

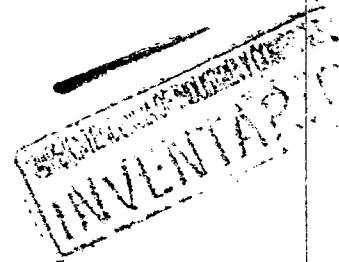
GÓMEZ-PINZÓN ZULETA,

ASE VARIOS

REPÚBLICA DE COLOMBIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT



PATENTE DE INVENCION

09-688963

EXPEDIENTE No.

Contiene los documentos relativos a la solicitud de registro de patente:

Título : FORMA DE DOSIS DE IBUPROFENO DE
LIBERACION MODIFICADA

Clase : de la Clasificación Internacional de Niza

Hecha por : SCOLR PHARMA, INC

De : WASHINGTON, ESTADOS UNIDOS

Apoderado : MAURICIO JARAMILLO

Bogotá, D.C., julio de 2009

Unidad de Registro de Patentes - URP

Unidad de Registro de Patentes - URP

Unidad de Registro de Patentes - URP

Unidad de Registro de Patentes - URP

Unidad de Registro de Patentes - URP

Redu, Carlos, D.D.,
FM. 04-07-2009

MIEMBRO DE

AffINITAS

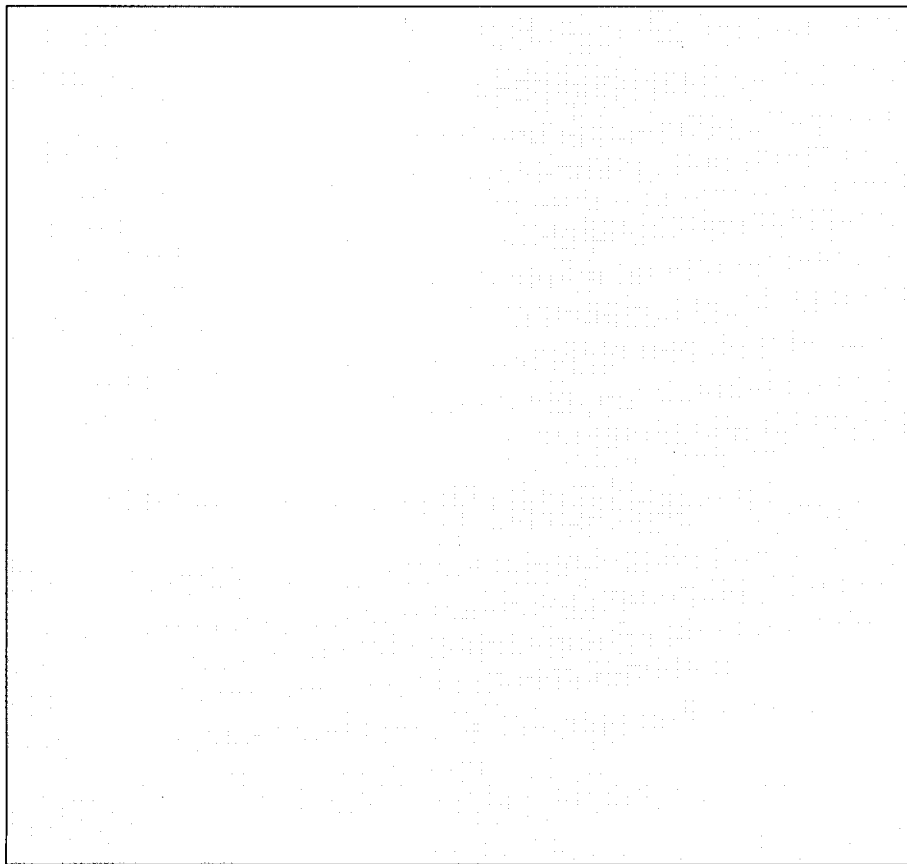
10

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 simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ 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 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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

solicito la concesión de la patente

NOMBRE: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

FIRMA:

C.C. 80.421.942 de Usaquén T.P. 74.555 C.S.J.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 June 2008 (12.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/069941 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)

(74) Agent: ANDERSEN, Robert, L.; Ratnerprestia, P.o.box
980, Valley Forge, PA 19482 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/024496

(22) International Filing Date:

28 November 2007 (28.11.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11/633,322 4 December 2006 (04.12.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCOLR
PHARMA, INC. [US/US]; 3625 132nd Avenue Se, Suite
400, Bellevue, WA 98006 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HITE, Michael
[US/US]; 9237 Spear Place South, Seattle, WA 98118
(US). FEDERICI, Cathy [US/US]; 2312 East Pike,
Seattle, WA 98112 (US). BRUNELLE, Alan [US/US];
14104 194th Avenue, Northeast, Woodinville, WA 98077
(US). TURNER, Stephen [US/US]; 34620 Southeast
Curtis Drive, Snoqualmie, WA 98065 (US).

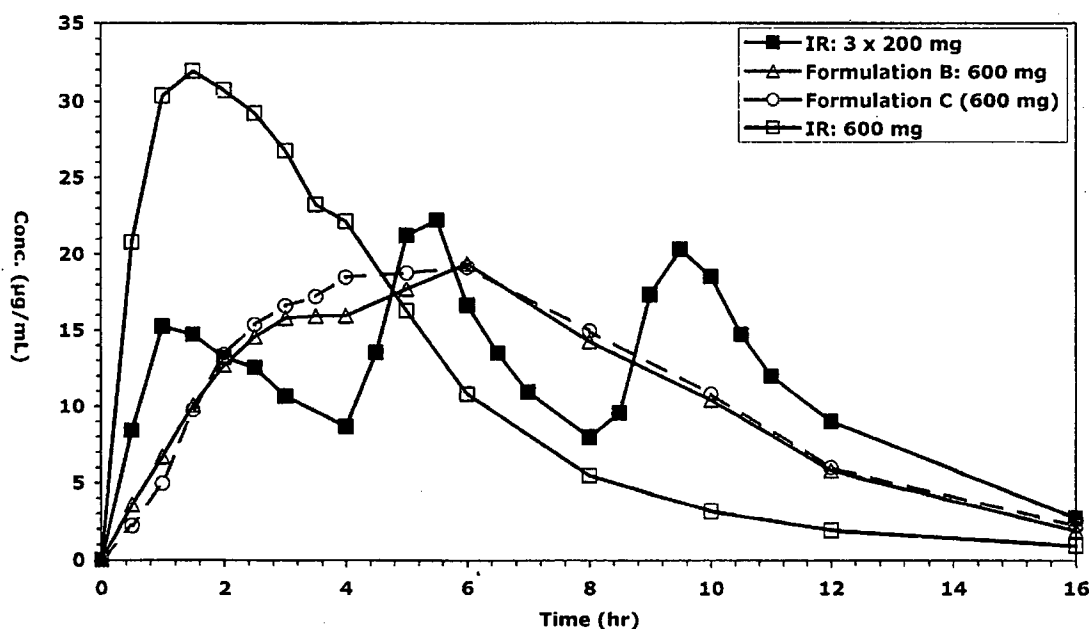
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, 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, MT, 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

(54) Title: MODIFIED RELEASE IBUPROFEN DOSAGE FORM



(57) Abstract: The present invention is a solid dosage form for oral administration of ibuprofen comprising a modified release formulation of ibuprofen which provides an immediate burst effect and thereafter a sustained release of sufficient ibuprofen to maintain blood levels at least 6.4 µg/ml over an extended period of at least 8 hours following administering of a single dose.

MODIFIED RELEASE IBUPROFEN DOSAGE FORM

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

The present application is an international application corresponding to U.S. Application Serial No. 11/633,322, filed December 4, 2006, which is a continuation-in-part of U.S. Application Serial No. 11/238,802, filed September 29, 2005, which claims the benefit of U.S. Provisional Applications Nos. 60/614,932, filed September 30, 2004 and 60/689,631, filed June 10, 2005.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Ibuprofen is 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid and is a non-steroidal anti-inflammatory compound (NSAID), which exhibits high levels of anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities necessary for the effective treatment of rheumatoid arthritis and osteo-arthritis and other inflammatory conditions. Most dosage forms of ibuprofen are immediate release dosage forms that provide rapid onset of therapeutic action, then rapidly declining levels of active ingredient, necessitating repeated dosing. They do not maintain therapeutic levels from one treatment over an extended period of time. Repeat dosing is thus required at intervals of four to six hours. Formulations that claim extended release fail to have an initial burst of the drug and thus exhibit substantial delay between administration and the achievement of an effective therapeutic blood level. Therefore, a need exists for a solid dosage form, for example a compressed tablet, which provides an initial burst of released ibuprofen, leading to prompt onset of action, then thereafter provides a sustained release of sufficient ibuprofen to maintain beneficial blood levels of ibuprofen over an extended period of 8 or more hours.

It is known ibuprofen is not directly compressible, and attempts to directly manufacture ibuprofen results in tablets which stick to the faces of the tableting press, are too friable for storage or transport, or split into two or more segments when expelled from the tableting press. To circumvent those manufacturing problems, those skilled in the art carry out a preliminary step prior to tableting, in which ibuprofen is wet granulated with a microcrystalline cellulose additive to form a granular composition comprising ibuprofen and microcrystalline cellulose, which is then capable of blending with further excipients and/or is directly compressible for the manufacture of a suitable solid dosage form. Therefore, a need exists for a dry blend of ibuprofen which is suitable for manufacture of a satisfactory tableted dosage form, obviating the need for a pre-granulation step.

SUMMARY OF THE INVENTION

In accordance with the foregoing, we have provided a solid dosage form for oral administration of ibuprofen comprising a modified release formulation of

ibuprofen which provides an immediate burst effect and thereafter a sustained release of sufficient ibuprofen to maintain blood levels at least 6.4 µg/ml over an extended period of at least 8 hours following administration of a single dose.

More particularly, the invention comprises a solid dosage form for oral administration comprising a hydrophilic polymer, a pharmaceutically effective amount of ibuprofen in the range of 300 mg to 800 mg uniformly dispersed in the polymer, a dissolution additive dispersed in the polymer in an amount in the range of 10% to 35% by weight of the ibuprofen, and a formulation additive dispersed in the polymer in an amount of 15% to 75% by weight of the ibuprofen. The dosage form releases ibuprofen at a rate sufficient to initially deliver an effective amount of ibuprofen immediately after administration within about 2.0 hours following administration, preferably within 30 - 60 minutes following administration as exemplified. The dosage form then subsequently delivers the remaining amount of ibuprofen at a relatively constant rate sufficient to maintain a beneficial level of ibuprofen over a predetermined delivery period of at least 8 hours.

As used herein, a relative constant rate refers to a substantially linear relationship shown in the examples following the initial burst (up to about 2 hours) between percentage released and elapsed time.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1: *In-vitro* dissolution of Example 1

Figure 2: *In-vitro* dissolution of Example 2

Figure 3: *In-vitro* dissolution of Example 3

Figure 4: *In-vitro* dissolution of Example 4

Figure 5: *In-vitro* dissolution of Example 5

Figure 6: *In-vitro* dissolution of Example 6

Figure 7: *In-vitro* dissolution of Example 7

Figure 8: *In-vitro* dissolution of Example 8

Figure 9: *In-vitro* dissolution of Example 9

Figure 10: *In-vitro* dissolution of Example 10

Figure 11: *In-vitro* dissolution of Example 11

Figure 12: *In-vitro* dissolution of Example 12

Figure 13: *In-vitro* dissolution of Example 13

Figure 14: *In-vitro* dissolution of Example 14

Figure 15: *In-vitro* dissolution of Example 15

Figure 16: *In-vitro* dissolution of Example 16

Figure 17: *In-vitro* dissolution of BRUFEN RETARD, an extended release form of Ibuprofen available for sale in Europe.

Figure 18: *In-vivo* data from comparison of present invention versus Motrin®

Figure 19: *In-vitro* dissolution of Example 21

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is further illustrated and described by reference to the following disclosure, examples and discussion below. In the examples and discussion which follow, the use of particular polymers, electrolytes, additives, fillers and tableting aids are provided by way of example only and are not intended to limit the scope of this invention. Although the invention is illustrated and described herein with reference to specific embodiments, the invention is not intended to be limited to the details shown. Rather, various modifications may be made in the details within the scope and range of equivalents of the claims and without departing from the invention.

The ibuprofen content of the dosage form may be between in the range about 300 mg and about 800 mg per dosage unit, for example about 300, 400 or 600 mg per unit dosage form. Also contemplated is using prodrugs of ibuprofen such as ibuprofen-lysine and ibuprofen-arginine. If a smaller dosage form is desired, a single dose of ibuprofen may be divided between multiple, for example two to three, dosage units, such as tablets, which may be administered at substantially the same time. The dosage form may comprise from about 25% to about 75% by weight ibuprofen.

The hydrophilic polymer used in the dosage form may be selected from a wide variety of hydrophilic polymers. Hydrophilic polymers suitable for use in the sustained release formulation include: one or more natural or partially or totally synthetic hydrophilic gums such as acacia, gum tragacanth, locust bean gum, guar gum, or karaya gum; modified cellulosic substances such as methylcellulose, hydroxy methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethylcellulose, or carboxyethylcellulose; proteinaceous substances such as agar, pectin, carrageenan, gelatin, casein, zein and alginates; and other hydrophilic polymers such as carboxypolymethylene, bentonite, magnesium aluminum silicate, polysaccharides, modified starch derivatives, and other hydrophilic polymers known to those of skill in the art, or a combination of such polymers.

These hydrophilic polymers, upon administration or exposure to an aqueous environment, gel and dissolve slowly in aqueous acidic media thereby allowing the ibuprofen to diffuse from the gel in the stomach and gastrointestinal tract. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and other hydrophilic polymers mentioned above may be available in forms that have varying viscosity ratings. In general these polymers, or the combination of them, may be present in the dosage form alone or in combination in an amount or at a concentration in the range of about 10% to about 70% by weight of the ibuprofen present in the formulation, for example about 10% to about

6

50% or about 10% to about 35%, depending on the release pattern which is sought to be achieved with the particular dosage form.

One hydrophilic polymer useful in the present invention is HPMC K4M. This is a nonionic swellable hydrophilic polymer manufactured by The Dow Chemical Company under the tradename "Methocel." HPMC K4M is also referred to as HPMC K4MP, in which the "P" refers to premium cellulose ether designed for pharmaceutical formulations. The "4" in the abbreviation suggests that the polymer has a nominal viscosity (2% in water) of 4000. The percent of methoxyl and hydroxypropyl groups are 19-24 and 7-12, respectively. In its physical form, HPMC K4M is a free-flowing, off-white powder with a particle size limitation of 90% < 100 mesh screen. A more complete list of HPMC includes K100LVP, K15MP, K100MP, E4MP and E10MP CR with nominal viscosities of 100, 15000, 100000, 4000, and 10000 respectively.

In one embodiment a formulation is provided in which the hydrophilic polymer comprises two viscosities of HPMC employed at the same or different percentages relative to the amount of ibuprofen present in the formulation. For example, a low viscosity polymer such as HPMC 100LV may be used at a concentration in the range of about 10% to about 20%, suitably about 10% to about 15%. As used herein, low viscosity refers to a polymer having a viscosity of less than 4000 cps. In accordance with the present invention, such low viscosity polymers may be used in combination with a higher viscosity polymer such as, for example, HPMC K4M, HPMC K15M or HPMC K100M. The higher viscosity polymer is employed at a concentration which may be substantially the same or a different than the low viscosity polymer, but is suitably employed at a higher concentration in the range of about 10-30%, suitably 15-30% by weight of the ibuprofen, in which the combined amounts of HPMC employed in the formulation may be in the range of about 30% to about 40% relative to the amount of ibuprofen present in the formulation. In one example there is employed about 11% HPMC K100LV in combination with about 21% of HPMC K4M, a total of about 32% HPMC based on the amount of ibuprofen present in the formulation, in which the weight ratio of the higher viscosity to the lower viscosity HPMC is about 2:1.

The solid dosage form also includes at least one formulation additive such as one or more of a filler, a diluent or a compression aid. These are additives well known to those skilled in the art which aid in preparation or manufacture of the dosage form. For a tableted solid dosage form a tableting aid such as microcrystalline cellulose (MCC), such as MCC 105 (particle size of about 20 μm), MCC 200 (particle size of about 180 μm) and MCC 302 (particle size of about 90 μm), which as used herein includes silicified microcrystalline cellulose (MCC bonded to SiO_2), such as Prosolv 90 (particle size of about 110 μm) and Prosolv 50 (particle size of about 60 μm); lactose, such as

spray dried lactose (Lactopress®); dicalcium phosphate; silica; pregelatinized starch; and combinations thereof may be incorporated into the formulation in an amount or at a concentration in the range of about 15% to about 75% by weight of the ibuprofen present in the dosage form. It is contemplated that various particle sizes of microcrystalline cellulose may be used if desired, for example two different particle sizes in which each of them are present in individual amounts in the range of 17% to 35% by weight of the ibuprofen present in the formulation.

In one embodiment a formulation is provided in which the formulation additive comprises silicified microcrystalline cellulose. In this embodiment silicified microcrystalline cellulose may be present at two different particle sizes ranging from 60 μm to 110 μm . For example, a formulation additive may comprise two different particle sizes of Prosolvtm silicified microcrystalline cellulose, wherein for example Prosolv50 (particle size 60 μm) is present in combination with a Prosolv90 (particle size 110 μm), suitably at a weight ratio in the range of about 0.7:1 to about 2:1, with the combination being present at a concentration of about 40% to about 60% by weight of the ibuprofen present in the formulation. This embodiment may suitably be used in combination with a hydrophilic polymer having two different viscosities as exemplified and described above, for example, a low viscosity polymer such as HPMC K100LV and higher viscosity polymer such as HPMC K4M.

In addition to formulation additives, the dosage form also contains at least one dissolution additive. Such additives which generally comprise a pore-forming, wetting or disintegration agent which facilitates dissolution of the dosage form. Such dissolution additives may be present in the dosage form at an amount or concentration in the range of about 10% to about 35% by weight of the ibuprofen, for example, at 10-20%. The additive may suitably be selected from alkali metal salts, such as sodium and potassium carbonate; sodium carbonate, monohydrate; sodium bicarbonate; amino acids with neutral-to-basic side chains, such as glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, cysteine, methionine, phenylalanine, proline, lysine, arginine, histidine, serine, threonine, asparagine, tryptophan, tyrosine and glutamine; conventional pharmaceutical disintegrants and combinations or mixtures thereof. Examples of such additives are sodium carbonate, glycine, arginine and croscarmellose sodium.

In one embodiment, a formulation is provided in which the dissolution additive comprises two different additives wherein the dissolution additive is present in a combined range of about 10-20% by weight of ibuprofen. For example, a croscarmellose sodium may be present in combination with a second dissolution additive glycine wherein the combined range of the croscarmellose sodium and glycine is about 10-20% by

weight of ibuprofen, suitably each of which are present at a concentration in the range of 5-10% as shown in the examples.

In accordance with a process aspect of this invention, manufacture of ibuprofen tablets may be improved by pre-blending ibuprofen with silica or a combination of silica and microcrystalline cellulose. The process of pre-blending ibuprofen with silica, or a combination of silica and microcrystalline cellulose improves manufacturability of the dosage form and reduces the tendency of the dosage form to fracture, or stick to the faces of the compression machine. The pre-blending duration can range from about 15 minutes to about 60 minutes with significant improvement as blending time is increased to at least 30-40 minutes. Blending can be performed in several different sizes of V-blenders and at several different speeds. In one embodiment, blending can be performed in a 16qt V-blender ($<1 \text{ ft}^3$) at 36rpm while in another embodiment blending can be performed in a 40ft^3 V-blender at 10rpm. The resulting dry pre-blend, suitably in the form of a finely divided powder, may then be blended with the remaining excipients and the resulting composition directly compressed into a satisfactory tableted dosage form.

In addition to ibuprofen, multiple active ingredients are contemplated and may be present in the present dosage form. Combinations of ibuprofen with actives such as caffeine, aspirin, pseudoephedrine, phenylephrine and/or other sympathomimetics, analgesics, such as hydrocodone, and antihistamines are within the scope of the invention.

Favorable *in vitro* characteristics that lead to an acceptable *in vivo* efficacy are contemplated as 20% or greater release within 2.0 hours after oral administration or contact with an aqueous environment, followed by more gradual release over several hours, leading to release of at least 70% release in 8 to 12 hours following administration or contact with an aqueous environment. The method of determining *in vitro* release is using an agitated aqueous medium, such as stirring at 50 rpm in pH 7.2 KH_2PO_4 media; or surrogate methods using alternate pH media, such as 0.1N HCl or SGF @ pH 1.2 for an initial (30min-2hr period or using alternate hydrodynamic conditions such as 100 to 150rpm for a period of 1-2hrs).

The accepted range for minimal efficacy *in vivo* is from about $6.4 \mu\text{g/ml}$ to about $10 \mu\text{g/ml}$ mean ibuprofen blood concentration. The present invention is capable of quickly achieving these levels within 2 hours of oral administration, and maintaining such levels for a period of 8 to 12 hours depending on the amount of ibuprofen administered and the dosing regimen.

9

Examples

The formulations of the invention are illustrated by the following examples. The use of particular polymers, electrolytes, additives, fillers and compression aids are not intended to limit the scope of this invention but are exemplary only.

The solid dosage comprising a modified release formulation of the present invention was prepared and tested for both *in vitro* release and *in vivo* blood levels as described in Examples 1-20 below. In the *in vivo* testing, the dissolution rates of the subject dosage forms were compared against two commercially available tablets, one being an immediate release formulation of 200 mg of ibuprofen and the other being an immediate release 600 mg ibuprofen formulation. The solid dosage forms comprising the modified release formulation of the present invention demonstrated an initial burst similar to an immediate release tablet and a slower, more controlled release of ibuprofen over a eight hour period, as best seen in Fig. 19.

Unless otherwise noted, all *in vitro* release performance was evaluated in a type II dissolution apparatus in 900mL KH₂PO₄ buffer, pH 7.2, at 50rpm paddle speed.

Example 1

In one embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K15M and HPMC K100LV), glycine and sodium carbonate, in which HPMC K15M was present at a concentration of 18% by weight of ibuprofen, Ex. 1a, and at a concentration of 21% by weight of ibuprofen, Ex. 1b, HPMC K100LV was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, glycine was present at a concentration of 2.5% by weight of ibuprofen, and sodium carbonate was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen within a monolithic compressed tablet. The specific formulations are as follows:

Ex. 1a	mg	Ex. 1b	mg
Ibuprofen 90 grade	600	Ibuprofen 90 grade	600
HPMC K15M	110	HPMC K15M	125
HPMC K100LV	100	HPMC K100LV	100
MCC PH102	100	MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150	Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150
Glycine	15	Glycine	15
Silica, Syloid 244	20	Silica, Syloid 244	20
Mg Stearate	10	Mg Stearate	10
Total:	1105	Total:	1120

All ingredients were passed through a 30-mesh screen and blended with the remaining formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional compression techniques.

10

As shown in **Fig. 1**, the results of this Example demonstrate that the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material, leading to in excess of 90% release in approximately 12 hours. This formulation thus overcomes one of the principle problems with many ibuprofen formulations which exhibit substantially less than complete release over an extended period of time.

Example 2

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K100M and HPMC K100LV), sodium carbonate, flow agents and tableting aids, in which HPMC K100M was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, HPMC K100LV was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, and sodium carbonate was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen within a compressed monolithic tablet. The specific formula is as follows:

Ex. 2	mg
Ibuprofen	600
HPMC K100M	100
HPMC K100LV	100
Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150
MCC PH102	150
Silica, Syloid 244	20
Mg Stearate	10
Total:	1130

The formulation components were mixed in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies. In this Example a combination of a medium to high viscosity HPMC and a low viscosity HPMC were used.

As shown in **Fig. 2**, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The burst effect provides release of 20% of ibuprofen within 2 hours, and the release of approximately 90% of the available ibuprofen over a period of 12 to 14 hours.

Example 3

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K15M and HPMC K100LV), sodium carbonate, glycine, flow agents and tableting aids, in which HPMC K15M was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, HPMC K100LV was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen and sodium carbonate was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen within a compressed monolithic tablet.

Ex. 3	mg
Ibuprofen	600
HPMC K15M	100
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150
Glycine	15
Silica, Syloid 244	20
Mg Stearate	10
Total:	1095

The formulation components were mixed in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional compression technology. In this Example a combination of a medium to high viscosity HPMC and a low viscosity HPMC was used.

As shown in **Fig. 3**, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a burst effect providing release of 20% of ibuprofen within 2 hours, followed by the sustained release of the remaining material evidencing release of 100% of the ibuprofen present in about 11 hours and greater than 90% in approximately 8 hours.

Example 4

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K100M and HPMC K100LV), sodium carbonate, flow agents and tableting aids, in which HPMC K100M was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, HPMC K100LV was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, and sodium carbonate was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen within a compressed monolithic tablet. The specific formulation is as follows:

Ex. 4	mg
Ibuprofen	600
HPMC K100M	100
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150
Silica, Syloid 244	20
Mg Stearate	10
Total:	1080

The formulation components were mixed in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies. In this Example a combination of a medium to high viscosity HPMC and a low viscosity HPMC was used.

12

As shown in **Fig. 4**, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. 20% of ibuprofen was released within 2 hours, followed by gradual sustained release, resulting in approximately 95% release after 12 hours.

Example 5

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K100M), polyethylene oxide (PEO WSRN 301), sodium carbonate, glycine, flow agents and tableting aids, in which HPMC was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, PEO was present at a concentration of 8.3% by weight of ibuprofen, glycine was present at a concentration of 3% by weight of ibuprofen and sodium carbonate was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen within a compressed monolithic tablet.

Ex. 5	mg
Ibuprofen	600
PEO 301	50
HPMC K100M	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150
Glycine	20
Silica, Syloid 244	20
Mg Stearate	10
Total:	1050

The formulation components were mixed in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional compression technology.

As shown in **Fig. 5**, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. For this formulation 20% of ibuprofen was released within 2 hours, but incomplete release was evidenced after 12 hours.

Example 6

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K15M), potassium carbonate, microcrystalline cellulose (PH105 and PH 200), flow agents and tableting aids, in which HPMC was present at a concentration of 32% by weight of ibuprofen, and potassium carbonate was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen within a compressed monolithic tablet.

Ex. 6	mg
Ibuprofen 90 grade	600
MCC PH 105	210
HPMC K15M Prem	190
MCC PH 200	100
K ₂ CO ₃ anhydrous	100
	1200

The formulation components were mixed in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional compression technology.

As shown in **Fig. 6**, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. 20% of ibuprofen was released in under 2 hours, and release was thereafter sustained over a period of 15 hours. However, incomplete release was exhibited by the dosage form.

Example 7

In this embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K15M), sodium carbonate, microcrystalline cellulose (MCC PH105 and MCC PH200), in which HPMC was present at a concentration of 32% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, MCC PH105 was present at a concentration of 35%, and MCC PH200 was present at a concentration of 17% within a compressed monolithic tablet.

Ex. 7	Mg
Ibuprofen 90 grade	600
HPMC K15M Prem	190
MCC PH 105	210
MCC PH 200	100
Na ₂ CO ₃ anhydrous	100
	1200

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen and the MCC 105 were pre-blended in a V-blender. The resulting homogenous pre-blend was granulated with water, dried and subsequently blended with the remaining formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional compression technology.

As shown in **Fig. 7**, this Example demonstrates an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The burst effect releases 20% of ibuprofen in under 2 hour, followed by relatively

74

constant release over the next 10 -12 hours and resulting in approximately 90% release after 12 hours.

Example 8

In the embodiment of Example 1a, the tablet resulting from the formulation was split into two equal parts, and both sections were placed into a dissolution vessel.

Ex. 8	mg
Ibuprofen 90 grade	600
HPMC K15M	110
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150
Glycine	15
Silica, Syloid 244	20
Mg Stearate	10
Total:	1105

As shown in **Fig. 8**, the results of this Example demonstrates an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material, even when split into sections after tableting. In each case 20% of ibuprofen was released in less than one hour and substantially all the ibuprofen had been released at about 12 hours.

Example 9

In one embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K15M), sodium carbonate, microcrystalline cellulose (MCC PH 302), glycine and silica in which HPMC was present at a concentration of 33% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, and MCC PH 302 was present at a concentration of 33% within a compressed monolithic tablet. The specific formulation is as follows:

Ex. 9	mg
Ibuprofen 90 grade	300
HPMC K15M Prem	100
MCC PH 302	100
Na ₂ CO ₃ anhydrous	50
Glycine	7.5
Silica	5.5
Total:	563

All ingredients were passed through a 30-mesh screen and blended in a V-blender. The resulting homogenous pre-blend was granulated with water, dried and subsequently blended with the remaining formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.



As shown in **Fig. 9**, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. 20% of ibuprofen was released within 2 hours, about 90% release was obtained in about 9 hours followed by 100% release in under 16 hours.

Example 10

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M), arginine, flow agents and tableting aids, in which HPMC K4M was present at a concentration of 32% by weight of ibuprofen, and arginine was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen within a compressed monolithic tablet.

Ex. 10	mg
Ibuprofen 90 grade	600
Silica	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Arginine	100
Silica	5.5
Total:	1111

The microcrystalline cellulose, MCC PH 105, and 5.5 mg of silica were pre-blended in a V-blender with ibuprofen. The remaining excipients were then blended with the dry pre-blended powder. The resulting tableting formulation was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in **Fig. 10**, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a slight burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. While the burst effect in this formulation produces somewhat delayed achievement of the percentage released, this formulation demonstrates in excess of 90% release over a period of 8 hours.

Example 11

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M), sodium carbonate, arginine, flow agents and tableting aids, in which HPMC K4M was present at a concentration of 32% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 17% by weight of the ibuprofen, and arginine was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen within a compressed monolithic tablet.

116

Ex. 11	mg
Ibuprofen 90 grade	600
Silica	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Na ₂ CO ₃ anhydrous	100
MCC PH 200	100
Arginine	100
Silica	5.5
Stearic Acid	12
Total:	1323

The microcrystalline cellulose PH 105 and 5.5mg of silica were pre-blended in a V-blender with ibuprofen to form a pre-blended powder. The remaining excipients were blended with the resulting pre-blended powder. The resulting tableting formulation was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in **Fig. 11**, the results of this Example demonstrate the *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The initial release is greater than 20% of ibuprofen in less than two hours, and approximately 90% release over a period of 14 hours.

Example 12

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M), microcrystalline cellulose (MCC 105), sodium carbonate, flow agents and various tableting aids, in which HPMC K4M was present at a concentration of 32% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 17% by weight of the ibuprofen, and tableting aid, either Lactopress (12a), dicalcium phosphate (12b), or pregelatinized starch (12c), was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet.

Ex. 12a	mg
Ibuprofen 90 grade	600
Silica	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Na ₂ CO ₃ anhydrous	100
Lactopress	100
Silica	5.5
Stearic acid	12
Total:	1223

17

Ex. 12b	mg
Ibuprofen 90 grade	600
Silica	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Na ₂ CO ₃ anhydrous	100
Dicalcium phosphate	100
Silica	5.5
Stearic acid	12
Total:	1223

Ex. 12c	mg
Ibuprofen 90 grade	600
Silica	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Na ₂ CO ₃ anhydrous	100
Starch 1500	100
Silica	5.5
Stearic acid	12
Total:	1223

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen, 5.5mg of silica and the MCC 105 were pre-blended in a V-blender. The resulting homogenous pre-blend was granulated with water, dried, and subsequently blended with the remaining formulation components in a V-blender. The resulting tableting formulation was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in **Fig. 12**, the results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material, with little or no alteration in release profile when the tableting aid selection is varied. The *in vitro* profile shows greater than 20 % release before 2.0 hours with a constant rate release and at least 70% release by 14 hours.

Example 13

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M), microcrystalline cellulose (MCC 105), sodium carbonate, flow agents and various tableting aids, in which HPMC K4M was present at a concentration of 32% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 17% by weight of the ibuprofen, and croscarmellose sodium was present at a concentration of 3% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet.

Ex. 13	Mg
Ibuprofen 90 grade	600
Silica	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Na ₂ CO ₃ anhydrous	100
MCC PH 200	100
Croscarmellose sodium	18
Silica	5.5
Stearic acid ~ 1%	12
Total:	1241

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen, 5.5 mg of silica and the MCC 105 were blended in a V-blender for an extended period of time. The resulting homogenous pre-blend was granulated with water, dried and subsequently blended with the remaining formulation components in a V-blender. The resulting tableting formulation was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in **Fig. 13**, the results of this Example demonstrates an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The *in vitro* profile shows greater than 20% release before 2.0 hours followed by a relatively constant rate release and at least 80% release by 14 hours.

Example 14

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M), microcrystalline cellulose (MCC PH 105 and PH 200), glycine, croscarmellose sodium, flow agents and various tableting aids, in which HPMC K4M was present at a concentration of 32% by weight of ibuprofen, glycine was present at a concentration of 8% by weight of ibuprofen and croscarmellose sodium was present at a concentration of 6% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet.

Ex. 14	Mg
Ibuprofen 90 grade	600
MCC PH 105	200
Silica	5.5
HPMC K4M Prem	190
MCC PH 200	100
Glycine	50
Croscarmellose sodium	35
Silica	5.5
Stearic acid ~ 1%	12
Total:	1198

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen, 5.5 mg of silica and the MCC 105 were blended in a V-blender. The resulting homogenous pre-blend was granulated with water, dried and subsequently blended with the remaining formulation components in a V-blender. The resulting tableting formulation was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in **Fig. 14**, the results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The *in vitro* profile shows greater than 20% release before 2.0 hours with a constant rate release and at least 70% release by 14 hours.

Example 15

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, polyethylene oxide (PEO 301 and PEO 60K), glycine, sodium carbonate, flow agents and various tableting aids, in which PEO was present at a concentration of 31% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 25% by weight of the ibuprofen, and glycine was present at a concentration of 38% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet.

Ex. 15	Mg
Ibuprofen	400
PEO 301	50
PEO 60K	75
Na ₂ CO ₃	100
Glycine	150
Maltodextrin M-580	100
Stearic acid	10
Silica	10
Total:	895

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen was blended with the formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in **Fig. 15**, the results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The *in vitro* profile shows greater than 20% release before 2.0 hours with a constant rate release and at least 80% release by 8 hours.

Example 16

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, polyethylene oxide (PEO 301, PEO 60K), glycine, sodium carbonate, flow agents and

20

various tableting aids, in which PEO was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 25% by weight of the ibuprofen, and glycine was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet.

Ex. 16	Mg
Ibuprofen	400
PEO 301	50
PEO 60K	50
Na ₂ CO ₃	100
Glycine	100
Maltodextrin M-580	100
Stearic acid	10
Silica	10
Total:	820

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen was blended with the formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in **Fig. 16**, the results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The *in vitro* profile shows greater than 20 % release before 2.0 hours with a constant rate release and at least 90% release by 8 hours.

Example 17

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, polyethylene oxide (PEO 301), glycine, sodium carbonate, and a stearic acid lubricant, in which PEO was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 25% by weight of the ibuprofen, and glycine was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet.

Ex. 17	Mg
Ibuprofen	400
PEO 301	100
Na ₂ CO ₃	100
Glycine	100
Stearic acid	10
Total:	710

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen was blended with the formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

21

The results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The *in vitro* profile shows greater than 20 % release before 2.0 hours with a constant rate release and at least 80% release.

Example 18

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, polyethylene oxide (PEO 301), glycine, sodium carbonate, croscarmellose sodium, flow agents and various tableting aids, in which PEO was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 25% by weight of the ibuprofen, and glycine was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet. The specific formulation was as follows:

Ex. 18	Mg
Ibuprofen	400
PEO 301	100
Na ₂ CO ₃	100
Glycine	100
Croscarmellose Sodium	50
DCP	150
Stearic acid	10
Total:	910

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen was blended with the formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

The results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The *in vitro* profile shows greater than 20% release before 2.0 hours with a constant rate release and at least 90% release.

Comparative *in vitro* data

BRUFEN RETARD is a commercially available in Europe as a sustained release formulation of ibuprofen. BRUFEN RETARD tablets are specially formulated to allow the gradual release of active substance giving stable levels and a prolonged duration of effect over the dosage interval. BRUFEN RETARD is a film coated tablet with 800mg of ibuprofen. BRUFEN RETARD is indicated for its analgesic and anti-inflammatory effect in the treatment of rheumatoid arthritis (including juvenile rheumatoid arthritis or Still's disease), ankylosing spondylitis, and osteo-arthritis. BRUFEN RETARD is indicated in the treatment of non-articular rheumatism including fibrositis. BRUFEN RETARD is indicated in periarticular conditions such as frozen shoulder



(capsulitis), bursitis, tendinitis, tenosynovitis and low-back pain. BRUFEN RETARD can also be used in soft-tissue injuries such as sprains and strains. BRUFEN RETARD is also indicated for its analgesic effect in the relief of mild to moderate pain such as dysmenorrhoea, dental, post-episiotomy pain and post-partum pain.

Example 19

BRUFEN RETARD tablet *in vitro* release performance was evaluated in a type II dissolution apparatus in 900mL KH_2PO_4 buffer, pH 7.2, at 50rpm paddle speed. As shown in **Fig. 17**, the results of this Example demonstrate the *in vitro* data results of BRUFEN RETARD. The figure shows that BRUFEN RETARD is incapable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. BRUFEN RETARD fails to deliver to release at least 20% of ibuprofen by 2.0 hours with a constant rate of release with at least 70% release at 14 hours.

Example 20 - In vivo Trial

In the *in vivo* testing, serum concentrations of subjects taking tablets comprising the modified release formulation of the present invention were compared with serum concentrations of subjects taking immediate release ibuprofen tablets (Motrin® IB 200 mg and Motrin® 600 mg). Tablets comprising the modified release formulation of the present invention demonstrated a burst effect followed by sustained release and therapeutic concentration at extended time periods that the other two immediate release formulations did not. The minimum mean serum plasma ibuprofen concentration in the blood of the subject was between 8 and 10 $\mu\text{g/ml}$ for Motrin® IB..

The *in vivo* behavior of modified release solid dosages of 1a and 1b from Example 1 were compared to the *in vivo* behavior of an immediate release formulation (MOTRIN®). The open-label study involved 10 healthy male volunteers over the age of 18. Following an overnight fast of at least ten hours, each subject received either one 600 mg dose of one of the two above described modified release tablets or 200 mg every four hours for 3 doses of the immediate release formulation of MOTRIN® IB or one 600 mg tablet of MOTRIN®. 88 blood samples were taken prior to dosing and at specific intervals up to 12 hours after dosing.

The blood samples were kept in ice bath prior to centrifugation and were centrifuge as soon as possible under refrigerated condition at 35000 rpm for seven minutes. The collected plasma from each blood collection tube was aliquotted into pre-cooled labeled polypropylene tubes. The samples were kept in an ice bath, then stored frozen at minus 25 °C $\pm$ 10 °C until assayed.

The plasma samples were analyzed by a fully validated HPLC method. The analytes were separated by reverse phase chromatography. Evaluation of the assay was carried out by the construction of an eight point calibration curve (excluding zero)

concentration) covering the range of 0.400 µg/ml to 51.200 µg/ml (in human plasma) for ibuprofen. The slope and intercept of the calibration curves were determined through weighted linear regression analysis ($1/\text{conc.}^2$). The results are depicted in **Fig. 18**.

Table 1. Summary of 90% CI

Formulation	Reference: D (1 x 600 mg)			Reference: E (3 x 200 mg)		
	C _{max}	AUC _{0-last}	AUC _{0-∞}	C _{max}	AUC _{0-last}	AUC _{0-∞}
B (1a)	42.4-53.8	96.2-115	97.0-116	67.0-85.0	86.9-104	86.3-103
C (1b)	44.7-57.0	96.9-116	98.7-119	70.7-90.3	87.5-105	87.7-106
D	-	-	-	140-179	82.3-99.2	80.9-97.7
E	55.9-71.5	101-122	102-124	-	-	-

D is a 3 x 200mg MOTRIN® IB

E is a 1 x 600mg MOTRIN®

Treatments (B & C) versus Treatment E

The systematic exposure to ibuprofen after the administration of the one 600 mg ibuprofen tablet 1a or 1b (Treatments B & C) was similar to that obtained when compared to the administration of one MOTRIN® 600mg tablet. The peak exposure to ibuprofen from one 600 mg ibuprofen tablet 1a or 1b (Treatments A-C) was significantly lower than that from the MOTRIN® 600mg tablet. The absorption time was modified comparing one 600 mg ibuprofen tablet 1a or 1b (Treatments B & C) with median T_{max} value of 5.0h to a 1.5h T_{max} of one MOTRIN® 600mg tablet.

Treatments (B & C) versus Treatment D

The systematic exposure to ibuprofen after the administration of the one 600 mg ibuprofen tablet 1a or 1b (Treatments B & C) was similar to that obtained when compared to the administration of three MOTRIN® IB 200mg tablets. The peak exposure to ibuprofen from one 600 mg ibuprofen tablet 1a or 1b (Treatments B & C) was significantly lower than that from three MOTRIN® IB 200mg tablets. The absorption time was modified comparing one 600 mg ibuprofen tablet 1a or 1b (Treatments B & C) with median T_{max} value of 5.0h to a 1.0h T_{max} of three MOTRIN® IB 200mg tablet.

Figure 18 depicts the results discussed above. Treatment D shows an initial burst that falls to a valley at four hours and the second tablet is administered. This valley again happens at the eighth hour. This valley constitutes the minimum plasma concentration for ibuprofen to be considered therapeutic. A mean ibuprofen plasma concentration of about 6.4-10 µg/ml is considered the concentration of ibuprofen needed in the blood to be considered clinically effective. Treatment E shows an extreme

21

initial burst of ibuprofen followed by a steady decline that falls below therapeutic threshold at about 6 hours.

Treatments B and C have an initial burst of ibuprofen that reaches the level of 6.4 $\mu\text{g/ml}$ at about 0.5 to 1 hour and maintains the level until about hour 12. The present invention provides for a single dosage of ibuprofen that provides an initial burst similar to an immediate release formulation of ibuprofen and then provides a mean ibuprofen plasma concentration of above 6.4 $\mu\text{g/ml}$ for about 12 hours.

Example 21

In another embodiment, the formulation comprised two viscosities of HPMC, two particle sizes of silicified MCC, in combination with croscarmellose and glycine, and a stearic acid lubricant, in which the combined HPMC was present at about 32% based on the ibuprofen present in the formulation in HPMC K100LV and HPMC K4M were present in a weight ratio of about 2:1 respectively, and silicified MCC was present as Prosolv50 and Prosolv90 in a weight ratio of about 2:1 at a combined concentration of about 50% based on the ibuprofen present in the formulation within a monolithic tablet.

Ex. 21	mg/tablet
HPMC K4M	125
HPMV K100LV	65
MCC (Prosolv SMCC 50, approx 60 μm)	200
MCC (Prosolv SMCC 90, approx 110 μm)	100
Croscarmellose Sodium (AcDiSol)	35
Glycine	50
Ibuprofen, (90 grade)	600
Silicon Dioxide	12
Stearic Acid	12
Total	1199

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen was pre-blended with the 6 mg silica at about a 1:100 ratio in a V-blender. The resulting pre-blended ibuprofen powder was blended with the remaining excipients. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

The results of this Example, shown in **Fig. 19**, demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material over a period of 16 hours, with greater than 30% release occurring within 2.0 hours.

Example 22

In another embodiment, the formulation comprised two viscosities of HPMC, two particle sizes of silicified MCC, in combination with croscarmellose and glycine, and a stearic acid lubricant. This formulation is similar in its proportions to the

65

formulation of example 21, except that the resulting monolithic tablets contained approximately half of the quantities of example 21. Thus this formulation comprised a two-tablet dosage unit having essentially the same ingredients as example 21.

Ex. 22	mg/tablet
HPMC K4M	63
HPMV K100LV	33
MCC (Prosolv SMCC 50, approx 60um)	100
MCC (Prosolv SMCC 90, approx 110um)	50
Croscarmellose Sodium (AcDiSol)	18
Glycine	25
Ibuprofen, (90 grade)	300
Silicon Dioxide	6
Stearic Acid	6
Total	600

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen was pre-blended with the 3 mg silica in a V-blender at about a 1:100 ratio. The dry pre-blended powder was blended with the remaining excipients. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies. The results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material.

Example 23

This formulation comprised two different viscosities of HPMC and two different particle sizes of silicified MCC, together with croscarmellose and glycine, as also exemplified in Example 21. In this formulation the silicified MCC was present at a concentration of about 42% based on the ibuprofen present, and the weight ratio of Prosolv 50 to Prosolve 90 was about 1:1.5.

Ex. 23	mg/tablet
HPMC K4M	125
HPMV K100LV	65
MCC (Prosolv SMCC 50, approx 60um)	100
MCC (Prosolv SMCC 90, approx 110um)	150
Croscarmellose Sodium (AcDiSol)	35
Glycine	50
Ibuprofen, (90 grade)	600
Silicon Dioxide	12
Stearic Acid	12
Total	1049

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen was pre-blended with 6 mg silica in a V-blender at about a 1:100 ratio. The dry pre-blended ibuprofen powder was then blended with the remaining excipients. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

The results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material.

We Claim:

1. A solid dosage form for modified release following oral administration of ibuprofen comprising:

a hydrophilic polymer having two different viscosities comprising a first hydrophilic polymer having a first low viscosity and a second hydrophilic polymer having a second higher viscosity of at least 4000 cps, in which said first hydrophilic polymer is present at a concentration in the range of 5% to 15% by weight of the ibuprofen, and said second hydrophilic polymer is present at a higher concentration in the range of about 15% to about 30% by weight of the ibuprofen;

300 to 800 mg of ibuprofen in the solid dosage form uniformly dispersed in said hydrophilic polymer;

a dissolution additive dispersed in said hydrophilic polymer in an amount in the range of 10% to 35% by weight of the ibuprofen, wherein said dissolution additive is sodium carbonate, glycine, arginine, croscarmellose sodium or a combination thereof; and

an inert formulation additive dispersed in said hydroxypropyl methylcellulose in an amount in the range of 15% to 75% by weight of the ibuprofen, wherein said formulation additive comprises microcrystalline cellulose;

wherein at least 20% of the ibuprofen is released within 2 hours following oral administration or exposure to an agitated aqueous medium, then thereafter ibuprofen is released at a relatively constant rate over a period of at least 8 hours.

2. A solid dosage form for modified release following oral administration of ibuprofen comprising:

a hydrophilic polymer having two different viscosities comprising a first hydrophilic polymer having a first low viscosity and a second hydrophilic polymer having a second higher viscosity of at least 4000 cps, in which said second hydrophilic polymer is present at a concentration approximately double that of said first hydrophilic polymer said polymers being present at a combined concentration in the range of 30% to 40% by weight of the ibuprofen;

300 to 800 mg of ibuprofen in the solid dosage form uniformly dispersed in said hydrophilic polymer;

a dissolution additive dispersed in said hydrophilic polymer in an amount in the range of 10% to 35% by weight of the ibuprofen, wherein said dissolution additive is sodium carbonate, glycine, arginine, croscarmellose sodium or a combination thereof; and

an inert formulation additive dispersed in said hydroxypropyl methylcellulose in an amount in the range of 15% to 75% by weight of the ibuprofen, wherein said formulation additive comprises microcrystalline cellulose;

wherein at least 20% of the ibuprofen is released within 2 hours following oral administration or exposure to an agitated aqueous medium, then thereafter ibuprofen is released at a relatively constant rate over a period of at least 8 hours, at least 70% of the ibuprofen being released over a period of not more than 14 hours following such administration or exposure.

3. The solid dosage form of claims 1 or 2, in which said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose.
4. The solid dosage form of claims 1 or 2, in which said first hydrophilic polymer has a viscosity of 100 cps.
5. The solid dosage form of claim 4, in which said first hydrophilic polymer is HPMC 100LV present at a concentration in the range of 10-15% by weight of ibuprofen and said second hydrophilic polymer is HPMC K4M present at a concentration in the range of 20-30% by weight of ibuprofen.
6. The solid dosage form of claims 1 or 2, in which said microcrystalline cellulose comprises a first microcrystalline cellulose having a first particle size and a second microcrystalline cellulose having a second particle size.
7. The solid dosage form of claim 6, in which said microcrystalline cellulose comprises a first silicified microcrystalline cellulose having a first particle size of 60 μm and a second silicified microcrystalline cellulose having a second particle size of 110 μm .
8. The solid dosage form of claim 7, wherein said first and second silicified microcrystalline cellulose are present in a weight ratio in the range 0.7:1 to 2:1, said first and second silicified microcrystalline celluloses being present at a combined concentration of 40% to 60% by weight of ibuprofen.
9. The solid dosage form of claims 1 and 2, in which said dissolution additive comprises glycine and croscarmellose.
10. The solid dosage form of claim 9, in which glycine and croscarmellose are each present at a concentration in the range of 5-10% by weight of ibuprofen.
11. A method for modifying release of ibuprofen, wherein a burst of ibuprofen is released promptly after exposure to an aqueous medium, then thereafter ibuprofen is released at a relatively constant rate over a period of at least 8 hours, comprising:

providing a solid dosage form in the form of compressed matrix tablet formed by compression of a uniform blend of components thereof, wherein said components comprise:

a hydrophilic polymer having two different viscosities comprising a first hydrophilic polymer having a first lower viscosity and a second hydrophilic polymer having a second viscosity of at least 4000 cps, in which said first hydrophilic polymer is present at a concentration in the range of 5% to 15% by weight of the ibuprofen and said second hydrophilic polymer is present at a higher concentration in the range of about 15% to about 30% by weight of the ibuprofen;

300 to 800 mg of ibuprofen in the solid dosage form uniformly dispersed in said hydrophilic polymer;

a dissolution additive dispersed in said hydrophilic polymer in an amount in the range of 10% to 35% by weight of the ibuprofen, wherein said dissolution additive is sodium carbonate, glycine, arginine, croscarmellose sodium or a combination thereof; and

an inert formulation additive dispersed in said hydroxypropyl methylcellulose in an amount in the range of 15% to 75% by weight of the ibuprofen, wherein said formulation additive comprises microcrystalline cellulose.

12. The method for modified release of ibuprofen of claim 11, in which said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose.

13. The method for modified release of ibuprofen of claim 11, in which said first hydrophilic polymer has a viscosity of 100 cps.

14. The method for modified release of ibuprofen of claim 13, in which said first hydrophilic polymer is HPMC 100LV present at a concentration in the range of 10-15% by weight of ibuprofen and said second hydrophilic polymer is HPMC K4M present at a concentration in the range of 20-30% by weight of ibuprofen.

15. The method for modified release of ibuprofen of claim 11, in which said microcrystalline cellulose comprises a first silicified microcrystalline cellulose having a first particle size and a second silicified microcrystalline cellulose having a second particle size.

16. The method for modified release of ibuprofen of claim 15, in which said the microcrystalline cellulose comprises a first silicified microcrystalline cellulose having a first particle size of 60 μm and a second silicified microcrystalline cellulose having a second particle size of 110 μm .

30

17. The method for modified release of ibuprofen of claim 16, wherein said first and second silicified microcrystalline celluloses are present in a weight ratio in the range 0.7:1 to 2:1, in which said celluloses are present in a combined concentration of 40% to 60% by weight of ibuprofen.

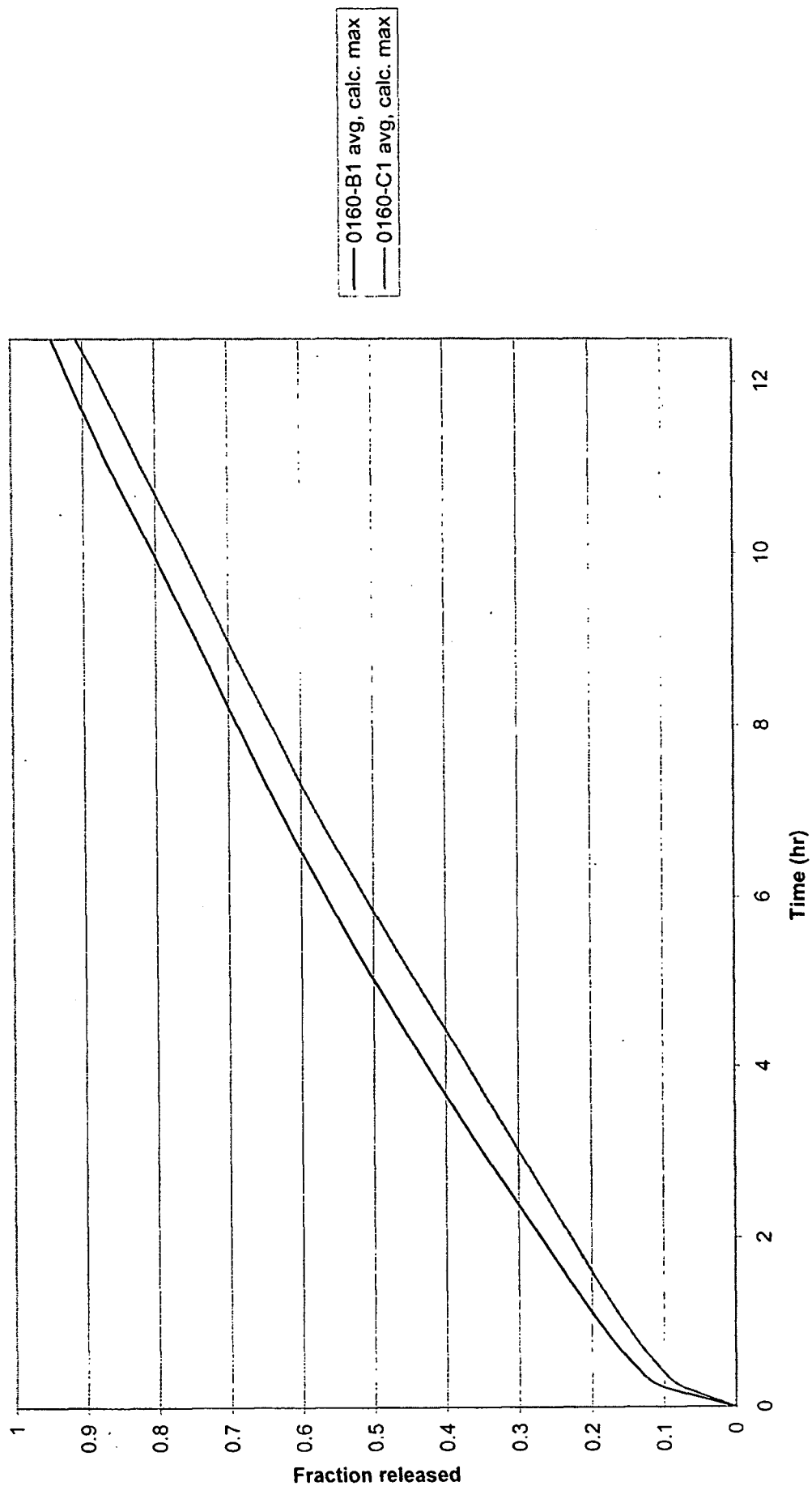
18. The method for modified release of ibuprofen of claim 11, in which said dissolution additive comprises glycine and croscarmellose.

19. The method for modified release of ibuprofen of claim 18, in which glycine and croscarmellose are each present at a concentration in the range of 5-10% by weight of ibuprofen.

31

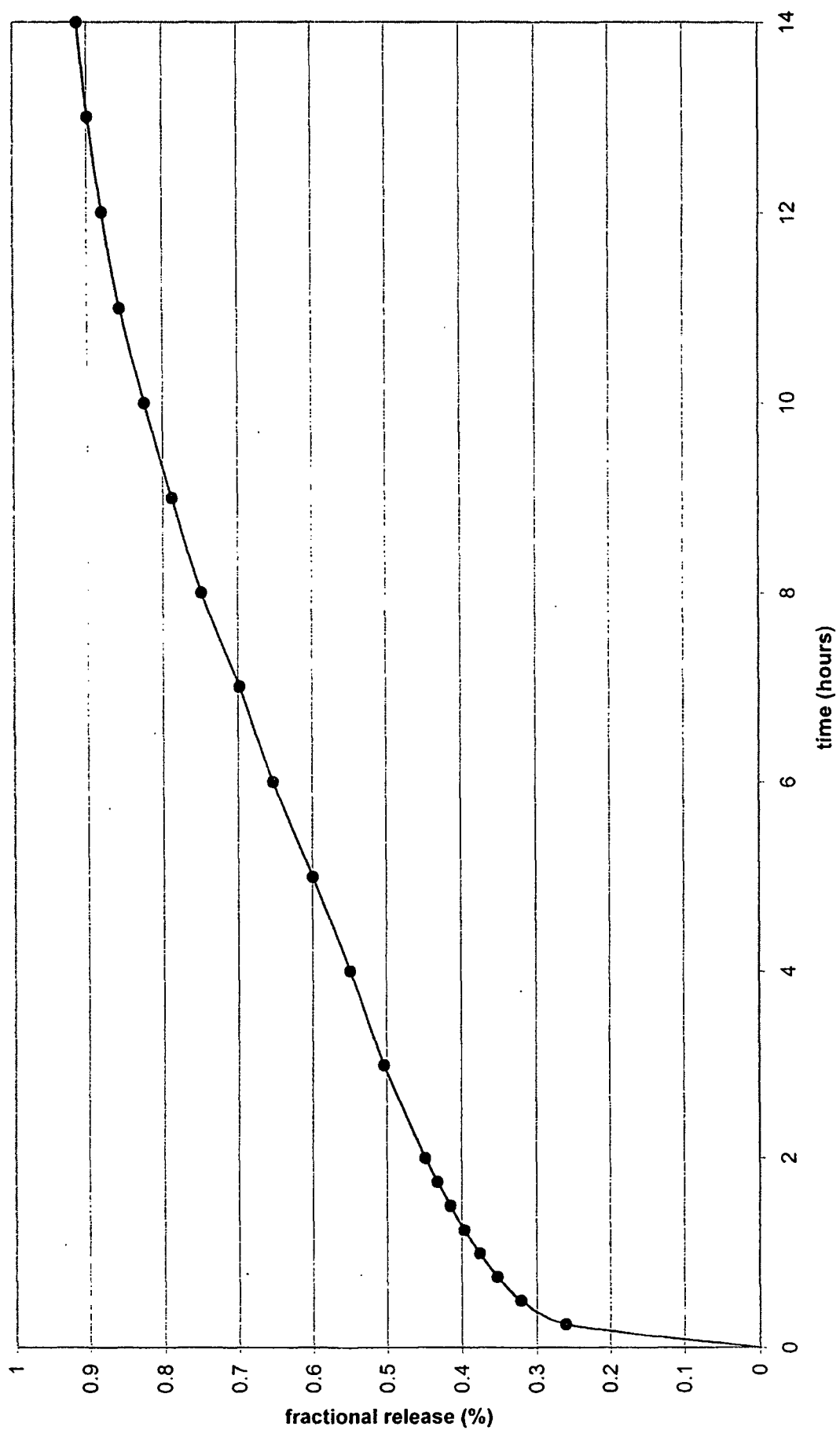
1/19

Figure 1



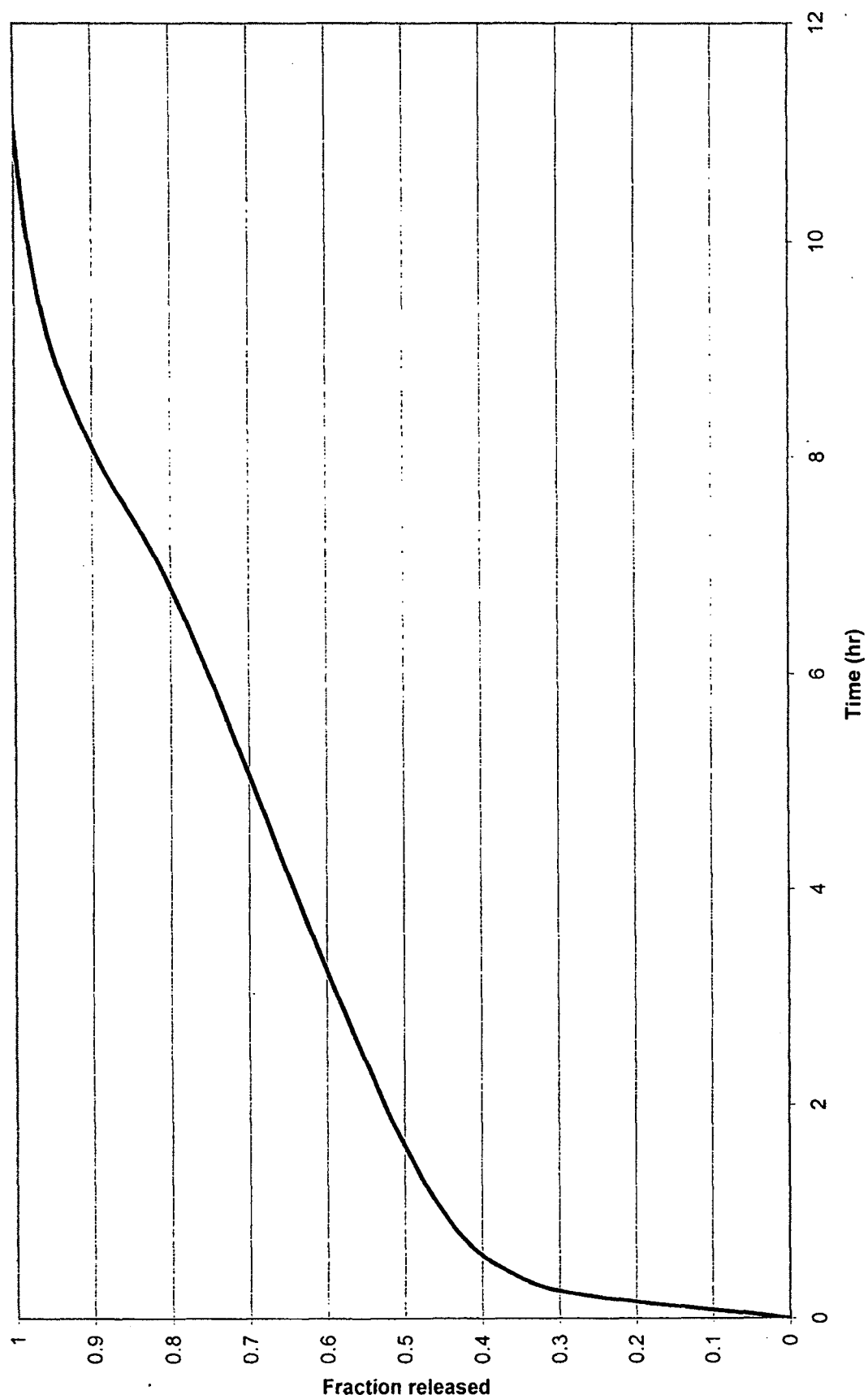
32

Figure 2



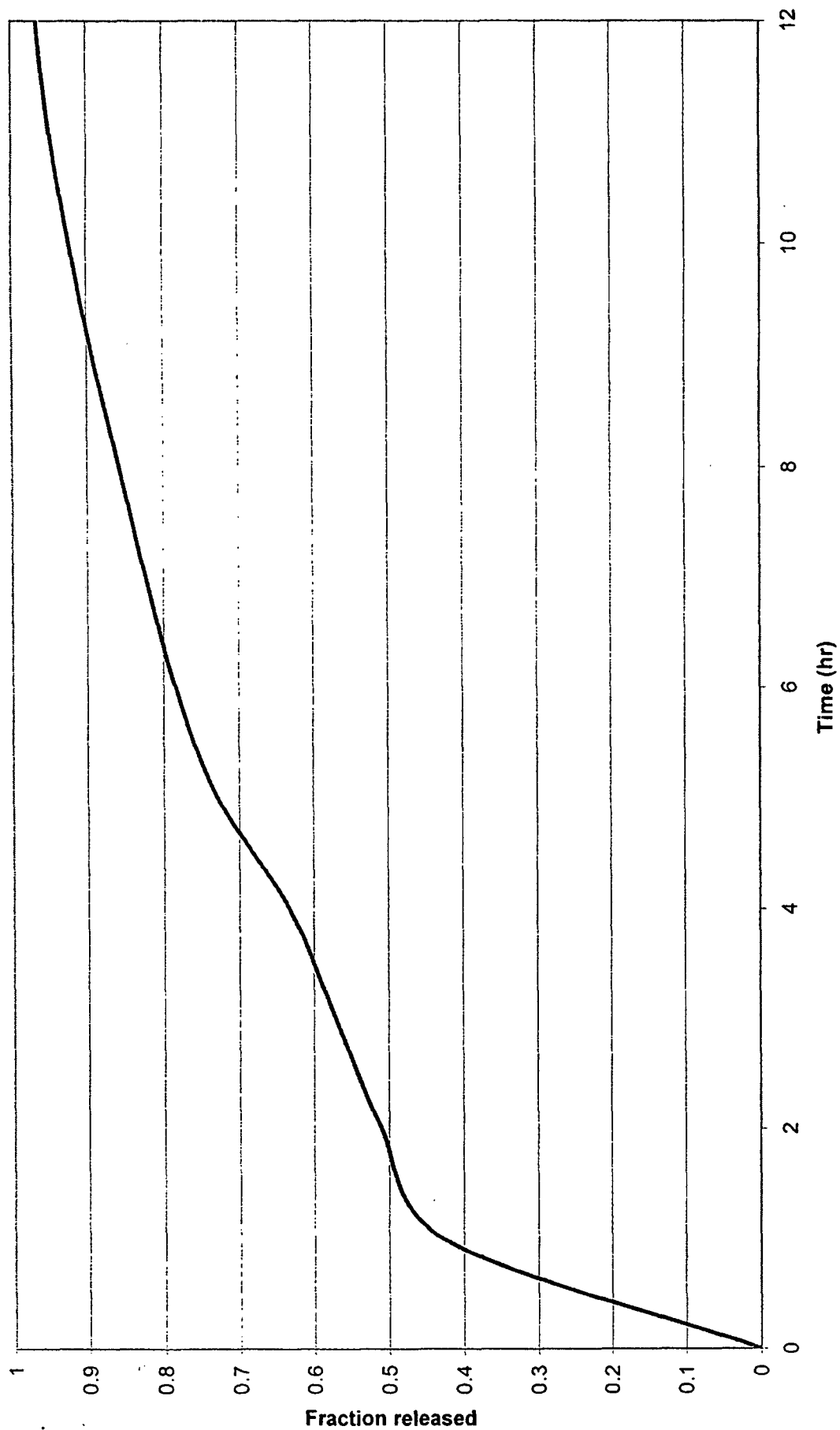
33

Figure 3



34

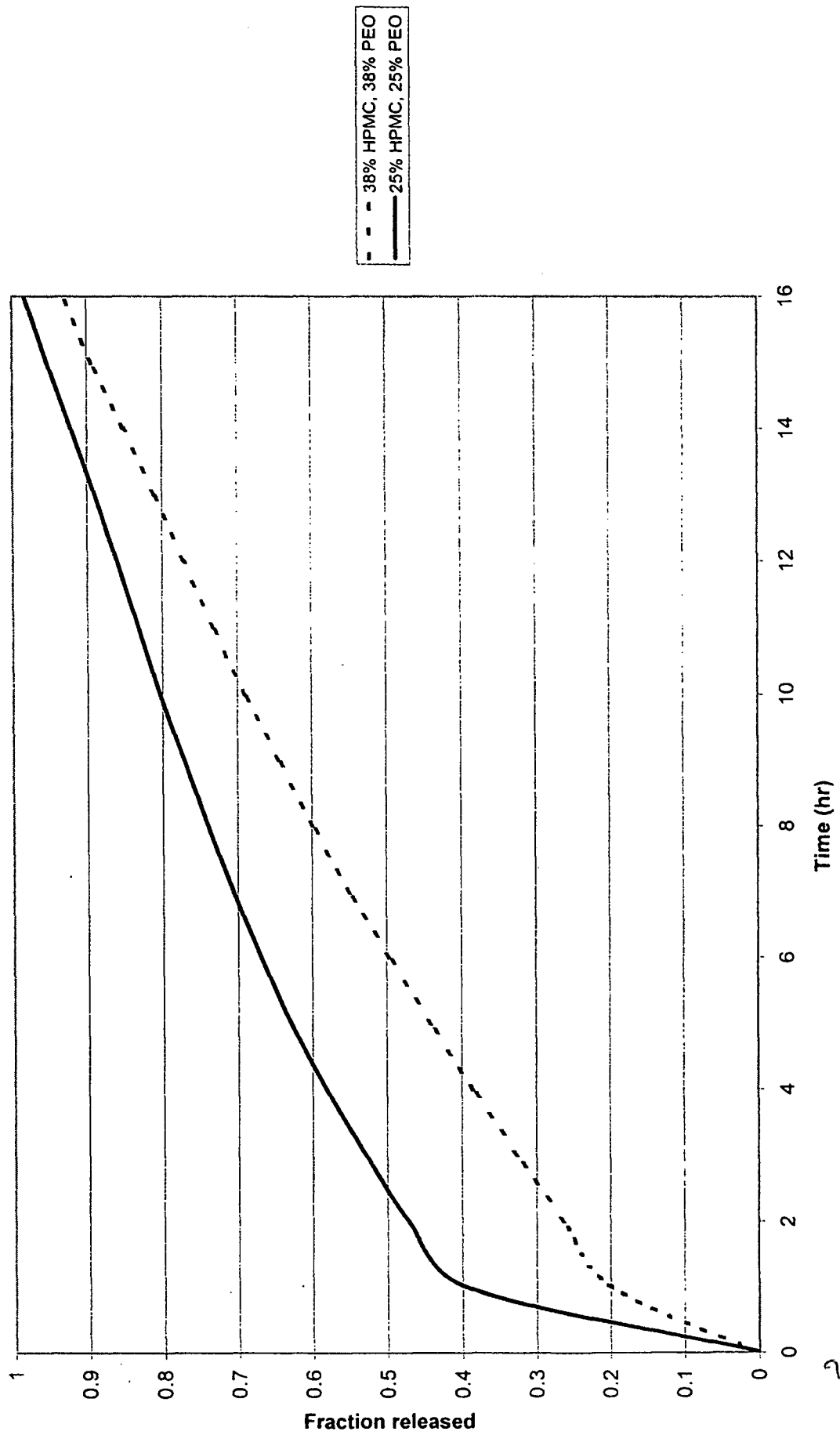
Figure 4



33

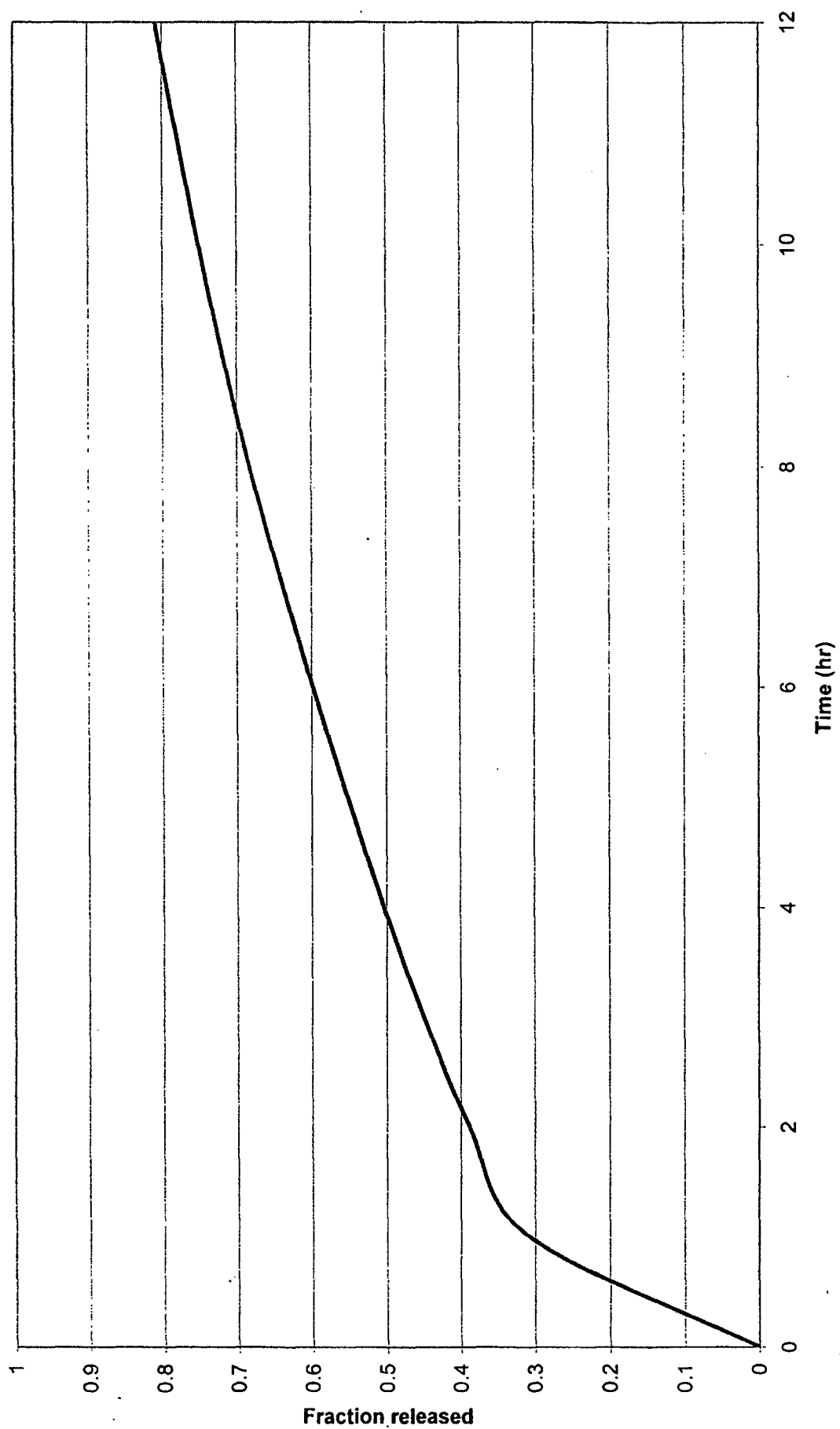
5/19

Figure 5



6/19

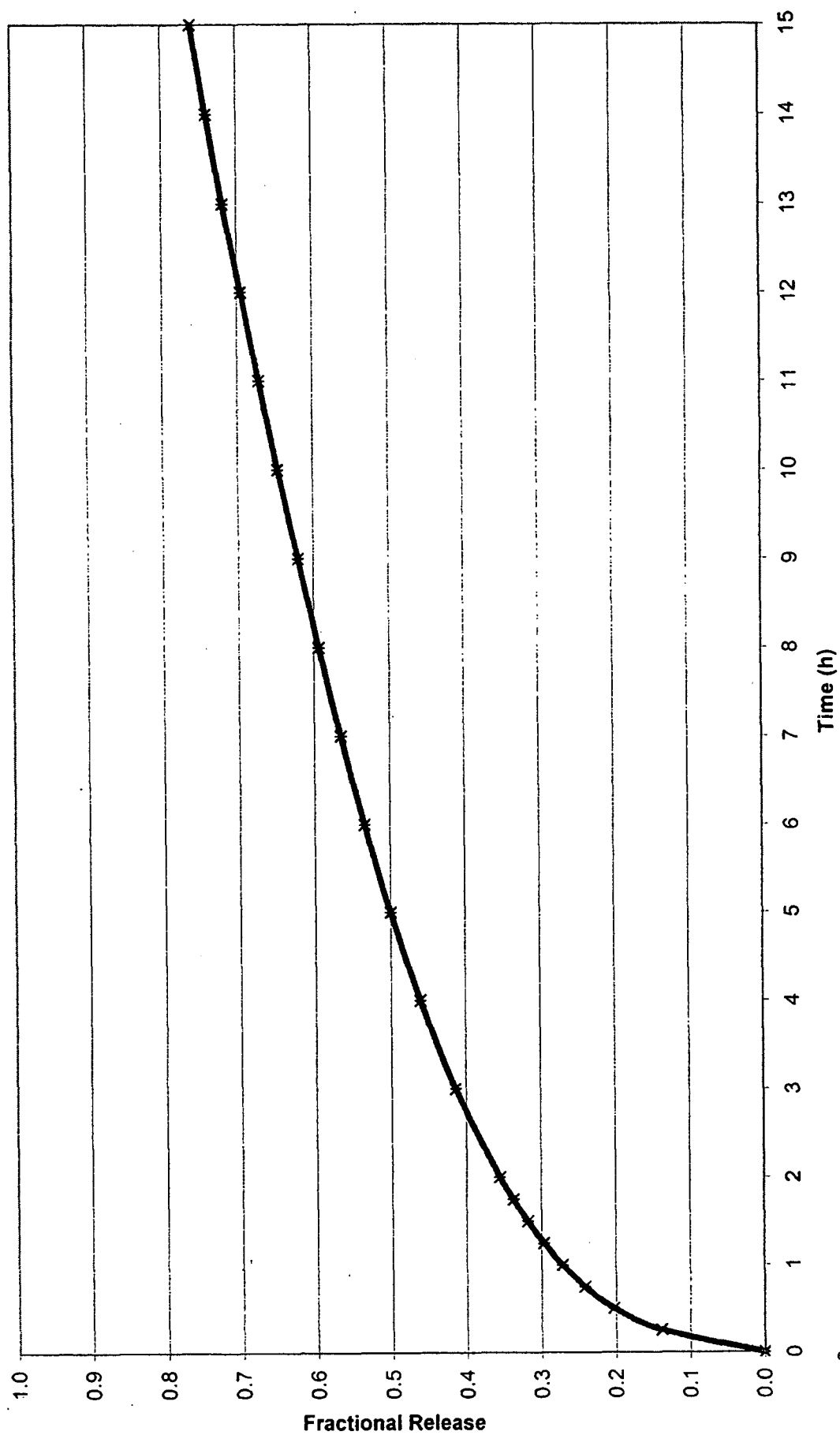
Figure 6



37

7/19

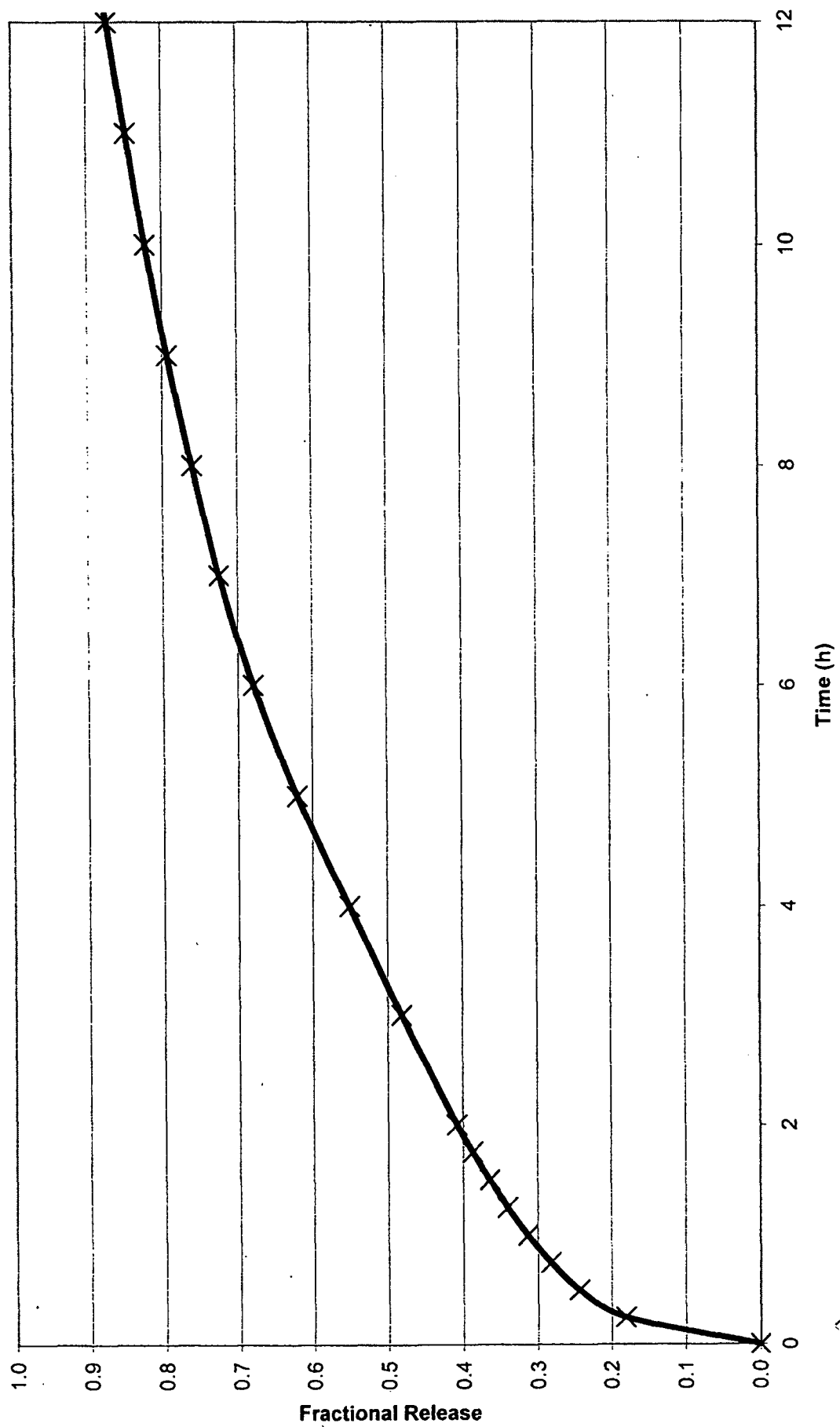
Figure 7



38

8/19

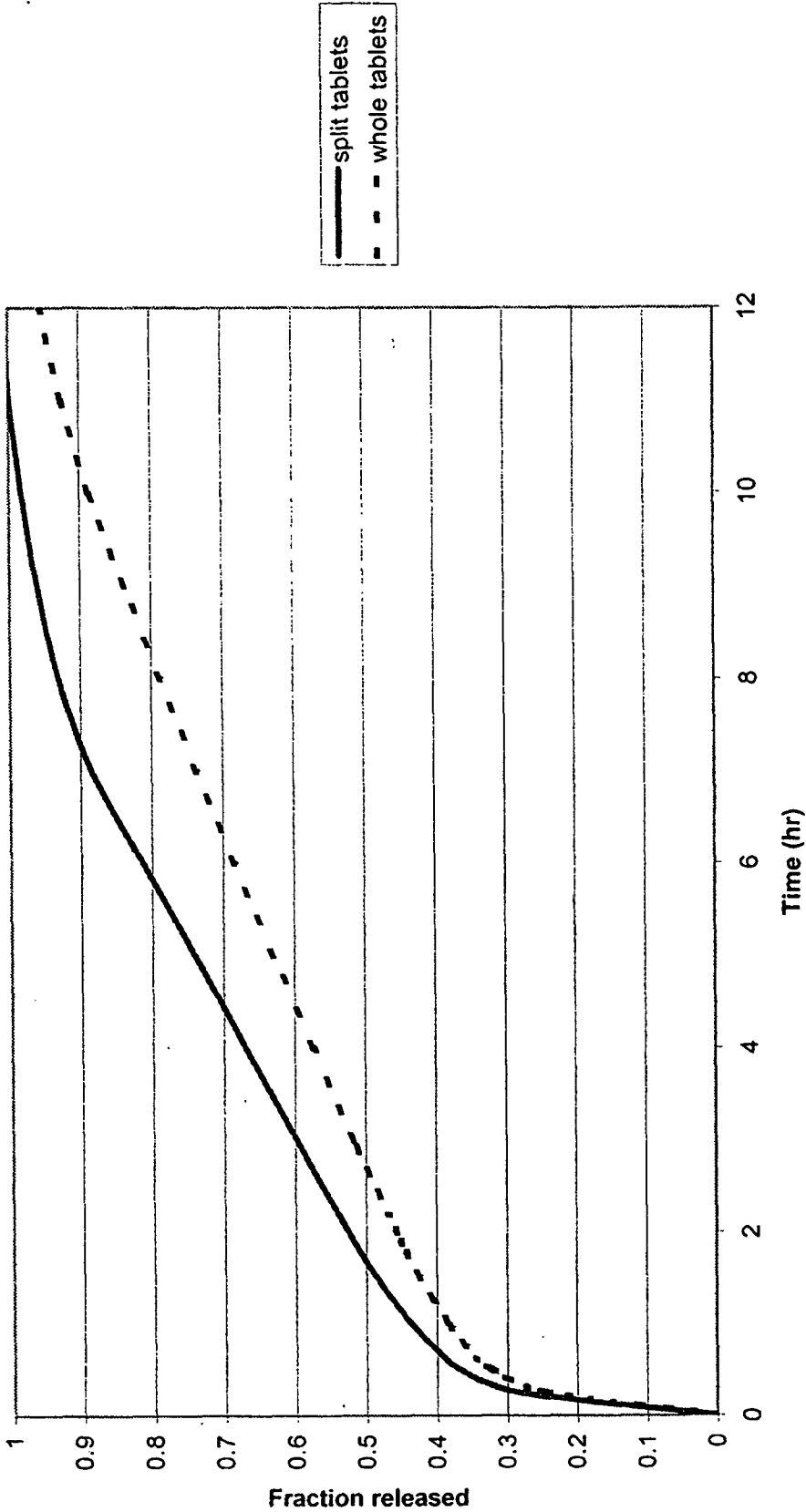
Figure 8



39

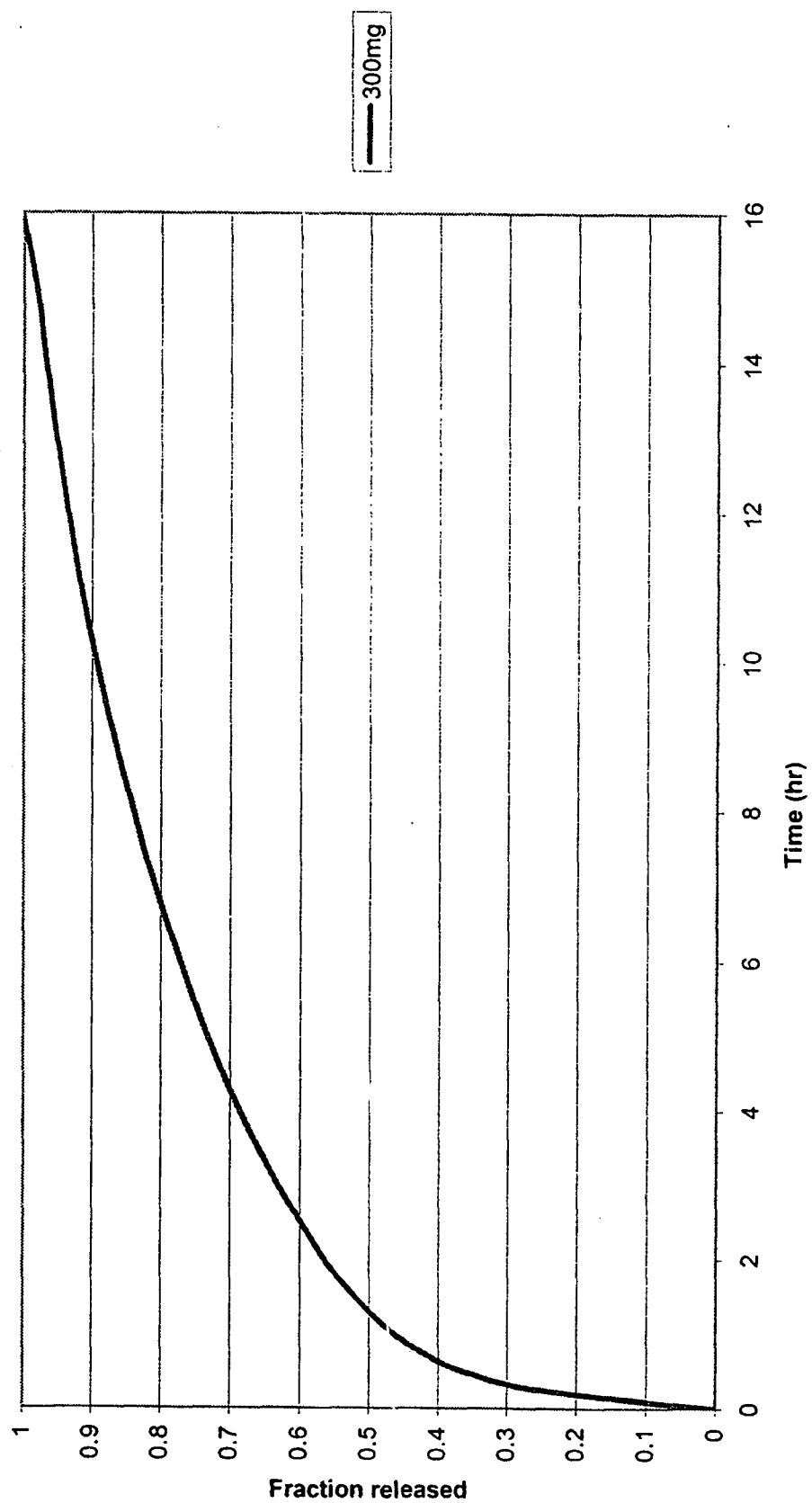
9/19

Figure 9



10/19

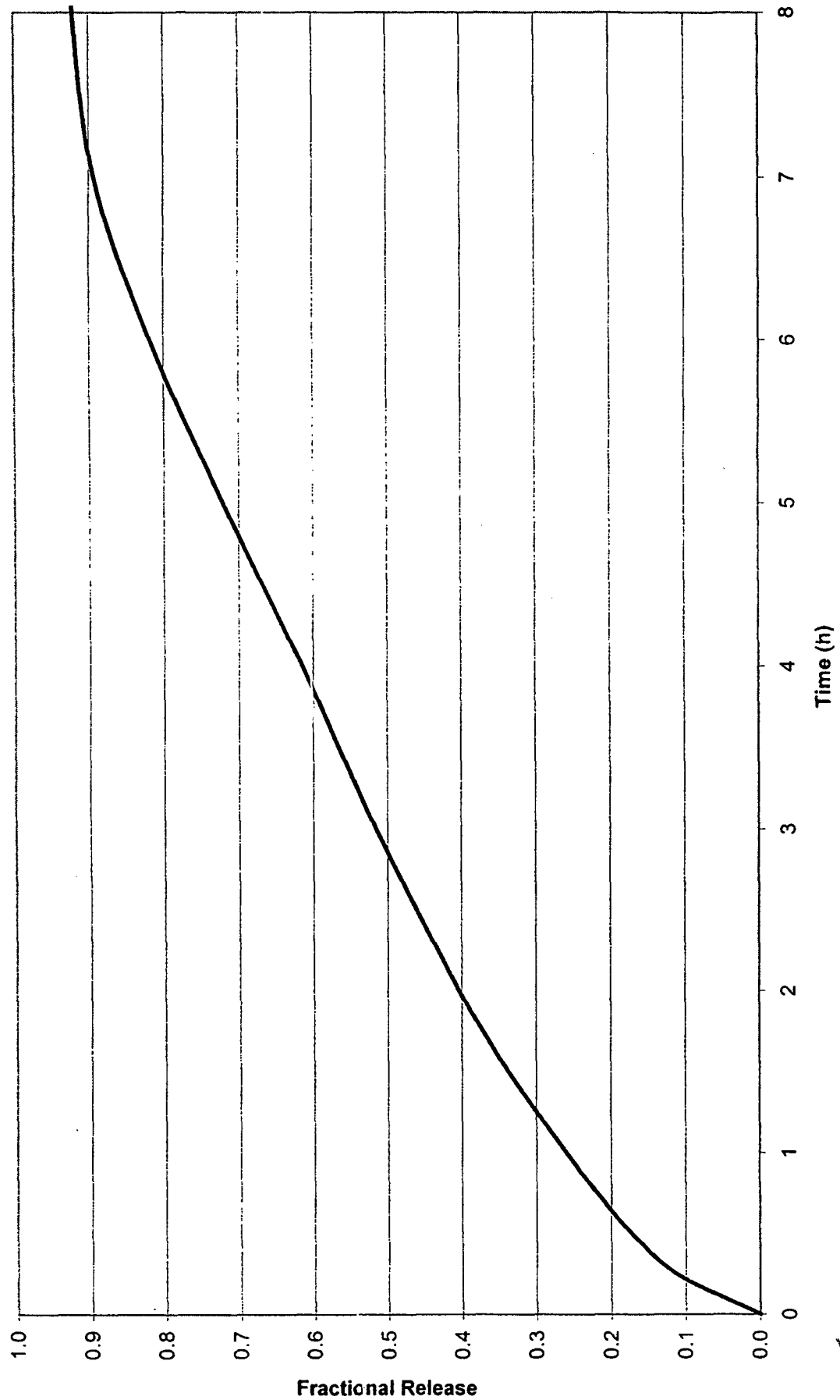
Figure 10



41

11/19

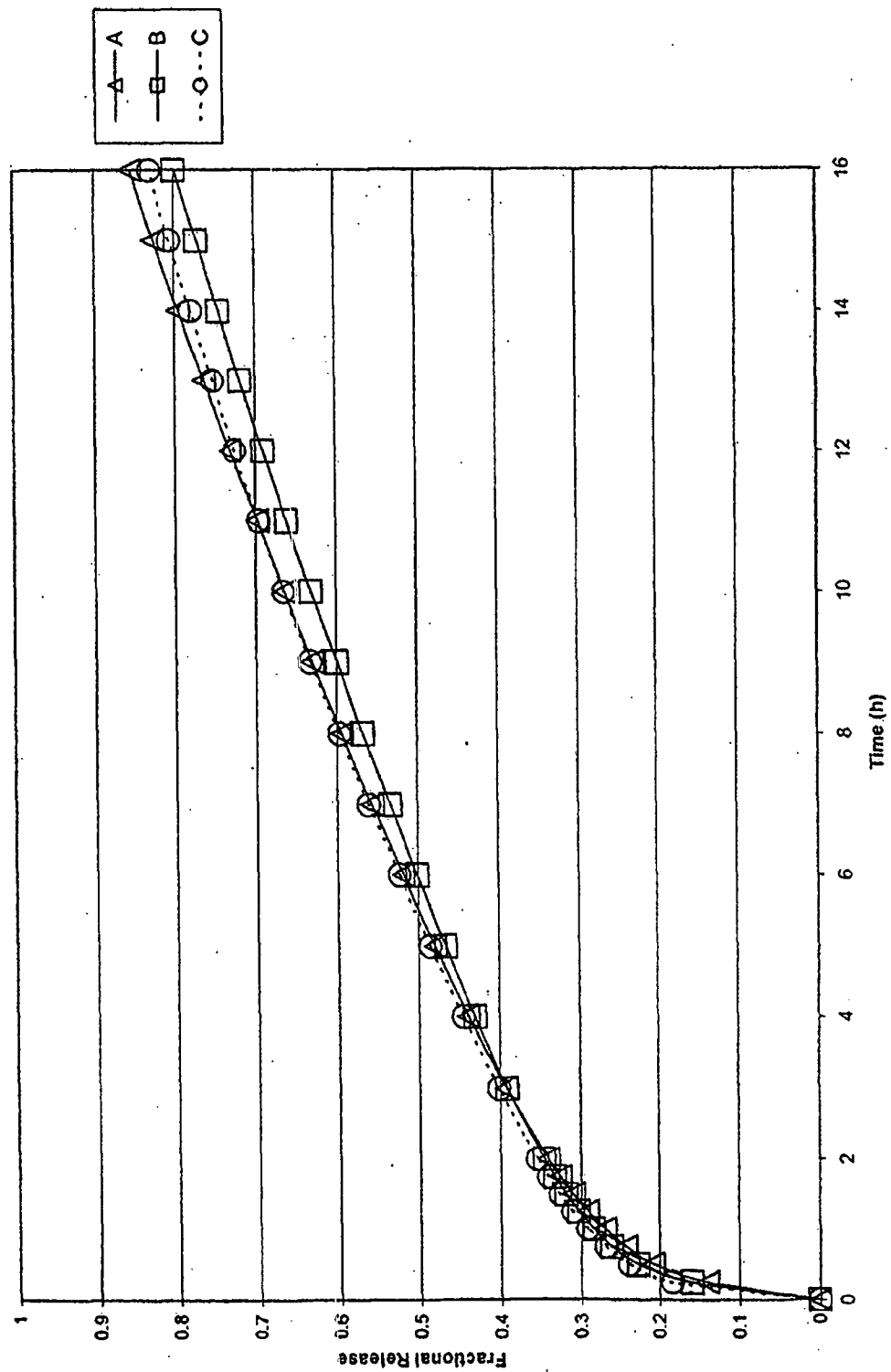
Figure 11



42

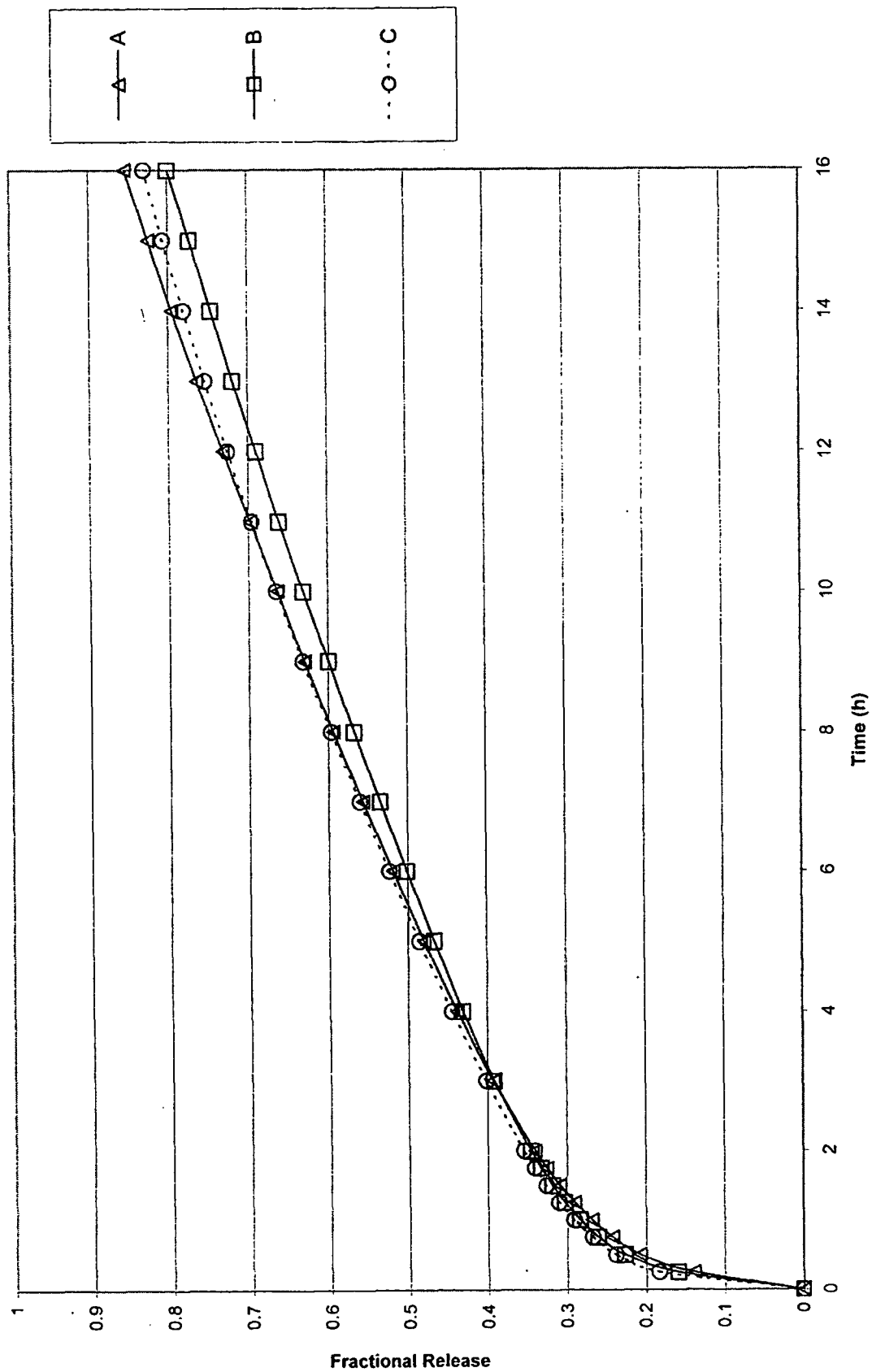
12/19

Figure 12



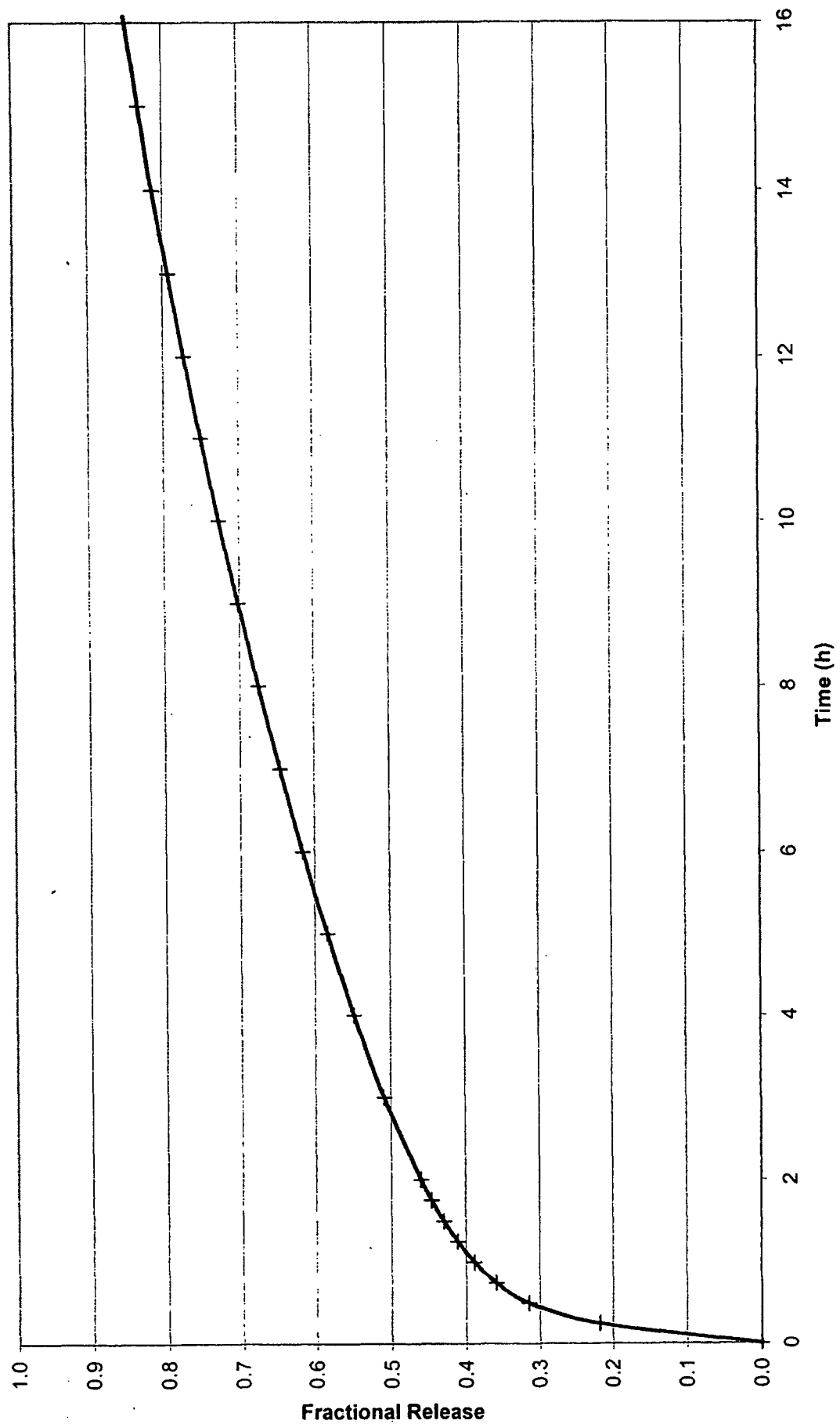
13/19

Figure 13



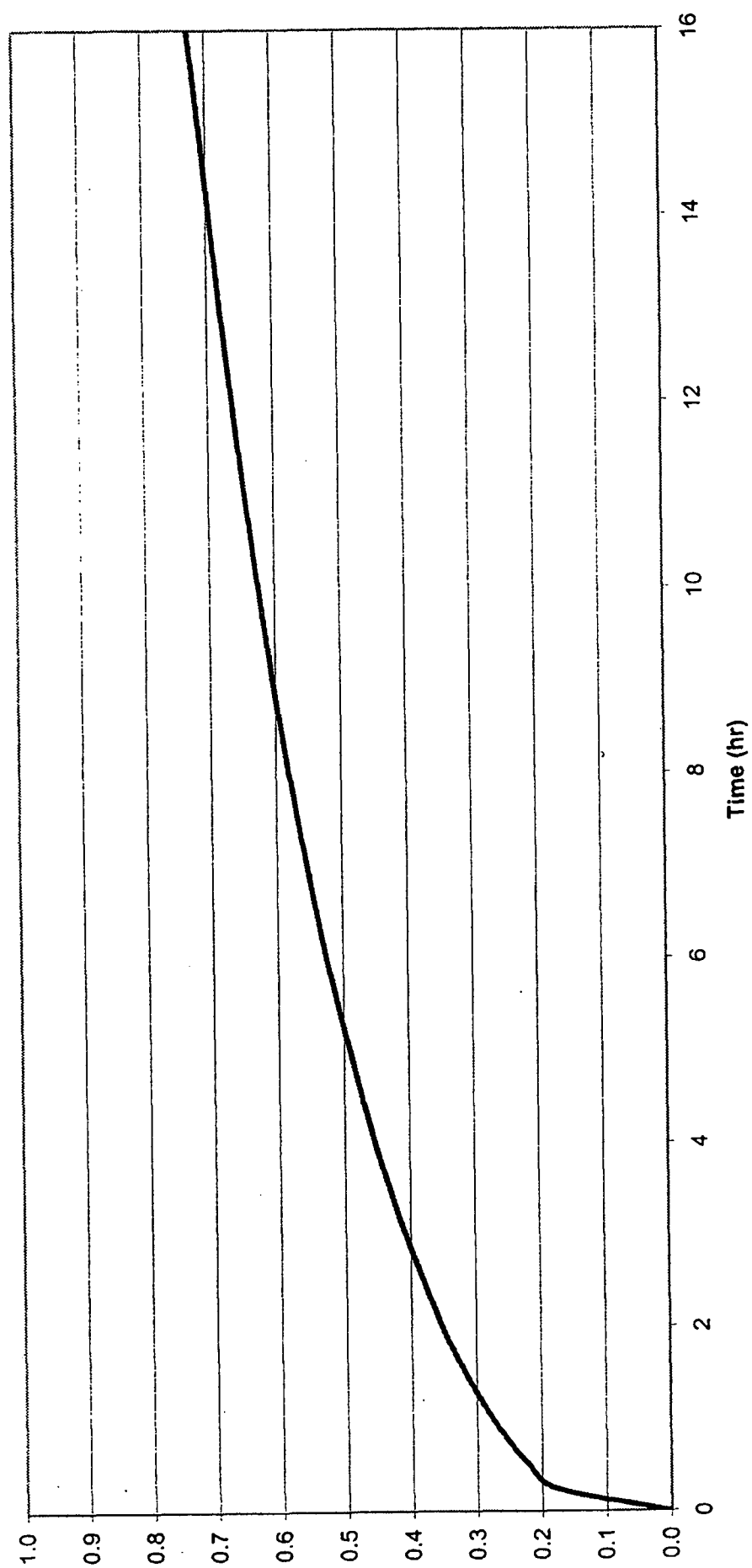
14/19

Figure 14



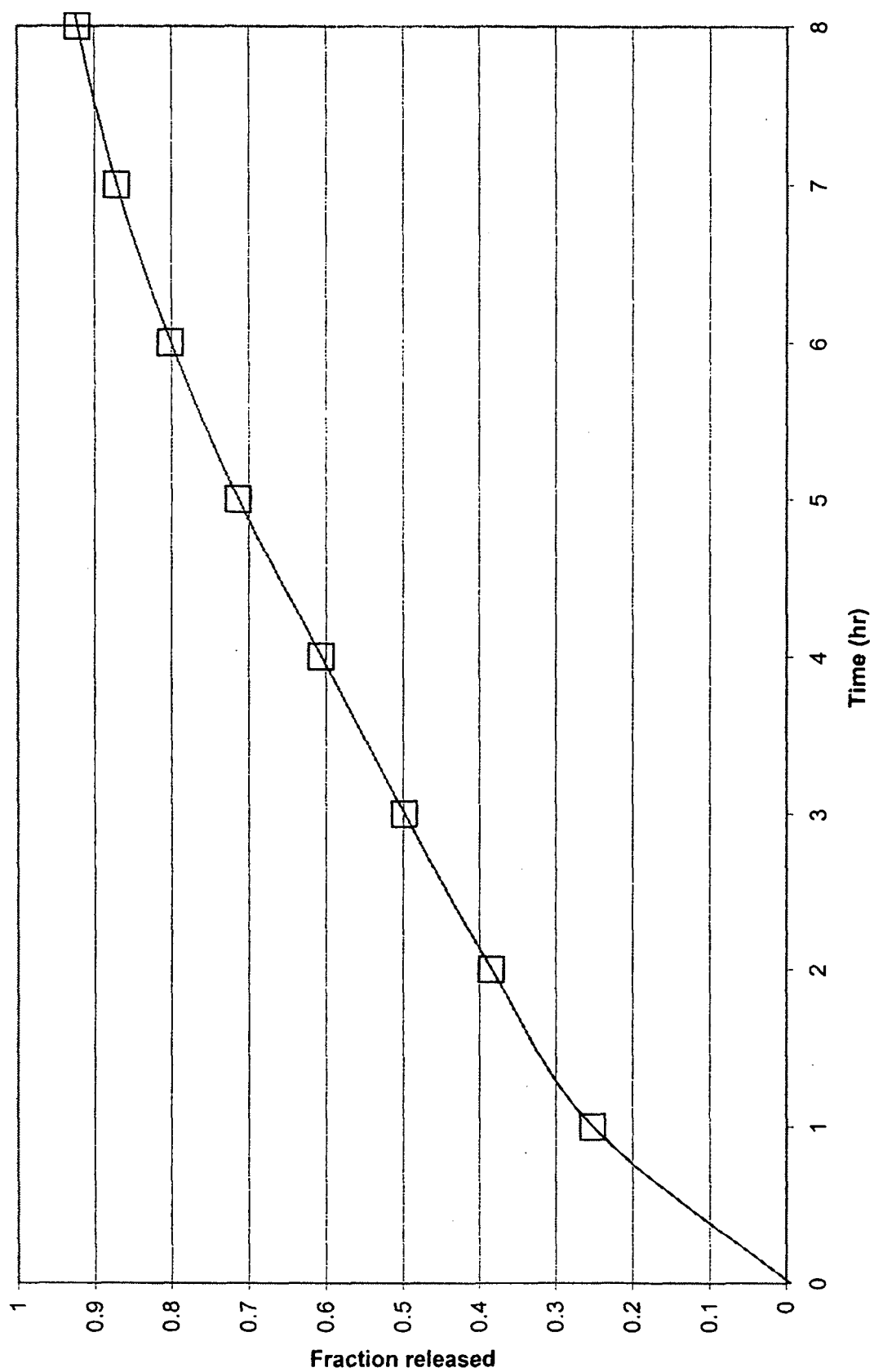
45

Figure 15



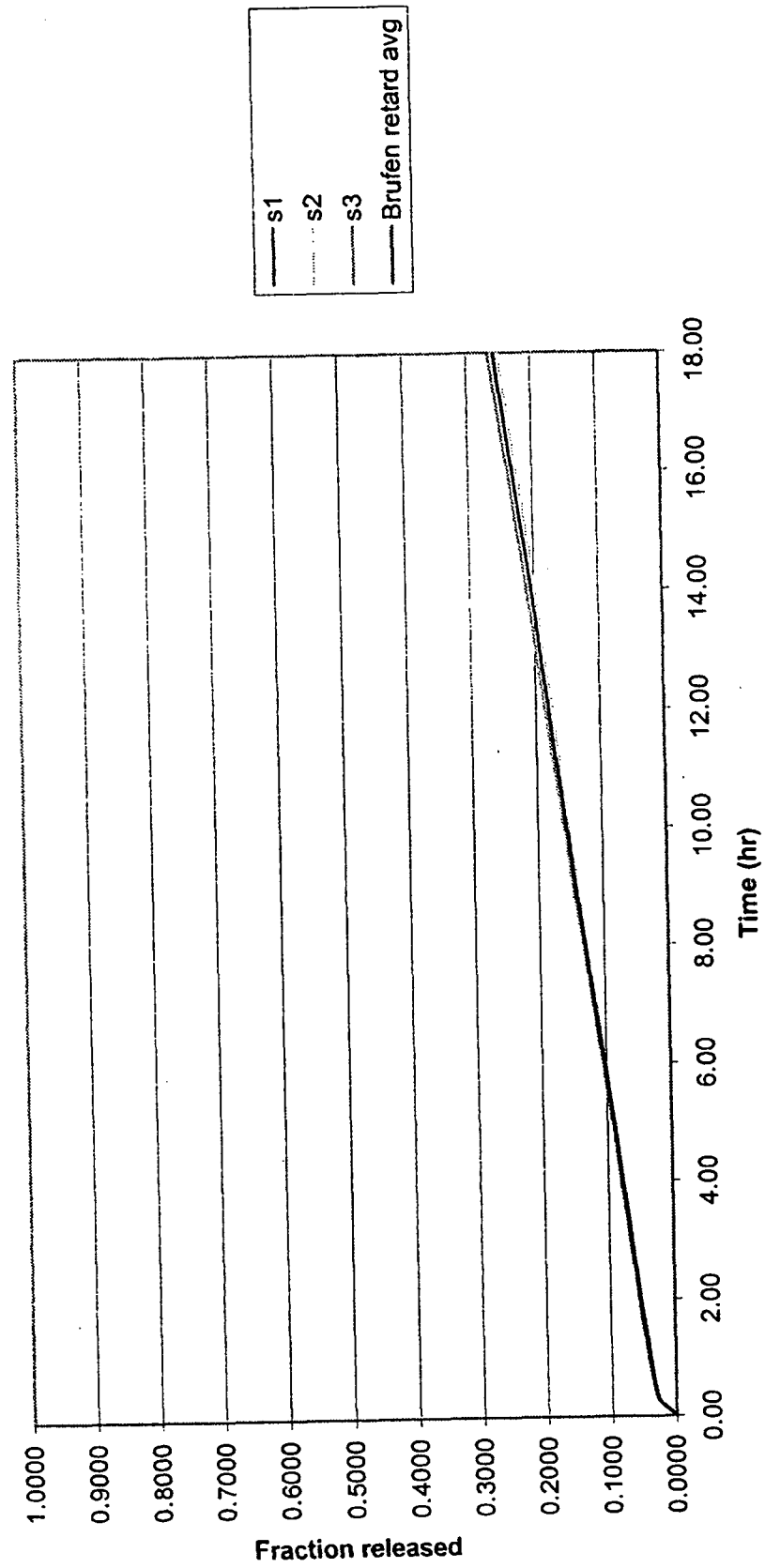
4/6

Figure 16



17/19

FIGURE 17



48

Figure 18

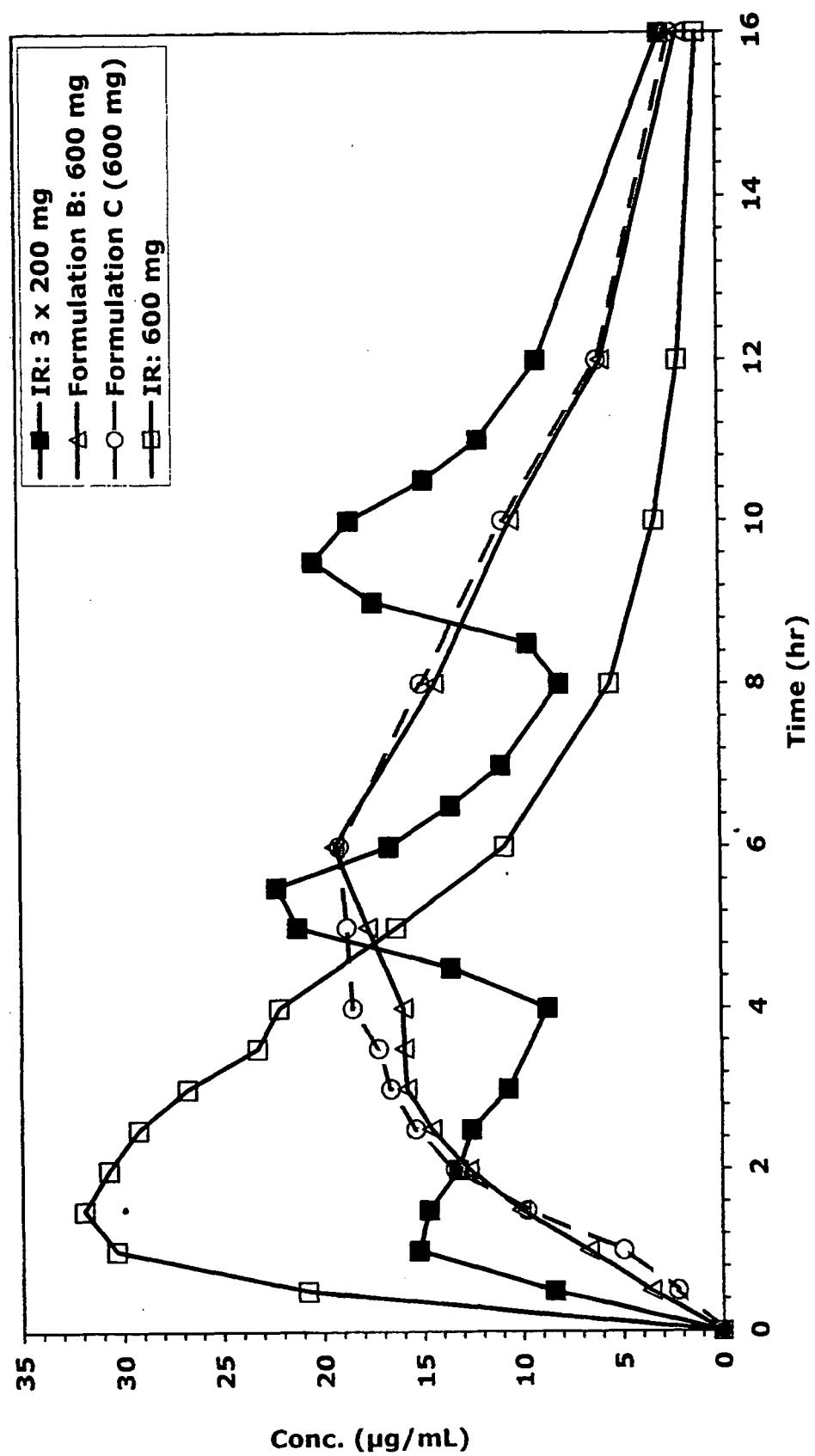
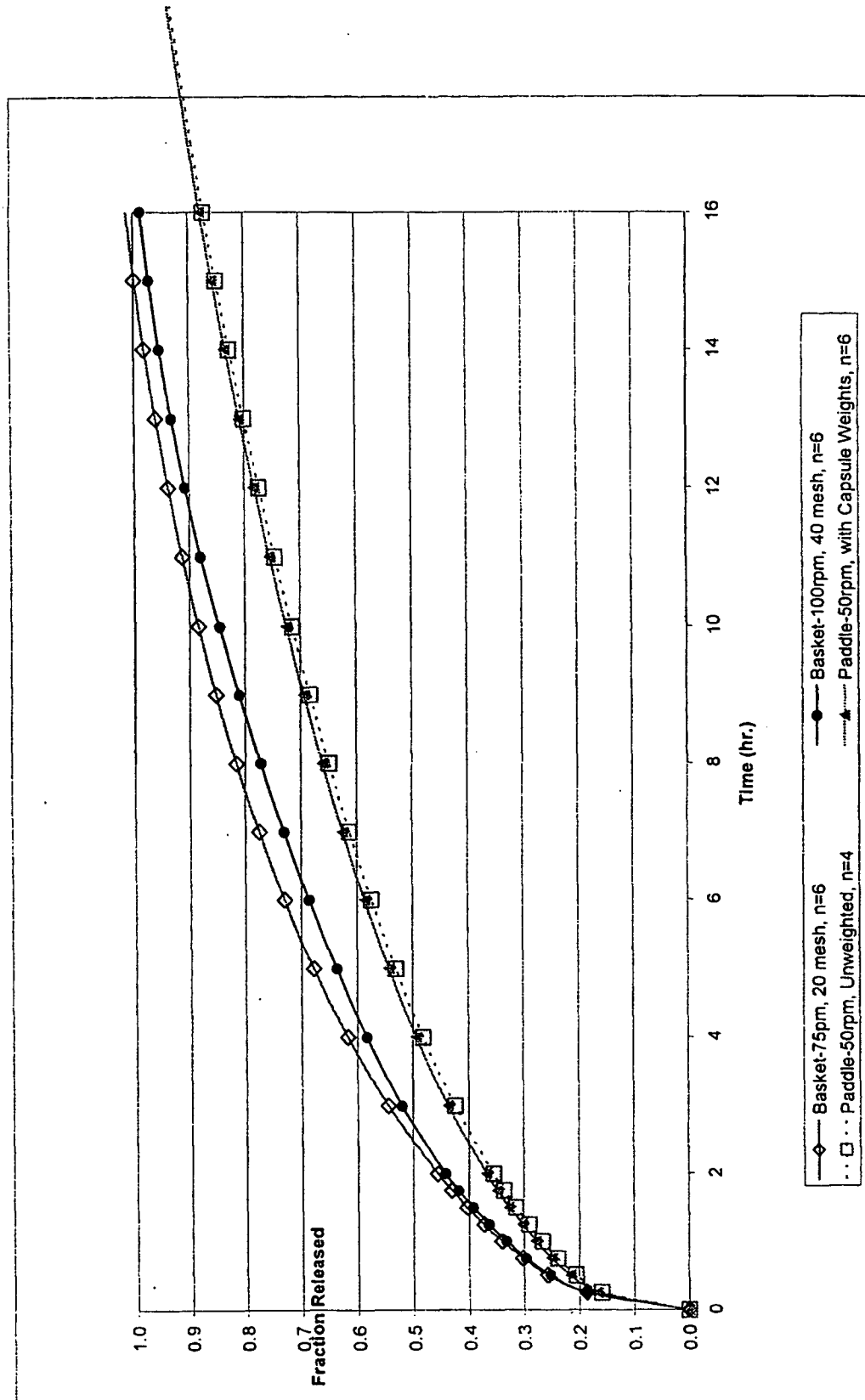


Figure 19



FORMA DE DOSIS DE IBUPROFENO DE LIBERACIÓN MODIFICADA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud es una solicitud
5 internacional correspondiente a la Solicitud de E.U. Serie
No. 11/633,322, presentada el 4 de Diciembre de 2006, la cual
es una continuación en parte de la Solicitud de E.U. Serie
No. 11/238,802 presentada el 29 de Septiembre de 2005, la
cual reivindica el beneficio de las Solicitudes Provisionales
10 de E.U. Nos. 60/614,932 presentada el 30 de Septiembre de
2004 y 60/689,631 presentada el 10 de Junio de 2005.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El ibuprofeno es ácido 2-(4-isobutilfenil)
propiónico y es un compuesto anti-inflamatorio no esteroide
15 (NSAID), que exhibe altos niveles de actividades anti-
inflamatorias, analgésicas y antipiréticas necesarias para el
tratamiento efectivo de la artritis reumatoide y la
osteoartritis y otras condiciones inflamatorias. La mayoría
de las formas de dosis del ibuprofeno son formas de dosis de
20 liberación inmediata que proporcionan un rápido inicio de la
acción terapéutica, declinando después rápidamente los
niveles del ingrediente activo, necesitando una dosificación
repetida. Estas no mantienen los niveles terapéuticos de un
tratamiento durante un período prolongado de tiempo. Así, se
25 requiere una dosificación repetida a intervalos de cuatro a

51

seis horas. Las formulaciones que reivindican una liberación prolongada fallan en tener una descarga inicial del fármaco y así exhiben un retraso sustancial entre la administración y el logro de un nivel en sangre terapéutico efectivo. En
5 consecuencia, existe la necesidad de una forma de dosis sólida, por ejemplo, una tableta comprimida, que proporcione una descarga inicial de ibuprofeno liberado, conduciendo a un pronto inicio de la acción, proporcionando entonces después de esto, una liberación sostenida de ibuprofeno suficiente
10 para mantener niveles benéficos en sangre de ibuprofeno durante un periodo prolongado de 8 o más horas.

Se sabe que el ibuprofeno no es directamente compresible y los intentos por elaborar directamente el ibuprofeno dan como resultado tabletas que se adhieren a las
15 superficies de la prensa para elaborar tabletas, son demasiado quebradizas para su almacenamiento o transporte o que se dividen en dos o más segmentos cuando se expulsan de la prensa para elaborar tabletas. Para evitar esos problemas de elaboración, los expertos en la técnica llevan a cabo una
20 etapa preliminar previa a la elaboración de tabletas en la cual el ibuprofeno se granula en húmedo con un aditivo de celulosa microcristalina para formar una composición granular que comprende ibuprofeno y celulosa microcristalina, que entonces es capaz de mezclarse con excipientes adicionales
25 y/o puede comprimirse directamente para la elaboración de una



forma de dosis sólida adecuada. En consecuencia, existe la necesidad de una mezcla seca de ibuprofeno que sea adecuada para la elaboración de una forma de dosis en tableta satisfactoria, obviando la necesidad de una etapa de pre-
5 granulación.

SUMARIO DE LA INVENCION

De acuerdo con lo anterior, hemos proporcionado una forma de dosis sólida para administración oral de ibuprofeno que comprende una formulación de liberación modificada de
10 ibuprofeno que proporciona un efecto de descarga inmediato y después de esto una liberación sostenida de suficiente ibuprofeno para mantener los niveles en sangre de al menos 6.4 ug/ml durante un periodo prolongado de al menos 8 horas después de la administración de una sola dosis.

15 Más particularmente, la invención comprende una forma de dosis sólida para administración oral que comprende un polímero hidrofílico, una cantidad farmacéuticamente efectiva de ibuprofeno en el intervalo de 300 mg a 800 mg uniformemente dispersa en el polímero, un aditivo de
20 disolución disperso en el polímero en una cantidad en el intervalo de 10% a 35% por peso de ibuprofeno y un aditivo de formulación disperso en el polímero en una cantidad de 15% a 75% por peso de ibuprofeno. La forma de dosis libera el ibuprofeno a una tasa suficiente para suministrar
25 inicialmente una cantidad efectiva de ibuprofeno



inmediatamente después de la administración dentro de aproximadamente 2.0 horas después de la administración, preferentemente dentro de 30 - 60 minutos después de la administración, como se ejemplifica. La forma de dosis
5 suministra entonces subsecuentemente la cantidad restante de ibuprofeno a una tasa relativamente constante, suficiente para mantener un nivel benéfico de ibuprofeno durante un período de suministro predeterminado de al menos 8 horas.

Como se utiliza en la presente, una tasa
10 relativamente constante se refiere a una relación sustancialmente lineal mostrada en los ejemplos, después de la descarga inicial (hasta aproximadamente 2 horas) entre el porcentaje liberado y el tiempo transcurrido.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

15 La Figura 1 es una disolución *in vitro* del Ejemplo 1.

La Figura 2 es una disolución *in vitro* del Ejemplo 2.

La Figura 3 es una disolución *in vitro* del Ejemplo
20 3.

La Figura 4 es una disolución *in vitro* del Ejemplo 4.

La Figura 5 es una disolución *in vitro* del Ejemplo 5.

25 La Figura 6 es una disolución *in vitro* del Ejemplo

54

6. La Figura 7 es una disolución *in vitro* del Ejemplo
7. La Figura 8 es una disolución *in vitro* del Ejemplo
- 5 8. La Figura 9 es una disolución *in vitro* del Ejemplo
9. La Figura 10 es una disolución *in vitro* del Ejemplo
10. La Figura 11 es una disolución *in vitro* del Ejemplo
- 10 11. La Figura 12 es una disolución *in vitro* del Ejemplo
12. La Figura 13 es una disolución *in vitro* del Ejemplo
- 15 13. La Figura 14 es una disolución *in vitro* del Ejemplo
14. La Figura 15 es una disolución *in vitro* del Ejemplo
15. La Figura 16 es una disolución *in vitro* del Ejemplo
- 20 16. La Figura 17 es una disolución *in vitro* de BRUFEN
RETARD, una forma de liberación prolongada de ibuprofeno
disponible para su venta en Europa.
- 25 La Figura 18 son los datos *in vivo* de la



comparación de la presente invención versus Motrin®.

La Figura 19 es una disolución *in vitro* del Ejemplo 21.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 La presente invención se ilustra y se describe
adicionalmente mediante la referencia a la siguiente
descripción, ejemplos y la siguiente exposición. En los
ejemplos y la siguiente exposición, se proporciona el uso de
polímeros, electrolitos, aditivos, cargas y auxiliares de
10 formación de tabletas particulares solamente como ejemplo y
no pretende limitar el alcance de esta invención. Aunque la
invención se ilustra y se describe en la presente con
referencia a las modalidades específicas, la invención no
pretende limitarse a los detalles mostrados. Más bien,
15 pueden efectuarse diversas modificaciones en los detalles
dentro del alcance y intervalo de equivalentes de las
reivindicaciones y sin apartarse de la invención.

El contenido de ibuprofeno de la forma de dosis
puede encontrarse entre el intervalo de aproximadamente 300
20 mg y aproximadamente 800 mg por unidad de dosis, por ejemplo,
aproximadamente 300, 400 o 600 mg por forma de dosis
unitaria. También se contempla el uso de profármacos de
ibuprofeno tales como ibuprofeno-lisina e ibuprofeno-
arginina. Si se desea una forma de dosis más pequeña, puede
25 dividirse una sola dosis de ibuprofeno entre múltiples

54

unidades de dosis, por ejemplo, dos o tres, tales como tabletas, que pueden administrarse sustancialmente al mismo tiempo. La forma de dosis puede comprender desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 75% por peso de
5 ibuprofeno.

El polímero hidrofílico utilizado en la forma de dosis puede seleccionarse de una amplia variedad de polímeros hidrofílicos. Los polímeros hidrofílicos adecuados para su uso en la formulación de liberación sostenida incluyen: una o
10 más gomas hidrófilas naturales o parcial o totalmente sintéticas tales como acacia, goma tragacanto, goma de algarroba, goma guar o goma karaya; sustancias celulósicas modificadas tales como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa,
15 hidroxietilcelulosa o carboxietilcelulosa; sustancias proteináceas tales como agar, pectina, carragenina, gelatina, caseína, zeína y alginatos; y otros polímeros hidrofílicos tales como carboxipolimetileno, bentonita, silicato de aluminio de magnesio, polisacáridos, derivados de almidón
20 modificado y otros polímeros hidrofílicos conocidos por los expertos en la técnica o una combinación de tales polímeros.

Estos polímeros hidrofílicos, al administrarse o exponerse a un ambiente acuoso, se gelifican y se disuelven lentamente en un medio ácido acuoso permitiendo así que el
25 ibuprofeno se difunda desde el gel en el estómago y el tracto

5X

gastrointestinal. La hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) y otros polímeros hidrofílicos mencionados anteriormente pueden encontrarse disponibles en formas que tienen tasas de viscosidad variables. En general, estos polímeros o la
5 combinación de los mismos, pueden encontrarse presentes en la forma de dosis solos o en combinación en una cantidad o en una concentración en el intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% por peso de ibuprofeno presente en la formulación, por ejemplo, de aproximadamente 10% a
10 aproximadamente 50% o de aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, dependiendo del patrón de liberación que se busca lograr con la forma de dosis particular.

Un polímero hidrofílico útil en la presente invención es HPMC K4M. Este es un polímero hidrofílico no
15 iónico dilatable elaborado por The Dow Chemical Company bajo el nombre comercial "Methocel". El HPMC K4M también se refiere como HPMC K4MP, en el cual la "P" se refiere al éter de celulosa premium diseñado para formulaciones farmacéuticas. El "4" en la abreviatura sugiere que el
20 polímero tiene una viscosidad nominal (2% en agua) de 4000. El porcentaje de los grupos metoxilo e hidroxipropilo es de 19-24 y de 7-12, respectivamente. En su forma física, el HPMC K4M es un polvo blanquecino fluyente con una limitación de tamaño de partícula de 90% de criba < 100 mallas. Una
25 lista más completa de HPMC incluye K100LVP, K15MP, K100MP,



E4MP y E10MP CR con viscosidades nominales de 100, 15000, 100000, 4000 y 10000, respectivamente.

En una modalidad se proporciona una formulación en la cual el polímero hidrofílico comprende dos viscosidades de HPMC empleadas en los mismos o en diferentes porcentajes en relación a la cantidad de ibuprofeno presente en la formulación. Por ejemplo, puede utilizarse un polímero de viscosidad baja tal como HPMC 100LV en una concentración en el intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, adecuadamente de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%. Como se utiliza en la presente, viscosidad baja se refiere a un polímero que tiene una viscosidad menor que 4000 cps. De acuerdo con la presente invención, tales polímeros de viscosidad baja pueden utilizarse en combinación con un polímero de mayor viscosidad tal como, por ejemplo, HPMC K4M, HPMC K15M o HPMC K100M. El polímero de mayor viscosidad se emplea en una concentración que puede ser sustancialmente la misma o una diferente a la del polímero de viscosidad baja, pero se emplea adecuadamente a una concentración más alta en el intervalo de aproximadamente 10-30%, adecuadamente de 15-30% por peso de ibuprofeno, en la cual las cantidades combinadas de HPMC empleadas en la formulación pueden encontrarse en el intervalo de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en relación a la cantidad de ibuprofeno presente en la formulación. En un ejemplo, se emplea

5

aproximadamente 11% de HPMC K100LV en combinación con aproximadamente 21% de HPMC K4M, un total de aproximadamente 32% de HPMC en base a la cantidad de ibuprofeno presente en la formulación, en la cual la proporción en peso del HPMC de mayor viscosidad al de menor viscosidad es de aproximadamente 2:1.

La forma de dosis sólida incluye también al menos un aditivo de formulación tal como uno o más de una carga, un diluyente o un auxiliar de compresión. Estos son aditivos muy conocidos por los expertos en la técnica que ayudan en la preparación o elaboración de la forma de dosis. Para una forma de dosis sólida en tabletas, un auxiliar de la formación de tableta tal como celulosa microcristalina (MCC), tal como MCC 105 (tamaño de partícula de aproximadamente 20 µm), MCC 200 (tamaño de partícula de aproximadamente 180 µm) y MCC 302 (tamaño de partícula de aproximadamente 90 µm), que, como se utiliza en la presente, incluye celulosa microcristalina silicificada (MCC enlazada a SiO₂) tal como Prosolv 90 (tamaño de partícula de aproximadamente 100 µm) y Prosolv 50 (tamaño de partícula de aproximadamente 60 µm); lactosa, tal como lactosa secada por aspersión (Lactopress®); fosfacto dicálcico; sílice; almidón pregelatinizado; y combinaciones de los mismos, puede incorporarse en la formulación en una cantidad o en una concentración en el intervalo de aproximadamente 15% a aproximadamente 75% por

09

peso de ibuprofeno presente en la forma de dosis. Se contempla que pueden utilizarse varios tamaños de partícula de celulosa microcristalina si se desea, por ejemplo, dos diferentes tamaños de partícula en los cuales cada uno de ellos se encuentra presente en cantidades individuales en el intervalo de 17% a 35% por peso de ibuprofeno presente en la formulación.

En una modalidad, se proporciona una formulación en la cual el aditivo de formulación comprende celulosa microcristalina silicificada. En esta modalidad, la celulosa microcristalina silicificada puede encontrarse presente en dos diferentes tamaños de partícula que varían de 60 μm a 110 μm . Por ejemplo, un aditivo de formulación puede comprender dos diferentes tamaños de partícula de celulosa microcristalina silicificada ProsolvTM, en donde, por ejemplo, el Prosolv 50 (tamaño de partícula 60 μm) se encuentra presente en combinación con un Prosolv 90 (tamaño de partícula 110 μm), adecuadamente a una proporción en peso en el intervalo de aproximadamente 0.7:1 a aproximadamente 2:1, encontrándose presente la combinación en una concentración de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% por peso de ibuprofeno presente en la formulación. Esta modalidad puede utilizarse adecuadamente en combinación con un polímero hidrofílico que tiene dos diferentes viscosidades como se ejemplificó y describió anteriormente, por ejemplo, un

61

polímero de viscosidad baja tal como HPMC K100LV y un polímero de mayor viscosidad tal como HPMC K4M.

Además de los aditivos de formulación, la forma de dosis contiene también al menos un aditivo de disolución.

5 Tales aditivos, generalmente comprenden un agente humectante o de desintegración formador de poro facilita la disolución de la forma de dosis. Tales aditivos de disolución pueden encontrarse presentes en la forma de dosis en una cantidad o concentración en el intervalo de aproximadamente 10% a

10 aproximadamente 35% por peso de ibuprofeno, por ejemplo, a 10-20%. El aditivo puede seleccionarse adecuadamente de sales de metal alcalino tales como carbonato de sodio y potasio; carbonato de sodio, monohidrato; bicarbonato de sodio; aminoácidos con cadenas laterales de neutras a

15 básicas, tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, cisteína, metionina, fenilalanina, prolina, lisina, arginina, histidina, serina, treonina, asparagina, triptofano, tirosina y glutamina; desintegradores farmacéuticos convencionales y combinaciones o mezclas de los

20 mismos. Ejemplos de tales aditivos son carbonato de sodio, glicina, arginina y croscarmelosa sódica.

En una modalidad, se proporciona una formulación en la cual el aditivo de disolución comprende dos aditivos diferentes en donde el aditivo de disolución se encuentra

25 presente en un intervalo combinado de aproximadamente 10-20%

por peso de ibuprofeno. Por ejemplo, puede encontrarse presente una croscarmelosa sódica en combinación con un segundo aditivo de disolución, glicina, en donde el intervalo combinado de la croscarmelosa sódica y la glicina es de
5 aproximadamente 10-20% por peso de ibuprofeno, cada una de las cuales se encuentra adecuadamente presente en una concentración en el intervalo de 5-10% como se muestra en los ejemplos.

De acuerdo con un aspecto del proceso de esta
10 invención, la elaboración de tabletas de ibuprofeno puede mejorarse premezclando el ibuprofeno con sílice o con una combinación de sílice y celulosa microcristalina. El proceso de premezclado del ibuprofeno con sílice o una combinación de sílice y celulosa microcristalina mejora la capacidad de
15 elaboración de la forma de dosis y reduce la tendencia de la forma de dosis a fracturarse o a adherirse a las superficies de la máquina de compresión. La duración del premezclado puede variar de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 60 minutos con una mejora significativa a medida que se
20 incrementa el tiempo de mezclado a al menos 30-40 minutos. El mezclado puede llevarse a cabo en diversos diferentes tamaños de mezcladores en V y a varias diferentes velocidades. En una modalidad, el mezclado puede llevarse a cabo en un mezclador en V de 16 qt ($< 1 \text{ pie}^3$) a 36 r.p.m.
25 mientras que en otra modalidad el mezclado puede llevarse a

63

cabo en un mezclador en V de 40 pies³ a 10 r.p.m. La premezcla seca resultante, adecuadamente en forma de un polvo finamente dividido, puede entonces mezclarse con los excipientes restantes y la composición resultante comprimirse
5 directamente en una forma satisfactoria de dosis en tableta.

Además del ibuprofeno, se contemplan múltiples ingredientes activos y pueden encontrarse presentes en la actual forma de dosis. Las combinaciones de ibuprofeno con activos tales como cafeína, aspirina, pseudoefedrina,
10 fenilefrina y/u otros simpaticomiméticos, analgésicos tales como hidrocodona y antihistaminas, se encuentran dentro del alcance de la invención.

Las características favorables *in vitro* que conducen a una eficacia aceptable *in vivo*, se encuentran
15 contempladas como de 20% o mayor liberación dentro de 2.0 horas después de la administración oral o del contacto con un ambiente acuoso, seguida por una liberación más gradual durante varias horas, conduciendo a la liberación de al menos 70% de liberación en 8 a 12 horas después de la
20 administración o del contacto con un ambiente acuoso. El método para determinar la liberación *in vitro* es utilizar un medio acuoso agitado, tal como agitación a 50 r.p.m. en un medio de KH_2PO_4 pH de 7.2; o métodos sustitutos utilizando un medio de pH alterno, tal como HCl 0.1 N o SGF@ pH 1.2 durante
25 un período inicial (un período de 30 minutos - 2 horas o

69

utilizando condiciones hidrodinámicas alternas tales como de 100 a 150 r.p.m. durante un período de 1-2 horas).

El intervalo aceptado para la mínima eficacia *in vivo* es de aproximadamente 6.4 µg/ml hasta aproximadamente 10 µg/ml de concentración media en sangre de ibuprofeno. La presente invención es capaz de lograr rápidamente estos niveles dentro de las 2 horas de la administración oral y mantener tales niveles durante un período de 8 a 12 horas dependiendo de la cantidad de ibuprofeno administrada y del régimen de dosis.

Ejemplos

Las formulaciones de la invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos. El uso de polímeros, electrolitos, aditivos, cargas y auxiliares de compresión particulares no pretende limitar el alcance de esta invención, sino son solamente ejemplares.

La dosis sólida que comprende una formulación de liberación modificada de la presente invención, se preparó y se probó tanto por liberación *in vitro* como por niveles en sangre *in vivo* como se describe en los Ejemplos 1-20 siguientes. En la prueba *in vivo*, las tasas de disolución de las formas de dosis objetivo se compararon contra dos tabletas comercialmente disponibles, siendo una, una formulación de liberación inmediata de 200 mg de ibuprofeno, y siendo la otra una formulación de liberación inmediata de

6

600 mg de ibuprofeno. Las formas de dosis sólidas que comprenden la formulación de liberación modificada de la presente invención, demostraron una descarga inicial similar a la de una tableta de liberación inmediata y una liberación
5 más lenta, más controlada de ibuprofeno durante un período de ocho horas, como se observa mejor en la Figura 19.

A menos que se anote de otra manera, todo el desempeño de liberación *in vitro* se evaluó en un aparato de disolución tipo II en 900 ml de amortiguador de KH_2PO_4 , pH 7.2
10 a una velocidad de paletas de 50 r.p.m.

Ejemplo 1

En una modalidad, la formulación comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K15M y HPMC K100LV), glicina y carbonato de sodio, en la cual el HPMC
15 K15M estuvo presente en una concentración de 18% por peso de ibuprofeno, Ejemplo 1a, y a una concentración de 21% por peso de ibuprofeno, Ejemplo 1b, el HPMC K100LV estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno, la glicina estuvo presente en una concentración de 2.5% por peso de
20 ibuprofeno y el carbonato de sodio estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno dentro de una tableta monolítica comprimida. Las formulaciones específicas son como sigue:

5	Ejemplo 1a	mg	Ejemplo 1b	mg
	Ibuprofeno grado 90	600	Ibuprofeno grado 90	600
	HPMC K15M	110	HPMC K15M	125
	HPMC K100LV	100	HPMC K100LV	100
	MCC PH102	100	MCC PH102	100
10	Na ₂ CO ₃ , anhídrido	150	Na ₂ CO ₃ , anhídrido	150
	Glicina	15	Glicina	15
	Sílice, Syloid 244	20	Sílice, Syloid 244	20
	Estearato de Mg	10	Estearato de Mg	10
	Total:	1105	Total:	1120

15

Todos los ingredientes se pasaron a través de una criba de 30 mallas y se mezclaron con los componentes de formulación restantes en un mezclador en V. El polvo resultante se comprimió en tabletas utilizando técnicas de compresión convencionales.

Como se muestra en la Figura 1, los resultados de este Ejemplo demuestran que la invención es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida del material restante, conduciendo a más de 90% de liberación en

67

aproximadamente 12 horas. Esta formulación, así, supera uno de los principales problemas con muchas formulaciones de ibuprofeno que exhiben una liberación sustancialmente menor que la completa durante un período de tiempo prolongado.

5

Ejemplo 2

En otra modalidad, la formulación comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K100M y HPMC K100LV), carbonato de sodio, agentes de flujo y auxiliares de formación de tabletas, en la cual el HPMC K100M estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno, el HPMC K100LV estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno y el carbonato de sodio estuvo presente en una concentración de 25% por peso de ibuprofeno dentro de una tableta monolítica comprimida. La fórmula específica es como sigue:

20

25

Ejemplo 2	mg
Ibuprofeno	600
HPMC K100M	100
HPMC K100LV	100
Na ₂ CO ₃ , anhídrido	150
MCC PH102	150
Sílice, Syloid 244	20
Estearato de Mg	10
Total:	1130

62

Los componentes de formulación se mezclaron en un mezclador en V. El polvo resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnologías convencionales. En este Ejemplo, se
5 utilizó una combinación de un HPMC de media a alta viscosidad y un HPMC de viscosidad baja.

Como se muestra en la Figura 2, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación
10 sostenida del material restante. El efecto de descarga proporciona la liberación de 20% del ibuprofeno dentro de 2 horas y la liberación de aproximadamente 90% del ibuprofeno disponible durante un período de 12 a 14 horas.

Ejemplo 3

15 En otra modalidad, la formulación comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K15M y HPMC K100LV), carbonato de sodio, glicina, agentes de flujo y auxiliares de formación de tabletas, en la cual el HPMC K15M estuvo presente en una concentración de 17% por peso de
20 ibuprofeno, el HPMC K100LV estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno y el carbonato de sodio estuvo presente en una concentración de 25% por peso de ibuprofeno dentro de una tableta monolítica comprimida.

5

10

Ejemplo 3	mg
Ibuprofeno	600
HPMC K15M	100
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhídrido	150
Glicina	15
Sílice, Syloid 244	20
Estearato de Mg	10
Total:	1095

15

Los componentes de formulación se mezclaron en un mezclador en V. El polvo resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnología convencional de compresión. En este Ejemplo, se utilizó una combinación de un HPMC de media a alta viscosidad y un HPMC de viscosidad baja.

Como se muestra en la Figura 3, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga que proporciona una liberación de 20% de ibuprofeno dentro de 2 horas, seguida por la liberación sostenida del material restante

DE

evidenciando una liberación de 100% del ibuprofeno presente en aproximadamente 11 horas y mayor que 90% en aproximadamente 8 horas.

Ejemplo 4

5 En otra modalidad, la formulación comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K100M y HPMC K100LV), carbonato de sodio, agentes de flujo y auxiliares de formación de tabletas, en la cual el HPMC K100M estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno, 10 el HPMC K100LV estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno y el carbonato de sodio estuvo presente en una concentración de 25% por peso de ibuprofeno dentro de una tableta monolítica comprimida. La formulación específica es como sigue:

15

Ejemplo 4	mg
Ibuprofeno	600
HPMC K100M	100
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhídrido	150
Sílice, Syloid 244	20
Estearato de Mg	10
Total:	1080

20

25

76

Los componentes de formulación se mezclaron en un mezclador en V. El polvo resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnologías convencionales. En este Ejemplo, se utilizó una combinación de un HPMC de media a alta viscosidad y un HPMC de viscosidad baja.

Como se muestra en la Figura 4, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida del material restante, 20% del ibuprofeno se liberó dentro de 2 horas, seguido por la liberación sostenida gradual, dando como resultado aproximadamente 95% de liberación después de 12 horas.

Ejemplo 5

En otra modalidad, la formulación comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K100M), óxido de polietileno (PEO WSRN 301), carbonato de sodio, glicina, agentes de flujo y auxiliares de formación de tabletas, en la cual el HPMC estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno, el PEO estuvo presente en una concentración de 8.3% por peso de ibuprofeno, la glicina estuvo presente en una concentración de 3% por peso de ibuprofeno y el carbonato de sodio estuvo presente en una concentración de 25% por peso de ibuprofeno dentro de una tableta monolítica comprimida.

5

10

15

Ejemplo 5	mg
Ibuprofeno	600
PEO 301	50
HPMC K100M	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhídrido	150
Glicina	20
Sílice, Syloid 244	20
Estearato de Mg	10
Total:	1050

20

25

Los componentes de formulación se mezclaron en un mezclador en V. El polvo resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnología de compresión convencional.

Como se muestra en la Figura 5, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida del material restante. Para esta formulación, el 20% del ibuprofeno se liberó dentro de 2 horas, pero se evidenció la liberación incompleta después de 12 horas.

Ejemplo 6

73

En otra modalidad, la formulación comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K15M), carbonato de potasio, celulosa microcristalina (PH105 y PH 200), agentes de flujo y auxiliares de formación de tabletas, en la cual el HPMC estuvo presente en una concentración de 32% por peso de ibuprofeno y el carbonato de potasio estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno dentro de una tableta monolítica comprimida.

10

Ejemplo 6	mg
Ibuprofeno grado 90	600
MCC PH 105	210
HPMC K15M Prem	190
MCC PH 200	100
K ₂ CO ₃ , anhídrido	100
	1200

15

Los componentes de formulación se mezclaron en un mezclador en V. El polvo resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnología de compresión convencional.

Como se muestra en la Figura 6, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida del material restante. 20% del ibuprofeno se

74

liberó en menos de 2 horas, y la liberación después de esto fue sostenida durante un período de 15 horas. Sin embargo, la forma de dosis exhibió una liberación incompleta.

Ejemplo 7

5 En esta modalidad, la formulación comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K15M), carbonato de sodio, celulosa microcristalina (MCC PH105 y MCC PH 200), en la cual el HPMC estuvo presente en una concentración de 32% por peso de ibuprofeno, el carbonato de
10 sodio estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno, el MCC PH105 estuvo presente en una concentración de 35% y el MCC PH 200 estuvo presente en una concentración de 17% dentro de una tableta monolítica comprimida.

15

20

Ejemplo 7	Mg
Ibuprofeno grado 90	600
HPMC K15M Prem	190
MCC PH 105	210
MCC PH 200	100
Na ₂ CO ₃ , anhídrido	100
	1200

Todos los ingredientes se pasaron a través de una criba de 30 mallas. El ibuprofeno y el MCC 105 se premezclaron en un mezclador en V. La premezcla homogénea
25 resultante se granuló con agua, se secó y se mezcló

75

subsecuentemente con los componentes de formulación restantes en un mezclador en V. El polvo resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnología de compresión convencional.

Como se muestra en la Figura 7, este Ejemplo
5 demuestra un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida del material restante. El efecto de descarga libera el 20% de ibuprofeno en menos de 2 horas, seguido por una liberación relativamente constante durante las siguientes 10-12 horas y
10 dando como resultado aproximadamente el 90% de liberación después de 12 horas.

Ejemplo 8

En la modalidad del Ejemplo 1a, la tableta que resulta de la formulación se dividió en dos partes iguales y
15 ambas secciones se colocaron en un recipiente de disolución.

Ejemplo 8	mg
Ibuprofeno grado 90	600
HPMC K15M	110
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhídrido	150
Glicina	15
Sílice, Syloid 244	20
Estearato de Mg	10
Total:	1105

76

Como se muestra en la Figura 8, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga seguido por la liberación sostenida del material restante, incluso cuando se dividió en secciones después de la formación de tabletas. En cada caso, el 20% del ibuprofeno se liberó en menos de una hora y sustancialmente todo el ibuprofeno se había liberado aproximadamente a las 12 horas.

10

Ejemplo 9

En una modalidad, la formulación comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K15M), carbonato de sodio, celulosa microcristalina (MCC PH 302), glicina y sílice en la cual el HPMC estuvo presente en una concentración de 33% por peso de ibuprofeno, el carbonato de sodio estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno y el MCC PH 302 estuvo presente en una concentración de 33% dentro de una tableta monolítica comprimida. La formulación específica es como sigue:

20

Ejemplo 9	mg
Ibuprofeno grado 90	300
HPMC K15M Prem	100
MCC PH 302	100
Na ₂ CO ₃ , anhídrido	50
Glicina	7.5
Sílice	5.5
Total:	563

25

77

5 Todos los ingredientes se pasaron a través de una
criba de 30 mallas y se mezclaron en un mezclador en V. La
premezcla homogénea resultante se granuló con agua, se secó y
subsecuentemente se mezcló con los componentes de formulación
restantes en un mezclador en V. El polvo resultante se
10 comprimió en tabletas utilizando tecnologías convencionales.

 Como se muestra en la Figura 9, los resultados de
este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que
comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación
sostenida del material restante. 20% del ibuprofeno se
15 liberó dentro de 2 horas, aproximadamente el 90% de
liberación se obtuvo en aproximadamente 9 horas seguido por
100% de liberación en menos de 16 horas.

Ejemplo 10

 En otra modalidad, la formulación comprendió
20 ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K4M), arginina,
agentes de flujo y auxiliares de formación de tabletas, en la
cual el HPMC K4M estuvo presente en una concentración de 32%
por peso de ibuprofeno, y la arginina estuvo presente en una
concentración de 17% por peso de ibuprofeno dentro de una
25 tableta monolítica comprimida.

1790

5

10

Ejemplo 10	mg
Ibuprofeno grado 90	600
Sílice	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Arginina	100
Sílice	5.5
Total:	1111

La celulosa microcristalina, el MCC PH 105 y 5.5 mg
15 de sílice se premezclaron en un mezclador en V con
ibuprofeno. Los excipientes restantes se mezclaron entonces
con el polvo seco premezclado. La formulación de formación
de tabletas resultante se comprimió en tabletas utilizando
tecnologías convencionales.

20

Como se muestra en la Figura 10, los resultados de
este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que
comprende un ligero efecto de descarga, seguido por la
liberación sostenida del material restante. Aunque el efecto
de descarga en esta formulación produce un logro algo
25 retardado del porcentaje liberado, esta formulación demuestra

más de 90% de liberación durante un período de 8 horas.

Ejemplo 11

En otra modalidad, la formulación comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K4M), carbonato de sodio, arginina, agentes de flujo y auxiliares de formación de tabletas en la cual el HPMC K4M estuvo presente en una concentración de 32% por peso de ibuprofeno, el carbonato de sodio estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno, y la arginina estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno dentro de una tableta monolítica comprimida.

Ejemplo 11	mg
Ibuprofeno grado 90	600
Sílice	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Na ₂ CO ₃ , anhídrido	100
MCC PH 200	100
Arginina	100
Sílice	5.5
Acido Esteárico	12
Total:	1323

La celulosa microcristalina PH 105 y 5.5 mg de

sílice se premezclaron en un mezclador en V con ibuprofeno para formar un polvo premezclado. Los excipientes restantes se mezclaron con el polvo premezclado resultante. La formulación de formación de tabletas resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnologías convencionales.

Como se muestra en la Figura 11, los resultados de este Ejemplo demuestran el perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida del material restante. La liberación inicial es mayor al 20% del ibuprofeno en menos de dos horas, y una liberación de aproximadamente 90% durante un período de 14 horas.

Ejemplo 12

En otra modalidad, la formulación comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K4M), celulosa microcristalina (MCC 105), carbonato de sodio, agentes de flujo y diversos auxiliares de formación de tabletas, en la cual el HPMC K4M estuvo presente en una concentración de 32% por peso de ibuprofeno, el carbonato de sodio estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno, y el auxiliar de formación de tabletas, ya sea Lactopress (12a), fosfato dicálcico (12b), o almidón pregelatinizado (12c), estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno dentro de una tableta monolítica.

5

10

15

Ejemplo 12a	mg
Ibuprofeno grado 90	600
Sílice	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Na ₂ CO ₃ , anhídrido	100
Lactopress	100
Sílice	5.5
Acido Esteárico	12
Total:	1223

20

25

Ejemplo 12b	mg
Ibuprofeno grado 90	600
Sílice	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Na ₂ CO ₃ , anhídrido	100
Fosfato de Dicalcio	100
Sílice	5.5
Acido Esteárico	12
Total:	1223

92

5	Ejemplo 12c	mg
	Ibuprofeno grado 90	600
	Sílice	5.5
	MCC PH 105	210
	HPMC K4M Prem	190
10	Na ₂ CO ₃ , anhídrido	100
	Almidón 1500	100
	Sílice	5.5
	Acido Esteárico	12
	Total:	1223

15 Todos los ingredientes se pasaron a través de una
criba de 30 mallas. El ibuprofeno, 5.5 mg de sílice y el MCC
105 se premezclaron en un mezclador en V. La premezcla
homogénea resultante se granuló con agua, se secó y
subsecuentemente se mezcló con los componentes de formulación
20 restantes en un mezclador en V. La formulación de formación
de tabletas resultante se comprimió en tabletas utilizando
tecnologías convencionales.

 Como se muestra en la Figura 12, los resultados de
este Ejemplo demuestran que la invención es capaz de un
25 perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de

081

descarga, seguido por la liberación sostenida del material restante con poca o ninguna alteración en el perfil de liberación cuando varía la selección del auxiliar de formación de tabletas. El perfil *in vitro* muestra más del 20% de liberación antes de 2.0 horas con una liberación de tasa constante y al menos 70% de liberación para las 14 horas.

Ejemplo 13

En otra modalidad, la formulación comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K4M), celulosa microcristalina (MCC 105), carbonato de sodio, agentes de flujo y varios auxiliares de formación de tabletas, en la cual el HPMC K4M estuvo presente en una concentración de 32% por peso de ibuprofeno, el carbonato de sodio estuvo presente en una concentración de 17% por peso de ibuprofeno, y la croscarmelosa sódica estuvo presente en una concentración de 3% por peso de ibuprofeno dentro de una tableta monolítica.

Ejemplo 13	Mg
Ibuprofeno grado 90	600
Sílice	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Na ₂ CO ₃ , anhídrido	100
MCC PH 200	100
Croscarmelosa sódica	18
Sílice	5.5
Acido Esteárico ~1%	12
Total:	1241

28

Todos los ingredientes se pasaron a través de una
5 criba de 30 mallas. El ibuprofeno, 5.5 mg de sílice y el MCC
105 se mezclaron en un mezclador en V durante un período de
tiempo prolongado. La premezcla homogénea resultante se
granuló con agua, se secó y subsecuentemente se mezcló con
los componentes de formulación restantes en un mezclador en
10 V. La formulación de formación de tabletas resultante se
comprimió en tabletas utilizando tecnologías convencionales.

Como se muestra en la Figura 13, los resultados de
este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que
comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación
15 sostenida del material restante. El perfil *in vitro* muestra
más del 20% de liberación antes de 2.0 horas seguida por una
liberación de tasa relativamente constante y al menos 80% de
liberación para las 14 horas.

Ejemplo 14

20 En otra modalidad, la formulación comprendió
ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K4M), celulosa
microcristalina (MCC PH 105 y PH 200), glicina, croscarmelosa
sódica, agentes de flujo y varios auxiliares de formación de
tabletas, en la cual el HPMC K4M estuvo presente en una
25 concentración de 32% por peso de ibuprofeno, la glicina

es

estuvo presente en una concentración de 8% por peso de ibuprofeno, y la croscarmelosa sódica estuvo presente en una concentración de 6% por peso de ibuprofeno dentro de una tableta monolítica.

5	Ejemplo 14	Mg
	Ibuprofeno grado 90	600
	MCC PH 105	200
	Sílice	5.5
10	HPMC K4M Prem	190
	MCC PH 200	100
	Glicina	50
	Croscarmelosa sódica	35
	Sílice	5.5
15	Acido Esteárico ~1%	12
	Total:	1198

Todos los ingredientes se pasaron a través de una criba de 30 mallas. El ibuprofeno, 5.5 mg de sílice y el MCC 105, se mezclaron en un mezclador en V. La premezcla homogénea resultante se granuló con agua, se secó y subsecuentemente se mezcló con los componentes de formulación restantes en un mezclador en V. La formulación de formación de tabletas resultante se comprimió en tabletas utilizando 25 tecnologías convencionales.

96

Como se muestra en la Figura 14, los resultados de este Ejemplo demuestran que la invención es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida del material
5 restante. El perfil *in vitro* muestra más del 20% de liberación antes de 2.0 horas con una liberación de tasa constante y al menos 70% de liberación para las 14 horas.

Ejemplo 15

En otra modalidad, la formulación comprendió
10 ibuprofeno, óxido de polietileno (PEO 301 y PEO 60K), glicina, carbonato de sodio, agentes de flujo y varios auxiliares de formación de tabletas, en la cual el PEO estuvo presente en una concentración de 31% por peso de ibuprofeno, el carbonato de sodio estuvo presente en una concentración de
15 25% por peso de ibuprofeno y la glicina estuvo presente en una concentración de 38% por peso de ibuprofeno dentro de una tableta monolítica.

	Ejemplo 15	Mg
20	Ibuprofeno	400
	PEO 301	50
	PEO 60K	75
	Na ₂ CO ₃	100
	Glicina	150
25	Maltodextrina M-580	100
	Acido Esteárico	10
	Sílice	10
	Total:	895

27

5 Todos los ingredientes se pasaron a través de una
criba de 30 mallas. El ibuprofeno se mezcló con los
componentes de formulación en un mezclador en V. El polvo
resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnologías
convencionales.

10 Como se muestra en la Figura 15, los resultados de
este Ejemplo demuestran que la invención es capaz de un
perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de
descarga, seguido por la liberación sostenida del material
restante. El perfil *in vitro* muestra más del 20% de
15 liberación antes de 2.0 horas con una liberación de tasa
constante y al menos 80% de liberación para las 8 horas.

Ejemplo 16

En otra modalidad, la formulación comprendió
ibuprofeno, óxido de polietileno (PEO 301, PEO 60K), glicina,
20 carbonato de sodio, agentes de flujo y varios auxiliares de
formación de tabletas en la cual el PEO estuvo presente en
una concentración de 25% por peso de ibuprofeno, el carbonato
de sodio estuvo presente en una concentración de 25% por peso
de ibuprofeno y la glicina estuvo presente en una
25 concentración de 25% por peso de ibuprofeno dentro de una

080

tableta monolítica.

5

10

Ejemplo 16	Mg
Ibuprofeno	400
PEO 301	50
PEO 60K	50
Na ₂ CO ₃	100
Glicina	100
Maltodextrina M-580	100
Acido Esteárico	10
Sílice	10
Total:	820

15

20

Todos los ingredientes se pasaron a través de una criba de 30 mallas. El ibuprofeno se mezcló con los componentes de formulación en un mezclador en V. El polvo resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnologías convencionales.

25

Como se muestra en la Figura 16, los resultados de este Ejemplo demuestran que la invención es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida del material restante. El perfil *in vitro* muestra más del 20% de

89

liberación antes de 2.0 horas con una liberación de tasa constante y al menos 90% de liberación para las 8 horas.

Ejemplo 17

5 En otra modalidad, la formulación comprendió ibuprofeno, óxido de polietileno (PEO 301), glicina, carbonato de sodio, y un lubricante de ácido esteárico, en la cual el PEO estuvo presente en una concentración de 25% por peso de ibuprofeno, el carbonato de sodio estuvo presente en
10 una concentración de 25% por peso de ibuprofeno y la glicina estuvo presente en una concentración de 25% por peso de ibuprofeno dentro de una tableta monolítica.

15

Ejemplo 17	Mg
Ibuprofeno	400
PEO 301	100
Na ₂ CO ₃	100
Glicina	100
Acido Esteárico	10
Total:	710

20

Todos los ingredientes se pasaron a través de una criba de 30 mallas. El ibuprofeno se mezcló con los componentes de formulación en un mezclador en V. El polvo
25 resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnologías

90

convencionales.

Los resultados de este Ejemplo demuestran que la invención es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida del material restante. El perfil *in vitro* muestra más del 20% de liberación antes de 2.0 horas con una liberación de tasa constante y al menos 80% de liberación.

Ejemplo 18

En otra modalidad, la formulación comprendió ibuprofeno, óxido de polietileno (PEO 301), glicina, carbonato de sodio, croscarmelosa sódica, agentes de flujo y varios auxiliares de formación de tabletas en la cual el PEO estuvo presente en una concentración de 25% por peso de ibuprofeno, el carbonato de sodio estuvo presente en una concentración de 25% por peso de ibuprofeno y la glicina estuvo presente en una concentración de 25% por peso de ibuprofeno dentro de una tableta monolítica. La formulación específica fue como sigue:

Ejemplo 18	Mg
Ibuprofeno	400
PEO 301	100
Na ₂ CO ₃	100
Glicina	100
Croscarmelosa sódica	50
DCP	150
Acido Esteárico	10
Total:	910

al

Todos los ingredientes se pasaron a través de una
5 criba de 30 mallas. El ibuprofeno se mezcló con los
componentes de formulación en un mezclador en V. El polvo
resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnologías
convencionales.

Los resultados de este Ejemplo demuestran que la
10 invención es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que
comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación
sostenida del material restante. El perfil *in vitro* muestra
más del 20% de liberación antes de 2.0 horas con una
liberación de tasa constante y al menos 90% de liberación.

15 Datos comparativos *in vitro*

BRUFEN RETARD se encuentra disponible
comercialmente en Europa como una formulación de liberación
sostenida de ibuprofeno. Las tabletas de BRUFEN RETARD se
encuentran especialmente formuladas para permitir la
20 liberación gradual de la sustancia activa proporcionando
niveles estables y una duración prolongada del efecto durante
el intervalo de dosis. BRUFEN RETARD es una tableta
recubierta con capa con 800 mg de ibuprofeno. BRUFEN RETARD
se encuentra indicado por su efecto analgésico y anti-
25 inflamatorio en el tratamiento de la artritis reumatoide

(incluyendo artritis reumatoide juvenil o enfermedad de Still), espondilitis anquilosante, y osteoartritis. BRUFEN RETARD se indica en el tratamiento de reumatismo no articular incluyendo fibrositis. BRUFEN RETARD se indica en

5 condiciones periarticulares tales como hombro congelado (capsulitis), bursitis, tendinitis, tenosinovitis y dolor de la espalda baja. BRUFEN RETARD puede utilizarse también en lesiones en tejido blando tales como esguinces y distensiones musculares. BRUFEN RETARD también se encuentra indicado por

10 su efecto analgésico en el alivio de dolor ligero a moderado tal como dismenorrea, dental, dolor post episiotomía y dolor post parto.

Ejemplo 19

El desempeño de liberación *in vitro* de la tableta

15 de BRUFEN RETARD se evaluó en un aparato de disolución tipo II en 900 ml de amortiguador KH_2PO_4 , pH 7.2 a una velocidad de paletas de 50 r.p.m. Como se muestra en la Figura 17, los resultados de este Ejemplo demuestran los resultados de datos *in vitro* del BRUFEN RETARD. La figura muestra que BRUFEN

20 RETARD es incapaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprenda un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida del material restante. BRUFEN RETARD falla en el suministro para la liberación de al menos 20% del ibuprofeno a las 2.0 horas con una tasa constante de liberación con al

25 menos 70% de liberación para las 14 horas.

97

Ejemplo 20 - Ensayo In vivo

En la prueba *in vivo*, las concentraciones en suero de los sujetos que tomaron las tabletas que comprenden la formulación de liberación modificada de la presente invención, se compararon con las concentraciones en suero de los sujetos que tomaron tabletas de ibuprofeno de liberación inmediata (Motrin® IB 200 mg y Motrin® 600 mg). Las tabletas que comprenden la formulación de liberación modificada de la presente invención demostraron un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida y una concentración terapéutica en períodos de tiempo prolongados que las otras dos formulaciones de liberación inmediata no mostraron. La concentración mínima promedio de ibuprofeno en plasma en la sangre del sujeto se encontró entre 8 y 10 µg/ml para Motrin® IB.

El comportamiento *in vivo* de las dosis sólidas de liberación modificada de la y 1b del Ejemplo 1, se comparó con el comportamiento *in vivo* de una formulación de liberación inmediata (Motrin®). El estudio con marcas al descubierto implicó 10 voluntarios masculinos sanos mayores de 18 años. Después de un ayuno nocturno de al menos diez horas, cada sujeto recibió cualquiera de una dosis de 600 mg de una de las dos tabletas de liberación modificada antes descritas o 200 mg cada cuatro horas por 3 dosis de la formulación de liberación inmediata de Motrin® IB o una

al

tableta de 600 mg de Motrin®. Se tomaron 88 muestras de sangre antes de la dosificación y a intervalos específicos de hasta 12 horas después de la dosificación.

Las muestras de sangre se mantuvieron en un baño de hielo antes de la centrifugación y se centrifugaron tan pronto como fue posible bajo condición refrigerada a 35000 r.p.m. durante siete minutos. El plasma recolectado de cada tubo de recolección de sangre se alicuotó en tubos de polipropileno, etiquetados, pre-enfriados. Las muestras se mantuvieron en un baño de hielo, después se almacenaron congeladas a menos $25^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ hasta analizarse.

Las muestras de plasma se analizaron mediante un método de HPLC totalmente validado. Los analitos se separaron mediante cromatografía de fase inversa. La evaluación del análisis se llevó a cabo mediante la construcción de una curva de calibración de ocho puntos (excluyendo la concentración cero) cubriendo el intervalo de $0.400 \mu\text{g/ml}$ a $51.200 \mu\text{g/ml}$ (en plasma humano) para ibuprofeno. La pendiente y la intercepción de las curvas de calibración se determinaron a través de análisis de regresión lineal ponderada ($1/\text{conc.}^2$). Los resultados se representan en la Figura 18.

Tabla 1. Resumen de 90% CI

5	Formulación	Referencia: D (1 x 600 mg)			Referencia: E (3 x 200 mg)		
		C _{max}	AUC _{0-último}	AUC _{0-∞}	C _{max}	AUC _{0-último}	AUC _{0-∞}
	B (1a)	42.4-	96.2-115	97.0-116	67.0-	86.9-104	86.3-
		53.8			85.0		103
	C (1b)	44.7-	96.9-116	98.7-119	70.7-	87.5-105	87.7-
		57.0			90.3		106
10	D	-	-	-	140-179	82.3-	80.9-
						99.2	97.7
	E	55.9-	101-122	102-124	-	-	-
		71.5					

D es un Motrin® IB de 3 x 200 mg

15 E es un Motrin® de 1 x 600 mg

Tratamientos (B y C) versus Tratamiento E

La exposición sistemática al ibuprofeno después de la administración de la tableta de 600 mg de ibuprofeno la o 1b (Tratamientos B y C) fue similar a la obtenida al compararse con la administración de una tableta de 600 mg de Motrin®. La exposición pico al ibuprofeno de una tableta de ibuprofeno de 600 mg la o 1b (Tratamientos A-C) fue significativamente menor que la de la tableta de 600 mg de Motrin®. El tiempo de absorción se modificó comparando una 25 tableta de 600 mg de ibuprofeno la o 1b (Tratamientos B y C)

96

con el valor $T_{\max}$ promedio de 5.0 horas a 1.5 horas $T_{\max}$ de una tableta de 600 mg de Motrin®.

Tratamientos (B y C) versus Tratamiento D

La exposición sistemática al ibuprofeno después de
5 la administración de la tableta de 600 mg de ibuprofeno la o
1b (Tratamientos B y C) fue similar a la obtenida al
compararse con la administración de tres tabletas de 200 mg
de Motrin® IB. La exposición pico al ibuprofeno de una
tableta de ibuprofeno de 600 mg la o 1b (Tratamientos B y C)
10 fue significativamente menor que la de tres tabletas de 200
mg de Motrin® IB. El tiempo de absorción se modificó
comparando una tableta de 600 mg de ibuprofeno la o 1b
(Tratamientos B y C) con el valor $T_{\max}$ promedio de 5.0 horas a
1.0 hora $T_{\max}$ de tres tabletas de 200 mg de Motrin® IB.

15 La Figura 18 representa los resultados tratados
anteriormente. El Tratamiento D muestra una descarga inicial
que cae a un valle a las cuatro horas y se administra la
segunda tableta. Este valle se presenta de nuevo a las ocho
horas. Este valle constituye la concentración mínima en
20 plasma para el ibuprofeno que se considera terapéutica. Una
concentración media en plasma de ibuprofeno de
aproximadamente 6.4-10 $\mu\text{g/ml}$ se considera la concentración de
ibuprofeno necesaria en la sangre para considerarse
clínicamente efectiva. El Tratamiento E muestra una descarga
25 inicial extrema de ibuprofeno seguida por una declinación

estable que cae por debajo del umbral terapéutico a aproximadamente 6 horas.

Los Tratamientos B y C tienen una descarga inicial de ibuprofeno que alcanza el nivel de 6.4 µg/ml a
5 aproximadamente 0.5 a 1 hora y mantiene el nivel hasta aproximadamente 12 horas. La presente invención proporciona una sola dosis de ibuprofeno que proporciona una descarga inicial similar a una formulación de liberación inmediata de ibuprofeno y después proporciona una concentración media en
10 plasma de ibuprofeno por arriba de 6.4 µg/ml durante aproximadamente 12 horas.

Ejemplo 21

En otra modalidad, la formulación comprendió dos viscosidades de HPMC, dos tamaños de partícula de MCC
15 silicificado, en combinación con croscarmelosa y glicina y un lubricante de ácido esteárico, en la cual el HPMC combinado estuvo presente en aproximadamente 32% en base al ibuprofeno presente en la formulación y el HPMC K100LV y el HPMC K4M se encontraron presentes en una proporción en peso de
20 aproximadamente 2:1, respectivamente, y el MCC silicificado estuvo presente como Prosolv 50 y Prosolv 90 en una proporción en peso de aproximadamente 2:1 en una concentración combinada de aproximadamente 50% en base al ibuprofeno presente en la formulación dentro de una tableta
25 monolítica.

990

5	Ejemplo 21	mg/tableta
	HPMC K4M	125
	HPMV K100LV	65
	MCC (Prosolv SMCC 50, aprox. 60 μm)	200
	MCC (Prosolv SMCC 90, aprox. 110 μm)	100
10	Croscarmelosa sódica (AcDiSol)	35
	Glicina	50
	Ibuprofeno (grado 90)	600
	Sílice	12
	Acido Esteárico	12
15	Total	1199

Todos los ingredientes se pasaron a través de una criba de 30 mallas. El ibuprofeno se premezcló con los 6 mg de sílice a una proporción aproximada de 1:100 en un mezclador en V. El polvo de ibuprofeno premezclado resultante se mezcló con los excipientes restantes. El polvo resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnologías convencionales.

Los resultados de este Ejemplo, mostrados en la Figura 19, demuestran que la invención es capaz de un perfil

99

de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida del material restante durante un período de 16 horas, presentándose una liberación mayor de 30% dentro de 2.0 horas.

5

Ejemplo 22

En otra modalidad, la formulación comprendió dos viscosidades de HPMC, dos tamaños de partícula de MCC silicificado en combinación con croscarmelosa y glicina y un lubricante de ácido esteárico. Esta formulación es similar en sus proporciones a la formulación del Ejemplo 21, excepto que las tabletas monolíticas resultantes contuvieron aproximadamente la mitad de las cantidades del Ejemplo 21. Así, esta formulación comprendió una unidad de dosis de dos tabletas que tienen esencialmente los mismos ingredientes que en el Ejemplo 21.

20

25

Ejemplo 22	mg/tableta
HPMC K4M	63
HPMV K100LV	33
MCC (Prosolv SMCC 50, aprox. 60 μ m)	100
MCC (Prosolv SMCC 90, aprox. 110 μ m)	50
Croscarmelosa sódica (AcDiSol)	18
Glicina	25
Ibuprofeno (grado 90)	300
Sílice	6
Acido Esteárico	6
Total	600

100

Todos los ingredientes se pasaron a través de una criba de 30 mallas. El ibuprofeno se premezcló con los 3 mg
5 de sílice en un mezclador en V a una proporción aproximada de 1:100. El polvo seco premezclado se mezcló con los excipientes restantes. El polvo resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnologías convencionales.

Los resultados de este Ejemplo demuestran que la
10 invención es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida del material restante.

Ejemplo 23

Esta formulación comprendió dos diferentes
15 viscosidades de HPMC y dos diferentes tamaños de partícula de MCC silicificado, conjuntamente con croscarmelosa y glicina, como se ejemplifica también en el Ejemplo 21. En esta formulación, el MCC silicificado estuvo presente en una concentración de aproximadamente 42% en base al ibuprofeno
20 presente y la proporción en peso de Prosolv 50 a Prosolv 90 fue de aproximadamente 1:1.5.

5	Ejemplo 23	mg/tableta
	HPMC K4M	125
	HPMV K100LV	65
	MCC (Prosolv SMCC 50, aprox. 60 μ m)	100
	MCC (Prosolv SMCC 90, aprox. 110 μ m)	150
10	Croscarmelosa sódica (AcDiSol)	35
	Glicina	50
	Ibuprofeno (grado 90)	600
	Sílice	12
	Acido Esteárico	12
15	Total	1049

Todos los ingredientes se pasaron a través de una criba de 30 mallas. El ibuprofeno se premezcló con los 6 mg de sílice en un mezclador en V a una proporción aproximada de 1:100. El polvo de ibuprofeno premezclado seco se mezcló entonces con los excipientes restantes. El polvo resultante se comprimió en tabletas utilizando tecnologías convencionales.

Los resultados de este Ejemplo demuestran que la invención es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que

comprende un efecto de descarga, seguido por la liberación sostenida del material restante.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosis sólida para liberación modificada después de la administración oral de ibuprofeno, que comprende:

5 un polímero hidrofílico que tiene dos diferentes viscosidades, que comprende un primer polímero hidrofílico que tiene una primera viscosidad baja y un segundo polímero hidrofílico que tiene una segunda mayor viscosidad de al menos 4000 cps, en la cual dicho primer polímero hidrofílico
10 se encuentra presente en una concentración en el intervalo de 5% a 15% por peso de ibuprofeno, y dicho segundo polímero hidrofílico se encuentra presente en una concentración mayor en el intervalo de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% por peso de ibuprofeno;

15 de 300 a 800 mg de ibuprofeno en la forma de dosis sólida uniformemente disperso en dicho polímero hidrofílico;

un aditivo de disolución disperso en dicho polímero hidrofílico en una cantidad en el intervalo de 10% a 35% por peso de ibuprofeno, en donde dicho aditivo de disolución es
20 carbonato de sodio, glicina, arginina, croscarmelosa sódica o una combinación de los mismos; y

un aditivo de formulación inerte disperso en la hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad en el intervalo de 15% a 75% por peso de ibuprofeno, en donde dicho aditivo
25 de formulación comprende celulosa microcristalina;

104

en donde al menos 20% del ibuprofeno se libera dentro de las dos horas siguientes a la administración oral o a la exposición a un medio acuoso agitado, después de esto, el ibuprofeno se libera a una tasa relativamente constante durante un período de al menos 8 horas.

2. Una forma de dosis sólida para liberación modificada después de la administración oral de ibuprofeno, que comprende:

un polímero hidrofílico que tiene dos diferentes viscosidades, que comprende un primer polímero hidrofílico que tiene una primera viscosidad baja y un segundo polímero hidrofílico que tiene una segunda mayor viscosidad de al menos 4000 cps, en la cual dicho segundo polímero hidrofílico se encuentra presente en una concentración de aproximadamente el doble de dicho primer polímero hidrofílico, estando presentes dichos polímeros en una concentración combinada en el intervalo de 30% a 40% por peso de ibuprofeno;

de 300 a 800 mg de ibuprofeno en la forma de dosis sólida uniformemente disperso en dicho polímero hidrofílico;

un aditivo de disolución disperso en dicho polímero hidrofílico en una cantidad en el intervalo de 10% a 35% por peso de ibuprofeno, en donde dicho aditivo de disolución es carbonato de sodio, glicina, arginina, croscarmelosa sódica o una combinación de los mismos; y

un aditivo de formulación inerte disperso en dicha

105

hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad en el intervalo de 15% a 75% por peso de ibuprofeno, en donde el aditivo de formulación comprende celulosa microcristalina;

5 en donde al menos 20% del ibuprofeno se libera dentro de las dos horas siguientes a la administración oral o a la exposición a un medio acuoso agitado, después de esto, el ibuprofeno se libera a una tasa relativamente constante durante un período de al menos 8 horas, liberándose al menos 70% del ibuprofeno durante un período de no más de 14 horas
10 después de tal administración o exposición.

3. La forma de dosis sólida de las reivindicaciones 1 ó 2, en la cual dicho polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa.

4. La forma de dosis sólida de las
15 reivindicaciones 1 ó 2, en la cual dicho primer polímero hidrofílico tiene una viscosidad de 100 cps.

5. La forma de dosis sólida de la reivindicación 4, en la cual dicho primer polímero hidrofílico es HPMC 100LV presente en una concentración en el intervalo de 10-15% por
20 peso de ibuprofeno y dicho segundo polímero hidrofílico es HPMC K4M presente en una concentración en el intervalo de 20-30% por peso de ibuprofeno.

6. La forma de dosis sólida de las
reivindicaciones 1 ó 2, en la cual dicha celulosa
25 microcristalina comprende una primera celulosa

106

microcristalina que tiene un primer tamaño de partícula y una segunda celulosa microcristalina que tiene un segundo tamaño de partícula.

7. La forma de dosis sólida de la reivindicación
5 6, en la cual dicha celulosa microcristalina comprende una primera celulosa microcristalina silicificada que tiene un primer tamaño de partícula de 60 μm y una segunda celulosa microcristalina silicificada que tiene un segundo tamaño de partícula de 110 μm .

10 8. La forma de dosis sólida de la reivindicación 7, en donde dichas primera y segunda celulosas microcristalinas silicificadas se encuentran presentes en una proporción en peso en el intervalo de 0.7:1 a 2:1, estando presentes dichas primera y segunda celulosas microcristalinas
15 silicificadas en una concentración combinada de 40% a 60% por peso de ibuprofeno.

9. La forma de dosis sólida de las reivindicaciones 1 y 2, en la cual dicho aditivo de disolución comprende glicina y croscarmelosa.

20 10. La forma de dosis sólida de la reivindicación 9, en la cual la glicina y la croscarmelosa se encuentran presentes cada una en una concentración en el intervalo de 5-10% por peso de ibuprofeno.

11. Un método para modificar la liberación de
25 ibuprofeno, en donde se libera una descarga de ibuprofeno

107

rápidamente después de la exposición a un medio acuoso, después de lo cual, el ibuprofeno se libera a una tasa relativamente constante durante un período de al menos 8 horas, que comprende:

5 proporcionar una forma de dosis sólida en la forma de una tableta de matriz comprimida formada mediante la compresión de una mezcla uniforme de los componentes de la misma, en donde dichos componentes comprenden:

10 un polímero hidrofílico que tiene dos diferentes viscosidades, que comprende un primer polímero hidrofílico que tiene una primera viscosidad inferior y un segundo polímero hidrofílico que tiene una segunda viscosidad de al menos 4000 cps, en la cual dicho primer polímero hidrofílico se encuentra presente en una concentración en el intervalo de
15 5% a 15% por peso de ibuprofeno y dicho segundo polímero hidrofílico se encuentra presente a una concentración mayor en el intervalo de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% por peso de ibuprofeno;

20 de 300 a 800 mg de ibuprofeno en la forma de dosis sólida uniformemente disperso en dicho polímero hidrofílico;

 un aditivo de disolución disperso en dicho polímero hidrofílico en una cantidad en el intervalo de 10% a 35% por peso de ibuprofeno, en donde dicho aditivo de disolución es carbonato de sodio, glicina, arginina, croscarmelosa sódica o
25 una combinación de los mismos; y

103

un aditivo de formulación inerte disperso en dicha hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad en el intervalo de 15% a 75% por peso de ibuprofeno, en donde el aditivo de formulación comprende celulosa microcristalina.

5 12. El método para la liberación modificada de ibuprofeno de la reivindicación 11, en el cual dicho polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa.

13. El método para la liberación modificada de ibuprofeno de la reivindicación 11, en el cual dicho primer
10 polímero hidrofílico tiene una viscosidad de 100 cps.

14. El método para la liberación modificada de ibuprofeno de la reivindicación 13, en el cual dicho primer polímero hidrofílico es HPMC 100LV presente en una concentración en el intervalo de 10-15% por peso de
15 ibuprofeno y dicho segundo polímero hidrofílico es HPMC K4M presente en una concentración en el intervalo de 20-30% por peso de ibuprofeno.

15. El método para la liberación modificada de ibuprofeno de la reivindicación 11, en el cual dicha celulosa
20 microcristalina comprende una primera celulosa microcristalina silicificada que tiene un primer tamaño de partícula y una segunda celulosa microcristalina silicificada que tiene un segundo tamaño de partícula.

16. El método para la liberación modificada de
25 ibuprofeno de la reivindicación 15, en el cual dicha celulosa

109

microcristalina comprende una primera celulosa microcristalina silicificada que tiene un primer tamaño de partícula de 60 μm y una segunda celulosa microcristalina silicificada que tiene un segundo tamaño de partícula de 110 μm .

17. El método para la liberación modificada de ibuprofeno de la reivindicación 16, en donde dichas primera y segunda celulosas microcristalinas silicificadas se encuentran presentes en una proporción en peso en el intervalo de 0.7:1 a 2:1, en el cual dichas celulosas se encuentran presentes en una concentración combinada de 40% a 60% por peso de ibuprofeno.

18. El método para la liberación modificada de ibuprofeno de la reivindicación 11, en el cual dicho aditivo de disolución comprende glicina y croscarmelosa.

19. El método para la liberación modificada de ibuprofeno de la reivindicación 18, en el cual la glicina y la croscarmelosa se encuentran presentes cada una en una concentración en el intervalo de 5-10% por peso de ibuprofeno.

110

RESUMEN

La presente invención es una forma de dosis sólida para la administración oral de ibuprofeno, que comprende una formulación de liberación modificada de ibuprofeno que
5 proporciona un efecto inmediato de descarga y después de esto una liberación sostenida de suficiente ibuprofeno para mantener niveles en sangre de al menos 6.4 µg/ml durante un período prolongado de al menos 8 horas después de la administración de una sola dosis.

111

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N. De solicitud : (22) fecha de solicitud : (30) prioridad (31) No. Prioridad (32) fecha 1: 11/633,322 - 04/12/2006 - US (33) país ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	(51) Int. Cl: <i>A61K 9/22</i> (2006.01), <i>A61K 31/192</i> (2006.01), <i>A61K 9/16</i> (2006.01), <i>A61K 9/26</i> (2006.01) (71) Solicitante (s) SCOLR PHARMA, INC. (72) Inventor (es) 1: Michael HITE 2: Cathy FEDERICI 3: Alan BRUNELLE 4: Stephen TURNER (74) Apoderado: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 04.07.2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 28/11/2007 No. De solicitud: PCT/US2007/024496	(87) publicación internacional fecha (dd/mm/aa): 12/06/2008 N. publicación: WO/2008/069941
(54) Titulo: FORMA DE DOSIS DE IBUPROFENO DE LIBERACION MODIFICADA	

RESUMEN

La presente invención es una forma de dosis sólida para la administración oral de ibuprofeno, que comprende una formulación de liberación modificada de ibuprofeno que proporciona un efecto inmediato de descarga y después de esto una liberación sostenida de suficiente ibuprofeno para mantener niveles en sangre de al menos 6.4 µg/ml durante un periodo prolongado de al menos 8 horas después de la administración de una sola dosis.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ANDERSEN, Robert, L.
Ratnerprestia
P.o.box 980
Valley Forge, PA 19482
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 03 June 2009 (03.06.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference SCO-I14WO	
International application No. PCT/US2007/024496	International filing date (day/month/year) 28 November 2007 (28.11.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SCOLR PHARMA, INC. 3625 132nd Avenue SE, Suite 300 Bellevue, WA 98006 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 425-373-0171	
	Facsimile No. 425-373-0181	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SCOLR PHARMA, INC. 19204 North Creek Parkway, Suite 100, Bothell, WA 98011 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 425-373-0171	
	Facsimile No. 425-373-0181	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ndome MAKAKE Michelle e-mail pt12.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 12
Facsimile No. +41 22 338 70 90	

1556 SCOLOR PHARM

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-068963- -00000-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: 2009-07-03 16:17:50 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 46,154
FECHA : JUNIO 24 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GOMEZ PINZON ASEMARCA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97519435	19/06/2009	5,846,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

114

1556 SCOLAR PHARM

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-068963-00000-0000

Fecha: 2009-07-03 16:17:50 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 46,158

FECHA : JUNIO 24 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GOMEZ PINZON ASEMARCA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97519435	19/06/2009	5,846,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

115



No. 09-068963- -00000-0000

Fecha: 2009-07-03 16:17:50 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

io
A

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN 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 03-07-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
 Conmutador: 3 82 0840
 Fax: 3505220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
JARAMILLO CAMPUZANO MAURICIO

REFERENCIA	Radicación No.	9 68963
	Solicitud internacional	PCT/US2007/024496
	Fecha inicio fase nacional	04/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 07632

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 traducción de los capítulos descriptivo y reivindicatorio de la solicitud fase nacional, deberá estar acompañada de los respectivos dibujos, junto con su correspondiente traducción.
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. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

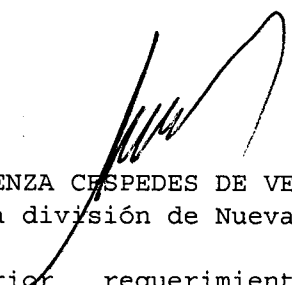
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 68963



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 10 JUL. 2009
adpall