivindicación 19, en el cual la mezcla comprende hasta 20 moles, con preferencia 0,25 hasta 4 moles, con mayor preferencia 0,5 hasta 1,5 moles del uno o más excipientes neutros y solubles en agua por mol de ibuprofeno.

22. El proceso de la reivindicación 20 o 21, en el cual el uno o más excipientes neutros y solubles en agua se seleccionan del grupo que consiste en cloruro de potasio, manitol, compuestos poliméricos, polivinilpirrolidonas no entrecruzadas, derivados de celulosa, celulosa microcristalina, tensioactivos, laurilsulfato de

sodio, palmitato de sacarosa, glicina y mezclas de los anteriores.

23. El proceso de la reivindicación 22, en el cual la mezcla comprende glicinato de sodio o glicinato de potasio.

24. El proceso de la reivindicación 23, en el cual el glicinato de sodio o glicinato de potasio se prepara in-situ haciendo reaccionar glicina con base.

25. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el cual la mezcla comprende 1 hasta 15%, con preferencia 1 hasta 9%, con mayor preferencia 4 hasta 7% en peso, de compuestos poliméricos, en base al peso total de la mezcla.

26. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el cual la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 95°C, con preferencia 20 a 85°C, con mayor preferencia 20 a 65°C.

27. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 26, en el cual el agua se agrega luego de hacer reaccionar el ibuprofeno con el uno o más compuestos básicos comprendidos en dicha mezcla.

28. Un proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en el cual la mencionada mezcla se pulveriza luego de la reacción para obtener un granulado.

29. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el cual la reacción se lleva a cabo en un recipiente de mezclado.

30. El proceso de la reivindicación 29, en el cual dicho recipiente de mezclado comprende medios para enfriar y/o calentar la mezcla en dicho recipiente.

31. El proceso de la reivindicación 30 o 31, en el cual dicho recipiente de mezclado es una extrusora.

32. El proceso de la reivindicación 31, en el cual la primera base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, carbonato de sodio, glicinato de sodio, fosfatos tribásicos de sodio y mezclas de los anteriores.

33. El proceso de la reivindicación 31 o 32, en el cual la primera base comprende hidróxido de sodio.
34. El proceso de la reivindicación 32 o 33, en el cual la mezcla comprende 0,9 a 1,2 moles de la primera base por mol del ibuprofeno.
35. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 34, en el cual la mezcla comprende hidróxido de sodio o una mezcla de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.
36. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en el cual la mezcla en forma adicional comprende glicina.
37. El proceso de la reivindicación 36, en el cual la mezcla comprende 0,2 a 1,5 moles, con preferencia 0,7 a 1,3 moles, con mayor preferencia 0,4 hasta 1,0 mol de glicina por mol de ibuprofeno.
38. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 36, en el cual la mezcla en forma adicional comprende 0 a 9% en peso, con preferencia 1 hasta 9% en peso de polivinilpirrolidona.
39. El proceso de la reivindicación 1, en el cual por 1 mol de ibuprofeno se lleva a cabo una reacción a una temperatura de 20 a 85°C con aproximadamente 0,95 mol de hidróxido de sodio y aproximadamente 0,05 mol de cualquiera de hidróxido de potasio o carbonato de potasio; aproximadamente 0,5 mol de glicina; aproximadamente 0,3 mol de cloruro de potasio; y aproximadamente 10% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no entrecruzada; aproximadamente 2% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de palmitato de sacarosa y en forma opcional hasta 1,2 moles, con preferencia aproximadamente 0,8 mol de agua.
40. El proceso de la reivindicación 1, en el cual por 1 mol de ibuprofeno se lleva a cabo una reacción a una temperatura de 20 a 85°C con aproximadamente 0,95 mol de hidróxido de sodio y aproximadamente 0,05 mol de cualquiera de

hidróxido de potasio o carbonato de potasio; aproximadamente 0,7 mol de glicina; aproximadamente 0,5 mol de cloruro de potasio; y aproximadamente 6% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no entrecruzada; aproximadamente 2% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de laurilsulfato de sodio y en forma opcional hasta 1,2 moles, con preferencia aproximadamente 0,8 mol de agua.

41. El proceso de la reivindicación 1, en el cual la primera base se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio y carbonato de potasio y mezclas de los anteriores.

42. El proceso de la reivindicación 39, en el cual la mezcla comprende 0,8 hasta 1,2 moles de carbonato de potasio y 0 a 0,4 mol de carbonato de sodio por mol de ibuprofeno.

43. El proceso de la reivindicación 41 o 42, en el cual la reacción se realiza esencialmente en ausencia de agua.

44. El proceso de la reivindicación 43, en el cual la mezcla en forma adicional comprende un líquido no acuoso seleccionado del grupo que consiste en alcoholes alifáticos C₁-C₄, acetona y mezclas de los anteriores.

45. El proceso de la reivindicación 44, en el cual el alcohol es isopropanol.

46. El proceso de la reivindicación 44 o 45, en el cual la mezcla comprende menos de 0,5 mol de un líquido no acuoso por mol de ibuprofeno.

47. El proceso de la reivindicación 41 o 42, en el cual la mezcla de reacción comprende 0,1 hasta 0,3 mol de agua por mol del ibuprofeno.

48. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 41 a 47, en el cual la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 40 a 60°C, con preferencia 50 a 60°C.

49. El proceso de la reivindicación 41, en el cual por cada mol de ibuprofeno se lleva a cabo una reacción a una temperatura de 20 a 65°C con aproximadamente

0,9 mol de carbonato de potasio y aproximadamente 0,1 mol de cualquiera de carbonato de sodio o hidróxido de sodio; aproximadamente 10% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no entrecruzada; aproximadamente 2% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de laurilsulfato de sodio y hasta 0,3 mol máximo de, con preferencia sin nada de, agua.

50. El proceso de la reivindicación 41, en el cual por 1 mol del ibuprofeno se lleva a cabo una reacción a una temperatura de 20 a 65°C con aproximadamente 0,9 mol de carbonato de potasio y aproximadamente 0,1 mol de cualquiera de carbonato de sodio o hidróxido de sodio; aproximadamente 5% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no entrecruzada; aproximadamente 2% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de palmitato de sacarosa y hasta 0,3 mol máximo de, con preferencia sin nada de, agua.

51. Ibuprofeno solubilizado, que se obtiene de acuerdo con el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, que se encuentra con preferencia en forma de granulado.

52. El ibuprofeno solubilizado de la reivindicación 51, como el que se obtiene cuando 1 mol del ibuprofeno se hace reaccionar a una temperatura de 20 a 85°C en mezcla con aproximadamente 0,95 mol de hidróxido de sodio y aproximadamente 0,05 mol de cualquiera de hidróxido de potasio o carbonato de potasio; aproximadamente 0,5 mol de glicina; aproximadamente 0,3 mol de cloruro de potasio; y aproximadamente 10% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no entrecruzada; aproximadamente 2% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de palmitato de sacarosa y en forma opcional hasta 1,2 moles, con preferencia aproximadamente 0,8 mol, de agua.

53. El ibuprofeno solubilizado de la reivindicación 51, como el que se puede

obtener cuando 1 mol de ibuprofeno se hace reaccionar a una temperatura de 20 a 85°C en mezcla con aproximadamente 0,95 mol de hidróxido de sodio y aproximadamente 0,05 mol de cualquiera de hidróxido de potasio o carbonato de potasio; aproximadamente 0,7 mol de glicina; aproximadamente 0,5 mol de cloruro de potasio; y aproximadamente 6% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no entrecruzada; aproximadamente 2% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de laurilsulfato de sodio y en forma opcional hasta 1,2 moles, con preferencia aproximadamente 0,8 mol, de agua.

54. El ibuprofeno solubilizado de la reivindicación 51, como el que se puede obtener cuando 1 mol de ibuprofeno se hace reaccionar a una temperatura de 20 a 65°C en mezcla con aproximadamente 0,9 mol de carbonato de potasio y aproximadamente 0,1 mol de cualquiera de carbonato de sodio o hidróxido de sodio; aproximadamente 10% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no entrecruzada; aproximadamente 2% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de laurilsulfato de sodio y hasta 0,3 mol máximo de, con preferencia sin nada de, agua.

55. El ibuprofeno solubilizado de la reivindicación 51, como el que se puede obtener cuando 1 mol del ibuprofeno se hace reaccionar a una temperatura de 20 a 65°C en mezcla con aproximadamente 0,9 mol de carbonato de potasio y aproximadamente 0,1 mol de cualquiera de carbonato de sodio o hidróxido de sodio; aproximadamente 5% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de una polivinilpirrolidona no entrecruzada; aproximadamente 2% en peso, con referencia a un mol de ibuprofeno, de palmitato de sacarosa y hasta 0,3 mol máximo de, con preferencia sin nada de, agua.

56. Ibuprofeno solubilizado, caracterizado por los siguientes picos en el patrón de difracción por rayos X de polvo a 2 theta: 14,6, 21,8 y 25,3°.

57. El ibuprofeno solubilizado de la reivindicación 56, que tiene esencialmente

el patrón de difracción por rayos X de polvo de la Fig. 9.

58. Ibuprofeno solubilizado, caracterizado por los siguientes picos en el espectro IR: aproximadamente 1597 cm^{-1} y aproximadamente 1336 cm^{-1} .

59. El ibuprofeno solubilizado de la reivindicación 58, que tiene esencialmente el espectro IR de la Fig. 12.

60. El ibuprofeno solubilizado de cualquiera de las reivindicaciones 56 a 59, que comprende glicina.

61. Una composición farmacéutica que comprende el ibuprofeno solubilizado de cualquiera de las reivindicaciones 51 a 60.

62. La composición farmacéutica de la reivindicación 61, que comprende en forma adicional un compuesto básico seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno carbonato de sodio y/o potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfatos tribásicos de sodio y de potasio y mezclas de los anteriores.

63. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 60 a 62, que además comprende uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

64. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 60 a 63, que tiene la forma de un comprimido, comprimido recubierto con película, comprimido recubierto con azúcar, saché o cápsula.

p. p. de: LOSAN PHARMA GMBH

RESUMEN

Un proceso para producir un ibuprofeno solubilizado, con preferencia en forma de granulado, el proceso que comprende los pasos de: proporcionar una mezcla que comprende ibuprofeno sólido y una primera base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de potasio y fosfatos tribásicos de sodio y de potasio y mezclas de los anteriores, y hacer reaccionar el ibuprofeno y la primera base esencialmente en estado anhidro. El granulado obtenido y las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que pueden producirse a partir de éste se distinguen por su elevada solubilidad y rápida desintegración y disolución en medio acuoso, por sus buenas propiedades de flujo y la compresibilidad, logrando rápidamente el comienzo del efecto analgésico.

Fig. 14/15

Ibuprofeno 200 mg, Comprimidos Recubiertos
en HCl 0,1 M; Paleta; 150 rpm; 37°C

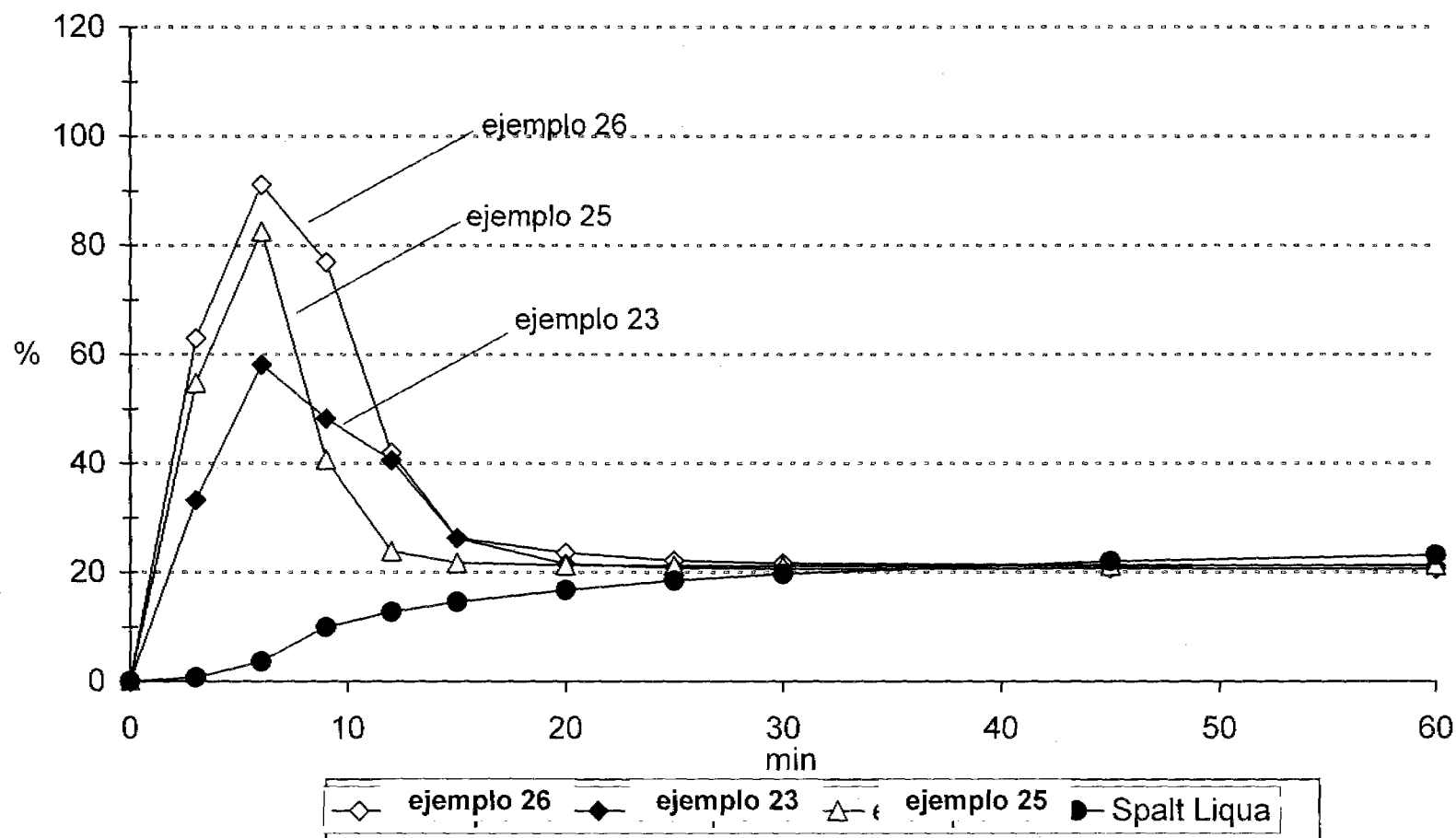
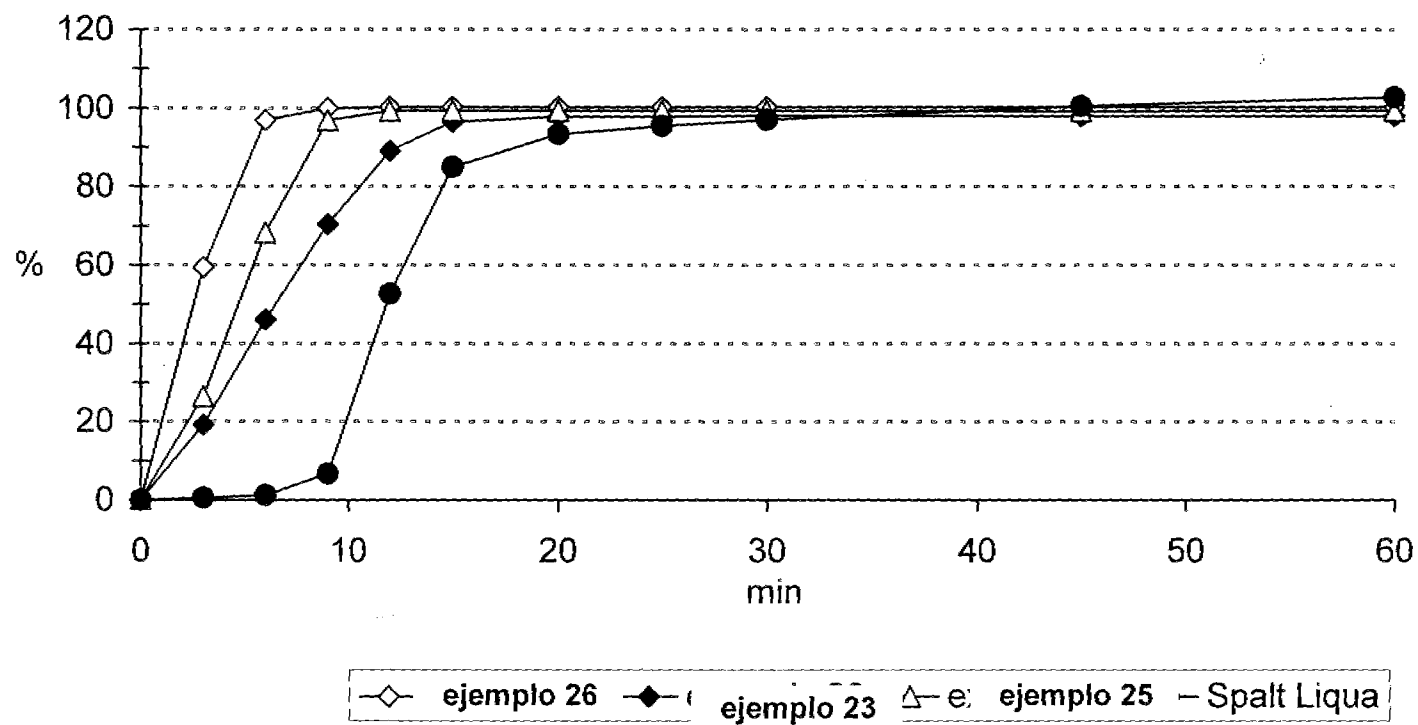


Fig. 15/15

5 Ibuprofeno 200 mg, Comprimidos Recubiertos
en buffer USP pH 7,2; Paleta; 50 rpm; 37°C



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. **PCT/EP2006/060973**

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/50 A61K31/19

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, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/27368 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM; ZUCCARELLI, JEAN-MARC; CHAUVEAU, CHARLES, AN) 18 May 2000 (2000-05-18) claims 1-9; example 3	1-64
X	WO 97/30698 A (LOSAN PHARMA GMBH [DE]; GRUBER PETER [CH]) 28 August 1997 (1997-08-28) the whole document claims 1-19	1-64
X	EP 0 418 043 A (NICHOLAS KIWI PTY. LTD; ROCHE CONSUMER HEALTH LTD) 20 March 1991 (1991-03-20) the whole document	1-64

-/-

☒ 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2007

Date of mailing of the international search report

07/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Felder, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/060973

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0027368	A	18-05-2000	AT 265206 T 15-05-2004
			AU 765765 B2 25-09-2003
			AU 1050800 A 29-05-2000
			BR 9915111 A 27-11-2001
			CA 2349503 A1 18-05-2000
			CN 1328450 A 26-12-2001
			CZ 20011434 A3 12-09-2001
			DE 69916876 D1 03-06-2004
			DE 69916876 T2 31-03-2005
			DK 1126829 T3 09-08-2004
			EA 2897 B1 31-10-2002
			EP 1126829 A1 29-08-2001
			ES 2219073 T3 16-11-2004
			FR 2785539 A1 12-05-2000
			HK 1039890 A1 07-01-2005
			HU 0104394 A2 28-03-2002
			JP 2002529399 T 10-09-2002
			MX PA01004517 A 09-06-2003
			NZ 511479 A 28-02-2003
			PL 347549 A1 08-04-2002
			PT 1126829 T 31-08-2004
			SK 5662001 A3 06-11-2001
			TR 200101230 T2 22-10-2001
			US 6951657 B1 04-10-2005
			ZA 200103630 A 06-05-2002
WO 9730698	A	28-08-1997	AU 1792597 A 10-09-1997
			DE 19606151 A1 21-08-1997
			EP 0877606 A1 18-11-1998
			US 6171617 B1 09-01-2001
			ZA 9701417 A 28-07-1998
EP 0418043	A	20-03-1991	AT 117895 T 15-02-1995
			AU 638484 B2 01-07-1993
			AU 6243190 A 21-03-1991
			CA 2025162 A1 14-03-1991
			DE 69016541 D1 16-03-1995
			DE 69016541 T2 01-06-1995
			DK 418043 T3 15-05-1995
			ES 2069019 T3 01-05-1995
			GR 3015844 T3 31-07-1995
			HK 83595 A 01-06-1995
			IE 903254 A1 27-03-1991
			NO 903950 A 14-03-1991
			NZ 235276 A 23-12-1991
			PT 95291 A 22-05-1991
US 5631296	A	20-05-1997	NONE

213

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 70974	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/EP2006/060973	International filing date (day/month/year) 22 March 2006 (22.03.2006)	Priority date (day/month/year) 22 March 2005 (22.03.2005)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant LOSAN PHARMA GMBH			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a). 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.	
3. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application	
4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70		Date of issuance of this report 25 September 2007 (25.09.2007) Authorized officer Yolaine Cussac e-mail: pt11.pct@wipo.int
--	--	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2006/060973

International filing date (day/month/year)
22.03.2006

Priority date (day/month/year)
22.03.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/50 A61K31/19

Applicant
LOSAN PHARMA GMBH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Felder, Christian

Telephone No. +49 89 2399-7852



215

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application
PCT/EP2006/060973

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established 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)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application N°
PCT/EP2006/060973

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-64
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-64
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-64
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

217

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application

PCT/EP2006/060973

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

D1 : WO 00/27368 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM; ZUCCARELLI, JEAN-MARC; CHAUVEAU, CHARLES, AN) 18 May 2000 (2000-05-18)

D2 : WO 97/30698 A (LOSAN PHARMA GMBH [DE]; GRUBER PETER [CH]) 28 August 1997 (1997-08-28)

D3 : EP 0 418 043 A (NICHOLAS KIWI PTY. LTD; ROCHE CONSUMER HEALTH LTD) 20 March 1991 (1991-03-20)

D4 : US 5 631 296 A (BIRRENBACH ET AL) 20 May 1997 (1997-05-20)

The present application discloses granulate comprising sodium and/or potassium salt of ibuprofen and the method of production thereof.

2 Novelty

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-64 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Documents D1-D4 all disclose a granulate comprising a sodium salt of ibuprofen and the method of production thereof. However, the product claimed in claims 51-64 is not novel over the prior art *per se*. A new process of preparation does not necessarily lead to a new product. A new product must have structural differences to the product in the prior art. If applicant questions novelty of said product, said differences must be demonstrated.

3 Inventive step

The question whether the present claims include inventive subject-matter or not only arises if novelty can be established over the prior art. Moreover, it seems that the prior art documents cited already taught that the problem underlying the present invention could be solved in the manner claimed in the present application. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/060973

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

UEXKÜLL & STOLBERG
Beselerstrasse 4
22607 Hamburg
ALLEMAGNEDate of mailing (day/month/year)
24 July 2006 (24.07.2006)Applicant's or agent's file reference
70974International application No.
PCT/EP2006/060973International publication date (day/month/year)
Not yet publishedInternational filing date (day/month/year)
22 March 2006 (22.03.2006)Priority date (day/month/year)
22 March 2005 (22.03.2005)

Applicant

LOSAN PHARMA GMBH et al

IMPORTANT NOTIFICATION

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document22 March 2005 (22.03.2005)
23 December 2005 (23.12.2005)05006188.6
05028321.7EP
EP03 July 2006 (03.07.2006)
03 July 2006 (03.07.2006)The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yolaine Cussac

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Telephone No. +41 22 338 90 12

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 9/50, A61K 31/19	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) LOSAN PHARMA GMBH	
(30) Prioridad	(31) No.	32) Fecha	(33) País
	05006188.6	22/03/05	EP
	05028321.7	23/12/05	EP
		(72) Inventor(es) GRUBER, Peter	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 22/10/07		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 28/09/06
	Fecha de presentación de la solicitud: 22/03/06		N° publicación: WO2006/100281
	No. de solicitud PCT/EP2006/060973		
(54) Título: IBUPROFENO SOLUBILIZADO			

Reivindicación(es):

1. Un proceso para producir un ibuprofeno solubilizado, con preferencia en forma de granulado, el proceso que comprende los pasos de: proporcionar una mezcla que comprende ibuprofeno sólido y una primera base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, glicinato de sodio, glicinato de potasio y fosfatos tribásicos de sodio y de potasio y mezclas de los anteriores, y hacer reaccionar el ibuprofeno y la primera base esencialmente en estado anhidro.



No. 07-110594- -00000-0000

Fecha: 2007-10-22 10:51:09

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 223



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☒INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Edgar Naranjo
Firma Responsable

Fecha

22 OCT. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.cowww.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

295
222

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

REFERENCIA	Radicación No.	7 110594
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/060973
	Fecha inicio fase nacional	22/10/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14194

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
3. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...