

OPS

GÓMEZ-PINZÓN ZULETA

QF

ASEMARCAS

REPÚBLICA DE COLOMBIA



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT OKa



PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. **09-68966**

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

Título : METODO PARA FORMAR UNA TABLETA

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

Nuevo título pto 93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-068966- -00000-0000

Fecha: 2009-07-03 16:20:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

OK

EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

☐ Patente de Modelo de Utilidad

Capitulo II

A, INC.

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número

Dirección: 19204 North Creek Parkway, Suite 100
Bothell, WASHINGTON 98011
(ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Teléfono: Fax:

E-Mail:

Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

3 REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

Dirección: CRA. 9 No. 73-24 , BOGOTA COLOMBIA

Teléfono: 310 7055 Fax: 310 6657

E-Mail: mjaramillo@gpzlegal.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número

80.421.942 TP 74.555
C.S.J.

4 INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1: Michael HITE
2: Cathy FEDERICI
3: Alan BRUNELLE
4: Stephen TURNER

Dirección: 1: 9237 Spear Place South, Seattle, WA
98118, USA
2: 2312 East Pike, Seattle, WA 98112,
USA
3: 14104 194th Avenue, Northeast,
Woodinville, WA 98077, USA
4: 34620 Southeast Curtis Drive,
Snoqualmie, WA 98065, USA

Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

C.C.

NIT.

5 PTC (86)

Solicitud internacional No. PCT/US2007/024489 Fecha 28/11/2007
Publicación Internacional No. WO/2008/069938 A1 Fecha 12/06/2008

6 TITULO (54)

METODO PARA FORMAR UNA TABLETA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/22 (2006.01), A61K 31/192 (2006.01), A61K 9/16 (2006.01), A61K 9/26 (2006.01)

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

(32) Fecha

04/12/2006
01/10/2007

(31) Número de Solicitud

11/633,322
11/906,303

9 Comprobante de pago No. Fecha:

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

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción 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.

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 2008/069938 A2

(51) International Patent Classification:

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

TURNER, Stephen [US/US]; 34620 Se Curtis Drive,
Snoqualmie, WA 98065 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/024489

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

(22) International Filing Date:

28 November 2007 (28.11.2007)

(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.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11/633,322 4 December 2006 (04.12.2006) US
11/906,303 1 October 2007 (01.10.2007) US

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

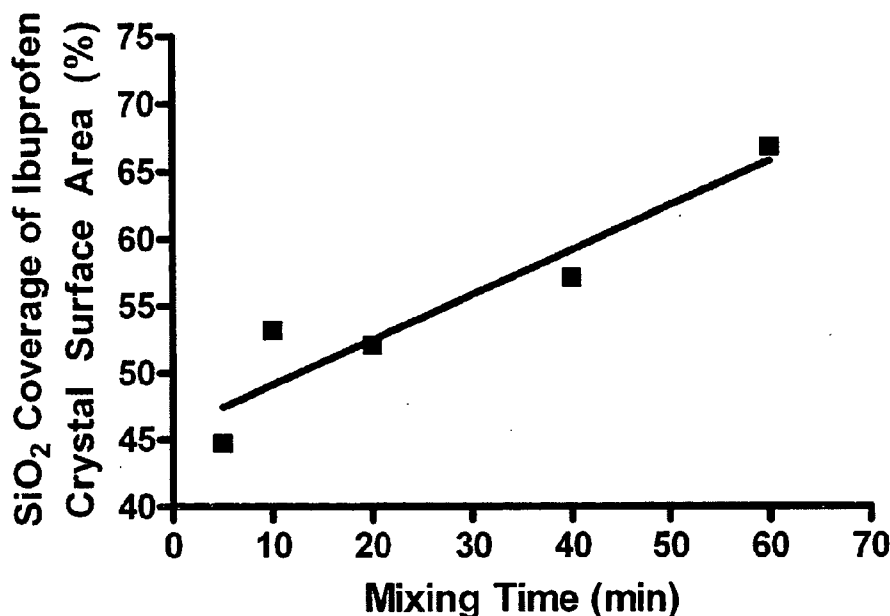
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

(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 E. Pike, Seat-
tle, WA 98112 (US). BRUNELLE, Alan [US/US];
14104 194th Avenue, Ne, Woodinville, WA 98077 (US).

[Continued on next page]

(54) Title: METHOD OF FORMING A TABLET



(57) Abstract: A method of forming a tablet includes the steps of pre-blending an active pharmaceutical ingredient susceptible to tackiness and a blending additive with a first mixing effort to form a pre-blend mixture, wherein the first mixing effort and a second mixing effort, resulting from mixing at least one excipient with the pre-blend mixture, form a blend suitable for direct compression and compressing the blend to form the tablet. One way of achieving the first mixing effort is to pre-blend for an extended period of time. The method allows for directly compressing the blend without the need for a granulation step or roller compression. One such active pharmaceutical ingredient susceptible to tackiness is ibuprofen.

WO 2008/069938 A2



Published:

- *without international search report and to be republished
upon receipt of that report*

METHOD OF FORMING A TABLET

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

The present application is an international application corresponding to U.S. Application Serial No. 11/906,303, filed October 1, 2007, which is a continuation-in-part of U.S. Application Serial No. 11/633,322, filed December 4, 2006, both of which are incorporated by reference.

While U.S. Patent Application No. 11/633,322 claims priority to U.S. Application Nos. 11/238,802, filed September 29, 2005, and U.S. Provisional Applications Nos. 60/614,932, filed September 30, 2004 and 60/689,631, filed June 10, 2005, the present application does not claim priority to these applications. U.S. Patent Application Nos. 11/238,802, 60/614,932, and 60/689,631 are incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to a method of forming a tablet comprising an active pharmaceutical ingredient and a blending additive.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Compression of pharmaceutical compositions is traditionally limited to active pharmaceutical ingredients that possess favorable binding and flow characteristics or is achieved through the process of granulating the active pharmaceutical ingredient with blending additive such as binders and flow agents that facilitate compression. Most dosage forms of active pharmaceutical ingredients that are susceptible to tackiness in the tableting process require a granulation step or the use of roller compression. Such a process adds cost and complexity to the manufacture of even relatively simple formulations and may affect *in vivo* performance and stability.

Exemplary of this problem is the pharmaceutical active ibuprofen. 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. Ibuprofen is not directly compressible, and attempts to manufacture ibuprofen directly result in tablets or portions thereof which stick to the faces of the tableting press, are too friable for

6

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 employ a granulation step prior to tableting, in which the pharmaceutical active is wet
5 granulated with an excipient, such as a blending additive, to form a granular composition comprising the pharmaceutical active and the blending additive. This granular composition can then be blended with further excipients and/or is directly compressible for the manufacture of a suitable solid dosage form. Therefore, a need exists for an alternative to granulation to facilitate the preparation of tablets containing
10 active pharmaceutical ingredients that are susceptible to tackiness.

SUMMARY OF THE INVENTION

To achieve these and other objects, and in view of its purposes, an embodiment of the present invention provides a method of forming a tablet comprising the steps of pre-blending an active pharmaceutical ingredient susceptible to tackiness
15 and a blending additive with a first mixing effort to form a pre-blend mixture, wherein the first mixing effort and a second mixing effort, resulting from mixing at least one excipient with the pre-blend mixture, form a blend suitable for direct compression and compressing the blend to form the tablet.

An embodiment of the present invention includes a method of forming a
20 tablet comprising the steps of a) pre-blending an active pharmaceutical ingredient susceptible to tackiness and a blending additive with a first mixing effort to form a pre-blend mixture; b) blending the pre-blend with at least one excipient with a second mixing effort; c) blending the blend from step b with a second blending additive with a third mixing effort, wherein the first mixing effort, the second mixing effort and the
25 third mixing effort form a blend suitable for direct compression; and d) compressing the blend from step c to form the tablet.

Another embodiment of the present invention includes a method of forming a tablet comprising the steps of pre-blending only ibuprofen and silicon dioxide with a first mixing effort to form a pre-blend mixture, wherein the first mixing effort
30 and a second mixing effort, resulting from mixing at least one excipient with the pre-blend mixture, form a blend suitable for direct compression and compressing the blend to form the tablet.

Another embodiment of the present invention includes a method of forming a tablet consisting essentially of the steps of pre-blending only ibuprofen and
35 silicon dioxide with a first mixing effort to form a pre-blend mixture; blending the

6

resulting pre-blend mixture with at least one excipient with a second mixing effort; blending the resulting blend with at least one blending additive with a third mixing effort, wherein the first mixing effort, the second mixing effort and the third mixing effort form a blend suitable for direction compression; and compressing the blend from
5 to form the tablet.

It is to be understood that both the foregoing general description and the following detailed description are exemplary, but are not restrictive, of the invention.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The invention is best understood from the following detailed description
10 when read in connection with the accompanying drawing. Included in the drawing are the following figures:

Figure 1 is a Scanning Electron Micrograph at 500X magnification of unblended Ibuprofen in Example 1.

Figure 2 is a Scanning Electron Micrograph at 5000X magnification of unblended
15 Ibuprofen in Example 1.

Figure 3 is a Scanning Electron Micrograph at 25000X magnification of unblended Ibuprofen in Example 1.

Figure 4 is a Scanning Electron Micrograph at 500X magnification of unblended silicon-dioxide in Example 1.

Figure 5 is a Scanning Electron Micrograph at 5000X magnification of unblended silicon-
20 dioxide in Example 1.

Figure 6 is a Scanning Electron Micrograph at 25000X magnification of unblended silicon-dioxide in Example 1.

Figure 7 is a Scanning Electron Micrograph at 500X magnification of ibuprofen/silicon-
25 dioxide blend after 5 minutes in Example 1.

Figure 8 is a Scanning Electron Micrograph at 5000X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 5 minutes in Example 1.

Figure 9 is a Scanning Electron Micrograph at 25000X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 5 minutes in Example 1.

Figure 10 is a Scanning Electron Micrograph at 500X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 10 minutes in Example 1.

Figure 11 is a Scanning Electron Micrograph at 5000X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 10 minutes in Example 1.

Figure 12 is a Scanning Electron Micrograph at 25000X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 10 minutes in Example 1.

- 5 Figure 13 is a Scanning Electron Micrograph at 500X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 20 minutes in Example 1.

Figure 14 is a Scanning Electron Micrograph at 5000X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 20 minutes in Example 1.

- 10 Figure 15 is a Scanning Electron Micrograph at 25000X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 20 minutes in Example 1.

Figure 16 is a Scanning Electron Micrograph at 500X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 40 minutes in Example 1.

Figure 17 is a Scanning Electron Micrograph at 5000X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 40 minutes in Example 1.

- 15 Figure 18 is a Scanning Electron Micrograph at 25000X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 40 minutes in Example 1.

Figure 19 is a Scanning Electron Micrograph at 500X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 60 minutes in Example 1.

- 20 Figure 20 is a Scanning Electron Micrograph at 5000X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 60 minutes in Example 1.

Figure 21 is a Scanning Electron Micrograph at 25000X magnification of ibuprofen/silicon-dioxide blend after 60 minutes in Example 1.

Figure 22 is a graph illustrating SiO₂ Coverage of Ibuprofen.

Figure 23 is a graph showing the release profile of the tablet of Example 3.

- 25 Figure 24 is a graph showing the release profile of the tablet of Example 4.

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 actives, blending additives, excipients, binders, glidants, and flow agents are provided by way of example only and are not intended to limit the scope of this invention.
- 30

An embodiment of the present invention includes a method of forming a tablet comprising the steps of a) pre-blending an active pharmaceutical ingredient susceptible to tackiness and a blending additive with a first mixing effort to form a pre-blend mixture; b) blending the pre-blend mixture with at least one excipient with a second mixing effort; c) blending the blend from step b with a second blending additive with a third mixing effort, wherein the first mixing effort, the second mixing effort and the third mixing effort form a blend suitable for direction compression; and d) compressing the blend from step c to form the tablet. According to another embodiment of the present invention, the method can be deemed to consist essentially of these four steps in that the method excludes an additional step, such as granulation or roller compression.

Active pharmaceutical ingredients used in embodiments of this invention include pharmaceutical ingredients susceptible to tackiness. Tackiness is a property which causes, during compression of a blend of the active pharmaceutical in the tableting process, the blend to pick and to foul the tooling. Stated another way, the tackiness causes the blend to stick to the compression faces of the tableting mold. Mathematical models, force-time, force-distance, and die-wall force parameters of tableting are used to describe work of compaction, elasticity, plasticity and time-dependent deformation behavior and various indices of tableting performance such as the bonding index, brittle fracture index, and strain index can be used to predict compaction problems, Patel, S. et al, *Compression Physics in the Formation Development of Tablets* Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2006;23(1):1-65, including the tendency of to pick and stick that is seen in materials possessing the quality of tackiness. Many pharmaceutical actives have not yet been characterized by the methods such as the above or may not be known to possess manufacturing problems due to tackiness because traditional formulations have employed wet granulation or another processing step prior to compaction.

Active pharmaceutical ingredients that are often considered susceptible to tackiness include: non-steroidal anti-inflammatory drugs such as acetaminophen, ibuprofen, ketoprofen; antibiotics such as clarithromycin; and nutraceuticals such as glucoseamine and chondriotin.

The invention can potentially be applied to any active pharmaceutical ingredient which demonstrates undesirable picking and sticking due to tackiness of the compound. This can include both known and pharmaceutically useful drugs, nutraceuticals, and other dietary supplements that are compressed into tablets, as well as future counterparts under development for tableted applications.

In one embodiment of this invention, the active pharmaceutical ingredient susceptible to tackiness is ibuprofen. As mentioned above, processes for preparing tablets containing such active pharmaceutical ingredients have typically required a granulation step or the use of roller compression.

5 According to the present invention, the pre-blending step, when employed with conventional blending steps, referenced as steps b and c above, permit the preparation of tablets containing active pharmaceutical ingredients susceptible to tackiness without a granulation step or roller compression. This is done by imparting an additional mixing effort, described as the "first mixing effort," above to the active
10 pharmaceutical ingredient in the presence of a blending additive. As used herein, a mixing effort is a measure of the work imparted to the ingredients being mixed. Accordingly, mixing effort is a function of a number of factors, including the mixing time, the volume of ingredients used, the particular active pharmaceutical ingredient (including its degree of tackiness), the size of the blender, the type of blender, the
15 speed of blending, and the type and design of paddle used in the blender, among others. To achieve a cumulative mixing effort (i.e. the sum of all of the mixing efforts imparted to the ingredients before compression) sufficient to form a blend suitable for direct compression, it has been found that the time of the pre-blend step, given a particular active pharmaceutical ingredient and blending system, is an independent
20 variable which can be altered to achieve the desired result. In particular, by varying the time of pre-blending, one can easily optimize the formation of tablets without picking. More specifically, it has been found that both too short a time of pre-blending and too great a time of pre-blending lead to unacceptable levels of picking. Given this context, one can empirically determine the optimum time through a trial compression
25 test to determine how significant picking will be given the variables present. A test to determine the potential utility of the invention can include a trial tableting test of the active pharmaceutical ingredient plus excipients in a tableting scale up to the actual commercial scale appropriate for a given product. If the tableting process demonstrates undesirable picking and sticking at any point in the process, this
30 invention can reduce that level of picking and sticking due to tackiness of the active pharmaceutical ingredient and is within the scope of this disclosure. An unacceptable level of picking is one in which a certain percentage of tablets are not suitable for sale due to picking and will vary depending on the particular active ingredient, the cost of the active pharmaceutical ingredients, manufacturing efficiency needs, operator
35 presence, or other arbitrary standards relating to the manufacture of the drug product. For example, typically it would be unacceptable to have more than 10% tablets being

deemed unacceptable for sale due to picking. Preferably less than 5%, more preferably less than 1%, and most preferably less than 0.1%, of the tablets made are deemed unsuitable for sale.

Conventionally, blending a pre-blend mixture with at least one excipient is continued until content uniformity is achieved. In addition, blending that resulting blend with a blending additive is conventionally done for a much shorter time (e.g. 1/20th of the time). These conventional steps are reflected as steps b and c above. It has been found preferable, in some embodiments, to carry out the pre-blending step for a time slightly increased from the conventional blending of the blending additive and prior to the conventional steps of b and c.

Without being bound by any theory, it appears, as described in connection with the figures below, that the pre-blending step permits the tacky particles of the active pharmaceutical ingredient to be substantially covered by the blending additive. The examples below revealed a progressive pattern of increasing coverage of the ibuprofen crystals by the silicon dioxide (i.e. the blending additive) with the increase of time in the pre-blending step. In a preferable embodiment, pre-blending comprises only ibuprofen and silicon dioxide. In another embodiment, pre-blending comprises ibuprofen, silicon dioxide and silicified microcrystalline cellulose or a combination of silicon dioxide and silicified microcrystalline cellulose (MCC bonded to SiO₂). Optionally, additional excipients could be included in the pre-blending step.

Given a particular active pharmaceutical ingredient, blending system and blending times of steps b and c, one can vary the pre-blending time to achieve the desired first mixing effort such that a blend suitable for direct compression following step c is formed. In one embodiment, namely: 1) using ibuprofen as the active pharmaceutical ingredient and silicon dioxide as the blending additive; 2) using a 16qt V-blender (<1 ft³) at 36rpm; and 3) having times of 20-60 minutes and 2-15 minutes of mixing times sufficient to achieve content uniformity for steps b and c respectively, a pre-blending time of 20-90 minutes, and preferably 40-60 minutes has been found to optimize the preparation of tablets with minimal picking. In another embodiment, namely: 1) using ibuprofen as the active pharmaceutical ingredient and silicon dioxide as the blending additive; 2) using a 40ft³ V-blender (<1 ft³) at 10rpm; and 3) having times of 20-60 minutes and 2-15 minutes of mixing times for steps b and c respectively, a pre-blending time of 20-90 minutes, and preferably 40-60 minutes has been found to optimize the preparation of tablets with minimal picking.

As can be appreciated, a first mixing effort can be identical or different than a second mixing effort. Similarly, in one embodiment, a first mixing effort and a third mixing effort are identical or different. In another embodiment, the second and third mixing effort can be an identical effort or one single mixing effort. In addition,
5 the pre-blending and blending steps can be carried out using conventional equipment.

The tablets formed by this method can be a variety of tablets including but not limited to extended release tablets and immediate release tablets.

Blending additives used in the pre-blending step a or blending step c of this invention include silicon dioxide, silicified microcrystalline cellulose or a
10 combination thereof. In one embodiment silicon dioxide is the blending additive. Microcrystalline cellulose (MCC) of various particles sizes may be used 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). Other blending additives may be used such as:
15 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. It is desirable to provide a only that amount of blending additive needed to substantially coat the outer surface of the particles of the active pharmaceutical ingredient. In one embodiment the blending additive is present at a concentration in the range of 0.1% to 10% by weight of the
20 active pharmaceutical ingredient. In a preferable embodiment, the blending additive is present at a concentration in the range of 0.5% to 1.5% by weight of the active pharmaceutical ingredient.

Other blending additives may include, but are not limited to, other known
25 glidants such as calcium stearate and magnesium trisilicate; traditional compression aids such as aspartame, dextrose, fructose, maltodextrin, hydrolyzed starches, maltose, mannitol, guar gum, sorbitol, starch sucrose, shellac, talc and xylitol; electrolytes such as sodium chloride and calcium carbonate; hydrophilic polymers such as hydroxy methylcellulose, hydroxypropyl metylcellulose and ethylcellulose; disintegrants such as croscarmellose sodium, crospovidone, gellan gum L-HPC, sodium
30 starch glycolate and carrageenan gums; lubricants such as magnesium stearate, stearic acid, sodium stearyl fumarate and vegetable-based fatty Acids, including mixtures of palmitic and stearic acids; and binders such as carbopol, xanthan gum, povidone and vinyl acetates, including vinyl pyrrolidone.

The first and second blending additives may be the same blending
35 additives, different blending additives or a combination of blending additives. In one

12

embodiment the second blending additive is the same blending additive as the first blending additive. In another embodiment, the second blending additive is a combination of silicon dioxide and silicified microcrystalline cellulose and the first blending additive is silicon dioxide. In another embodiment, the second blending additive and the first blending additive is silicon dioxide.

The pre-blend mixture includes the mixture of the active pharmaceutical ingredient and the blending additive resulting from the mixing effort. In one embodiment, the pre-blend mixture includes ibuprofen and silicon dioxide. In another embodiment, the pre-blend mixture includes ibuprofen and silicon dioxide at a concentration of .5%-1.5% by weight of the ibuprofen.

Excipients used in blending step b and c above include, but are not limited to flow agents, binders, additives, glidants and tableting aids. Examples of excipients include known glidants; traditional compression aids such as aspartame, dextrose, fructose, maltodextrin, hydrolyzed starches, maltose, mannitol, guar gum, sorbitol, starch sucrose, shellac, talc and xylitol; electrolytes such as sodium chloride and calcium carbonate; hydrophilic polymers such as hydroxy methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose and ethylcellulose; disintegrants such as croscarmellose sodium, crospovidone, gellan gum L-HPC, sodium starch glycolate and carrageenan gums; lubricants such as magnesium stearate, stearic acid, sodium stearyl fumarate and vegetable-based fatty Acids, including mixtures of palmitic and stearic acids; and binders such as carbopol, xanthan gum, povidone and vinyl acetates, including vinyl pyrrolidone.

Compression in accordance with this invention, occurs without a granulation step or roller compression whereby a blend resulting from the mixing steps is directly compressed using conventional compression techniques.

Another embodiment of the present invention includes a method of forming a tablet comprising the steps of pre-blending an active pharmaceutical ingredient susceptible to tackiness and a blending additive with a first mixing effort to form a pre-blend mixture, wherein the first mixing effort and a second mixing effort, resulting from mixing at least one excipient with the pre-blend mixture, form a blend suitable for direct compression and compressing the blend to form the tablet.

In this embodiment the second mixing effort is defined differently than the second mixing effort defined in the embodiment described above. In this embodiment the second mixing effort may be inclusive of multiple mixing steps whereby the second mixing effort includes at least one intermediate mixing step

3

between the pre-blending step and the direct compression. The remaining features in this embodiment that are discussed in the embodiment above are consistent with its description above.

In accordance with a process aspect of this invention, manufacture of
5 ibuprofen tablets improved by pre-blending ibuprofen with silicon dioxide or a combination of silicon dioxide and microcrystalline cellulose form. The process of pre-blending ibuprofen with silicon dioxide, or a combination of silicon dioxide 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
10 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
15 40 ft^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.

Examples

The use of a particular pharmaceutical active and blending additive is not
20 intended to limit the scope of this invention but is exemplary only.

Example 1

Ibuprofen 99% and Silicon Dioxide 1%

Ibuprofen (90-grade, BASF) and silicon dioxide were blended for 60 minutes in a V-type blender. Samples were removed from the V-type blender at 5
25 minutes, 10 minutes, 20 minutes, 40 minutes, and 60 minutes. All samples removed were retained for analysis.

Analysis was done on a FEI Sirion Scanning Electron Microscope. Controls and experimental samples were applied to double sided tape on SEM support and Au/Pt coated with an SPI Sputter coater, at 5nm. The data presented in **Figs. 1-
30 21** are examinations at 500x, 5000x and 25000x magnification and illustrate SEM analysis of ibuprofen crystals pre-blended with silicon dioxide at various time intervals.

As shown in Figure 22, a graph reflecting the SEM analysis, the product of this process revealed a progressive pattern of increasing coverage of the ibuprofen crystals by the silicon dioxide with the increase of time in the pre-blending step.

14

Figure 22 illustrates a positive correlation between mixing time and surface area coverage of ibuprofen crystals with silicon dioxide as increasing with the increase of mixing time. An increase in surface area coverage of the ibuprofen crystals which are susceptible to tackiness by silicon dioxide decreases the tackiness present in the mixture and thus facilitates direct compression without a granulation step.

SEM as a tool appears capable of discriminating between ibuprofen and silicon dioxide based on obvious morphological differences in the two components. For example, in **Figs 1-3**, ibuprofen crystals have a smooth flat appearance while in **Figs. 4-6** silicon dioxide appears as ball-like shapes. The added feature of elemental analysis on the same instrument and at high resolution confirms the morphological differences. There is a progressive change in the appearance of the ibuprofen/silicon dioxide agglomerates with the increase of mixing time. The coverage appears to increase markedly in both low resolution and high resolution images taken from similar aspects on similar crystals of ibuprofen. On high resolution images coverage also changes in qualitative aspects, with the silicon dioxide being altered in appearance from primarily colloidal ball like structures. As shown in **Figs. 7-9** the silicon dioxide at the later blend times seems to adopt plate-like or sheet-like structures that comprehensively cover the ibuprofen crystals as shown in **Figs. 19-21**.

Example 2

An embodiment was utilized in a tablet manufacturing process comprising a pre-blending step, two blending steps and tablet compression. In this embodiment, only ibuprofen and silicon dioxide were used in the pre-blending step, as shown in Blend Step 1.

The tablet formulation additionally comprised Hypermellose (Hydroxypropyl Methylcellulose) K4M and K100LV, Microcrystalline Cellulose, (Prosolv) SMCC50 and SMCC 90, Croscarmellose Sodium (AcDiSol), Glycine, stearic acid and additional silicon dioxide.

15

Tablet Formulation

<u>Ingredient</u>	<u>Function</u>	<u>Amount (mg)</u>
Ibuprofen	Active Pharmaceutical	600
Silicon Dioxide	Blend Additive	6
Hypermellose (Hydroxypropyl Methylcellulose) K4M	Hydrophilic Polymer	125
Hypermellose (Hydroxypropyl Methylcellulose) K100LV	Hydrophilic Polymer	65
Microcrystalline Cellulose, (Prosolv) SMCC50	Formulation Additive	200
Microcrystalline Cellulose, (Prosolv) SMCC90	Formulation Additive	100
Croscarmellose Sodium (AcDiSol)	Dissolution Additive	35
Glycine	Dissolution Additive	50
Stearic Acid	Lubricant	12
Silicon Dioxide	Flow Agent	6
Total Tablet Weight		1199

Pre-Blend Step 1

<u>Ingredient</u>	<u>Function</u>	<u>Amount (mg)</u>
Ibuprofen	Active Pharmaceutical	600
Silicon Dioxide	Blend Additive	6

- 5 These components were passed through a 30-mesh screen. The screened components were then blended in a V-blender for 60 minutes.

Blend Step 1

<u>Ingredient</u>	<u>Function</u>	<u>Amount (mg)</u>
Ibuprofen and Silica Blend	Pre-Blend 1	606
Hypermellose (Hydroxypropyl Methylcellulose) K4M	Hydrophilic Polymer	125
Hypermellose (Hydroxypropyl Methylcellulose) K100LV	Hydrophilic Polymer	65
Microcrystalline Cellulose, (Prosolv) SMCC50	Formulation Additive	200
Microcrystalline Cellulose, (Prosolv) SMCC90	Formulation Additive	100
Croscarmellose Sodium (AcDiSol)	Dissolution Additive	35
Glycine	Dissolution Additive	50

- 10 The components not contained within pre-blend step 1 were passed through a 30-mesh screen. All components were then blended in a V-blender until content uniformity was achieved.

Blend Step 2

<u>Ingredient</u>	<u>Function</u>	<u>Amount (mg)</u>
Ibuprofen, Silica, HPMC, MCC, Croscarmellose Sodium, Glycine	Blend 1	1181
Stearic Acid	Lubricant	12
Silicon Dioxide	Flow Agent	6
Total Uncompressed Tablet Formulation		1199

- 15 The components not contained within the Pre-Blending step were passed through a 30-mesh screen. All components were then blended in a V-blender for 5 minutes. In this embodiment, the silica contained in Blend Step 2 was employed as a glidant rather than as a blend additive.

Tablet Compression

The uncompressed tablet formulation resulting from Blend Step 3 was then loaded into a rotary tablet pressed and compressed without requiring any additional processing steps.

5

Example 3

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
10 ibuprofen within a compressed monolithic tablet.

Ex. 3	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
15 excipients were blended with the resulting pre-blended powder. The resulting tableting formulation was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in **Fig. 23**, 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
20 hours, and approximately 90% release over a period of 14 hours.

17

Example 4

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. 4	mg/tablet
HPMC K4M	125
HPMV K100LV	65
MCC (Prosolv SMCC 50, approx 60um)	200
MCC (Prosolv SMCC 90, approx 110um)	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. 24**, 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.

Although illustrated and described herein with reference to certain specific embodiments, the present invention is nevertheless 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 spirit

5 of the invention.

We Claim:

- 1 1. A method of forming a tablet comprising the steps of pre-blending an active
2 pharmaceutical ingredient susceptible to tackiness and a blending additive with a first
3 mixing effort to form a pre-blend mixture, wherein said first mixing effort and a second
4 mixing effort, resulting from mixing at least one excipient with said pre-blend mixture,
5 form a blend suitable for direct compression and compressing said blend to form said
6 tablet.
- 1 2. The method of claim 1, wherein said active pharmaceutical ingredient
2 comprises ibuprofen.
- 1 3. The method of claim 1, wherein said blending additive comprises silicon
2 dioxide, silicified microcrystalline cellulose or a combination thereof.
- 1 4. The method of claim 1, wherein said blending additive comprises silicon
2 dioxide.
- 1 5. The method of claim 2, wherein the pre-blending step comprises pre-
2 blending for a time between 20 minutes and 90 minutes.
- 1 6. The method of claim 2, wherein the pre-blending step comprises pre-
2 blending for a time between 40 minutes and 60 minutes.
- 1 7. The method of claim 1, wherein said blending additive is present at a
2 concentration in the range of 0.1% to 10% by weight of said active pharmaceutical
3 ingredient.
- 1 8. The method of claim 2, wherein said blending additive is present at a
2 concentration in the range of 0.5% to 1.5% by weight of said active pharmaceutical
3 ingredient.
- 1 9. A method of forming a tablet comprising the steps of:
2 a. pre-blending an active pharmaceutical ingredient susceptible to
3 tackiness and a blending additive with a first mixing effort to form a
4 pre-blend mixture;
5 b. blending said pre-blend with at least one excipient with a second
6 mixing effort;
7 c. blending said blend from step b with a second blending additive with
8 a third mixing effort, wherein said first mixing effort, said second

9 mixing effort and said third mixing effort form a blend suitable for
10 direction compression; and

11 d. compressing said blend from step c to form said tablet.

1 10. The method of claim 9, wherein said active pharmaceutical ingredient
2 comprises ibuprofen.

1 11. The method of claim 9, wherein said blending additive comprises silicon
2 dioxide, silicified microcrystalline cellulose or a combination thereof.

1 12. The method of claim 9, wherein said blending additive comprises silicon
2 dioxide.

1 13. The method of claim 10, wherein the pre-blending step comprises pre-
2 blending for a time between 20 minutes and 90 minutes.

1 14. The method of claim 10, wherein the pre-blending step comprises pre-
2 blending for a time between 40 minutes and 60 minutes.

1 15. The method of claim 10, wherein said blending additive is present at a
2 concentration in the range of 0.1% to 10% by weight of said active pharmaceutical
3 ingredient.

1 16. The method of claim 10, wherein said blending additive is present at a
2 concentration in the range of 0.5% to 1.5% by weight of said active pharmaceutical
3 ingredient.

1 17. A method of forming a tablet comprising the steps of pre-blending only
2 ibuprofen and silicon dioxide with a first mixing effort to form a pre-blend mixture,
3 wherein said first mixing effort and a second mixing effort, resulting from mixing at
4 least one excipient with said pre-blend mixture, form a blend suitable for direct
5 compression and compressing said blend to form said tablet.

1 18. The method of claim 17, wherein the pre-blending step comprises pre-
2 blending for a time between 40 minutes and 60 minutes.

1 19. The method of claim 17, wherein said silicon dioxide is present at a
2 concentration in the range of 0.5% to 1.5% by weight of said ibuprofen.

1 20. A method of forming a tablet consisting essentially of the steps of:

2 a. pre-blending only ibuprofen and silicon dioxide with a first mixing
3 effort to form a pre-blend mixture;

- 4 b. blending said resulting pre-blend mixture with at least one excipient
5 with a second mixing effort;
- 6 c. blending said blend from step b with at least one blending additive
7 with a third mixing effort, wherein said first mixing effort, said second
8 mixing effort and said third mixing effort form a blend suitable for
9 direction compression; and
- 10 d. compressing said blend from step c to form said tablet.

1 21. A method of forming a tablet consisting essentially of the steps of:

- 2 a. pre-blending only ibuprofen and a blending additive with a first
3 mixing effort to form a pre-blend mixture;
- 4 b. blending said resulting pre-blend mixture with at least one excipient
5 with a second mixing effort to form a blend suitable for compression;
6 and
- 7 c. compressing said blend from step b to form said tablet.

1 22. A method of claim 21, wherein said blending additive comprises silicon
2 dioxide.

1 23. A method of claim 22, wherein said silicon dioxide is present in the amount
2 of .01% by weight of said ibuprofen.

1 24. A method of claim 21, wherein said blending additive consists essentially of
2 microcrystalline cellulose and silicon dioxide.

1 25. A method of claim 21, wherein the pre-blending step comprises pre-blending
2 for a time between 15 minutes and 60 minutes

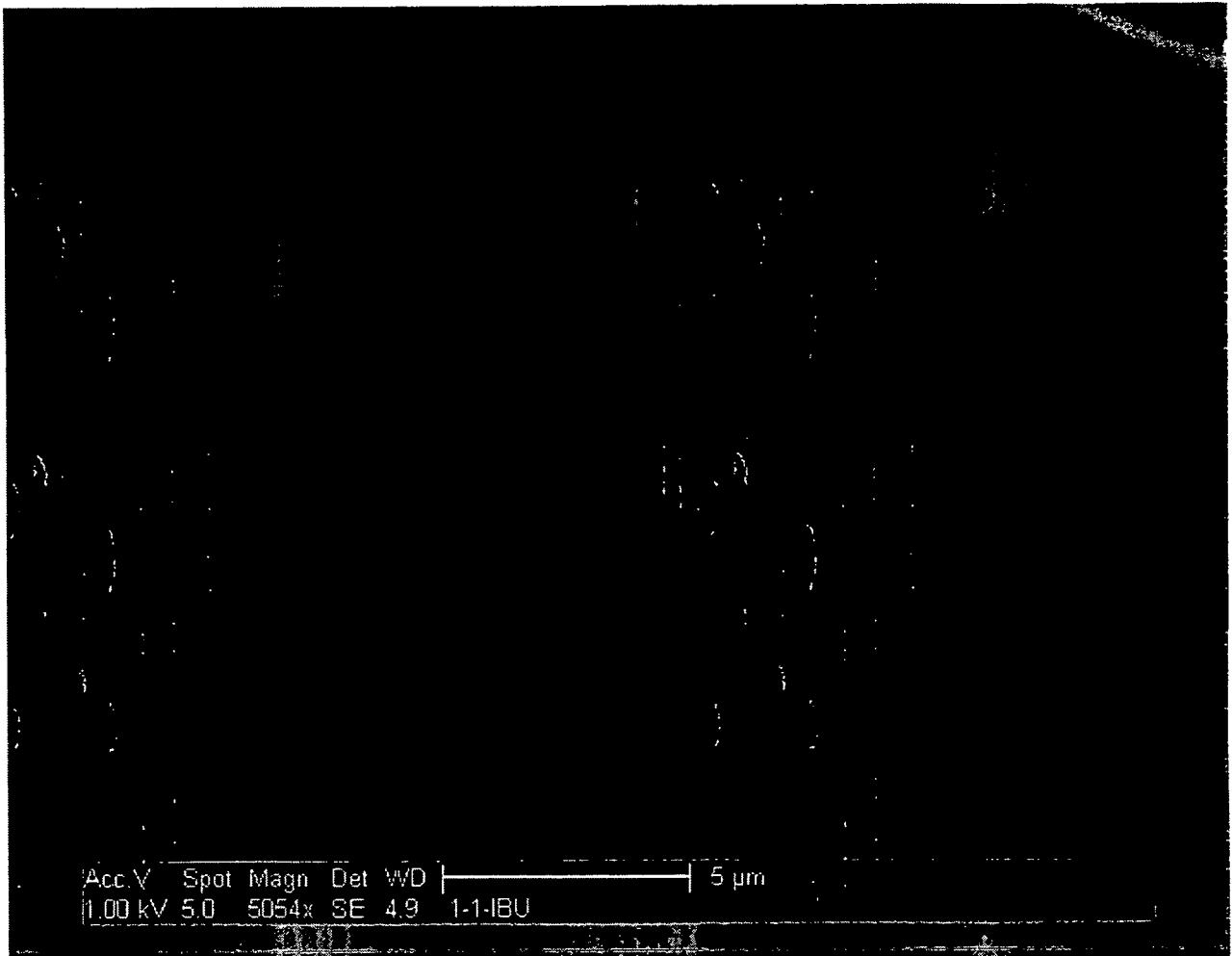
1/24

Figure 1



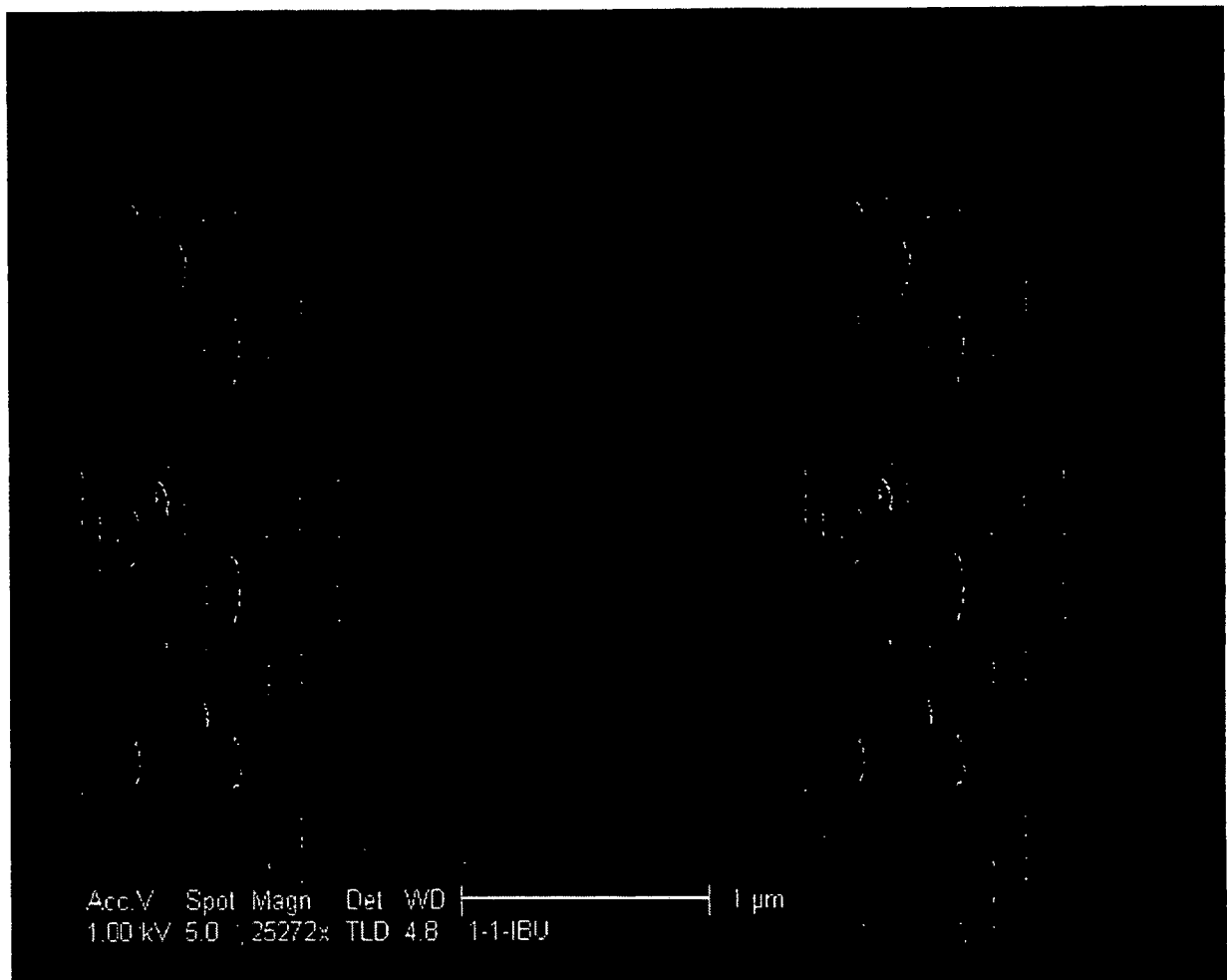
2/24

Figure 2



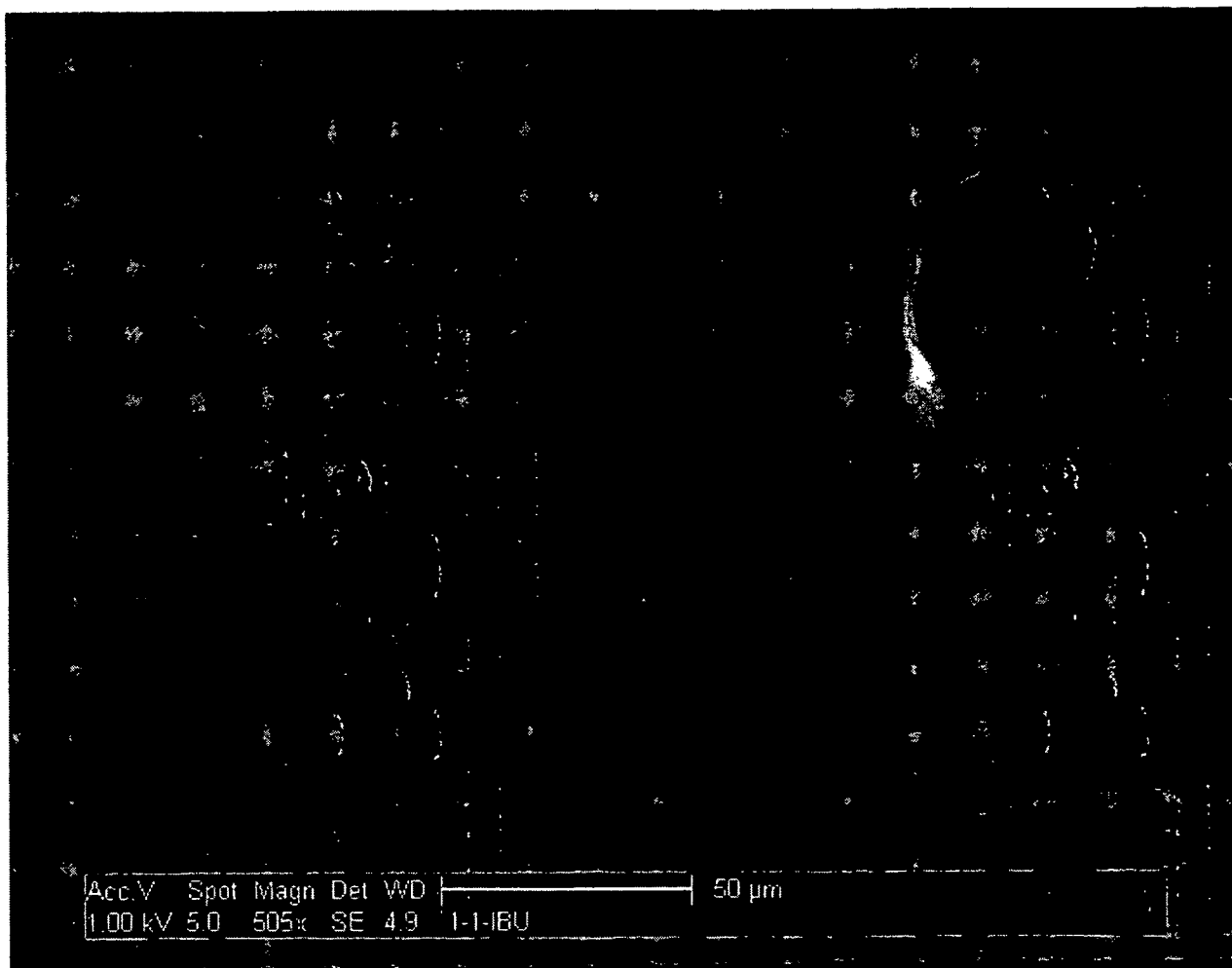
3/24

Figure 3



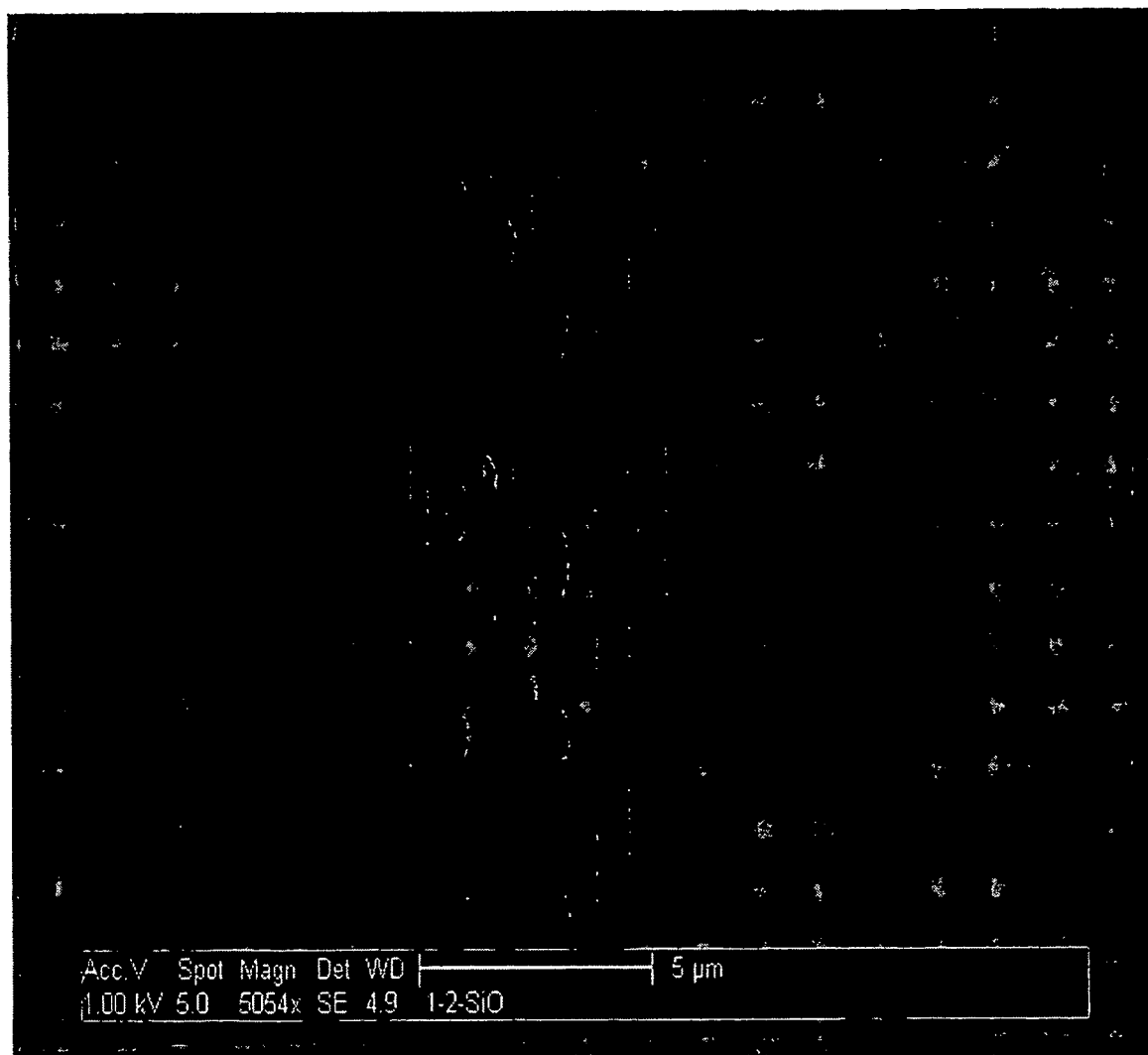
4/24'

Figure 4



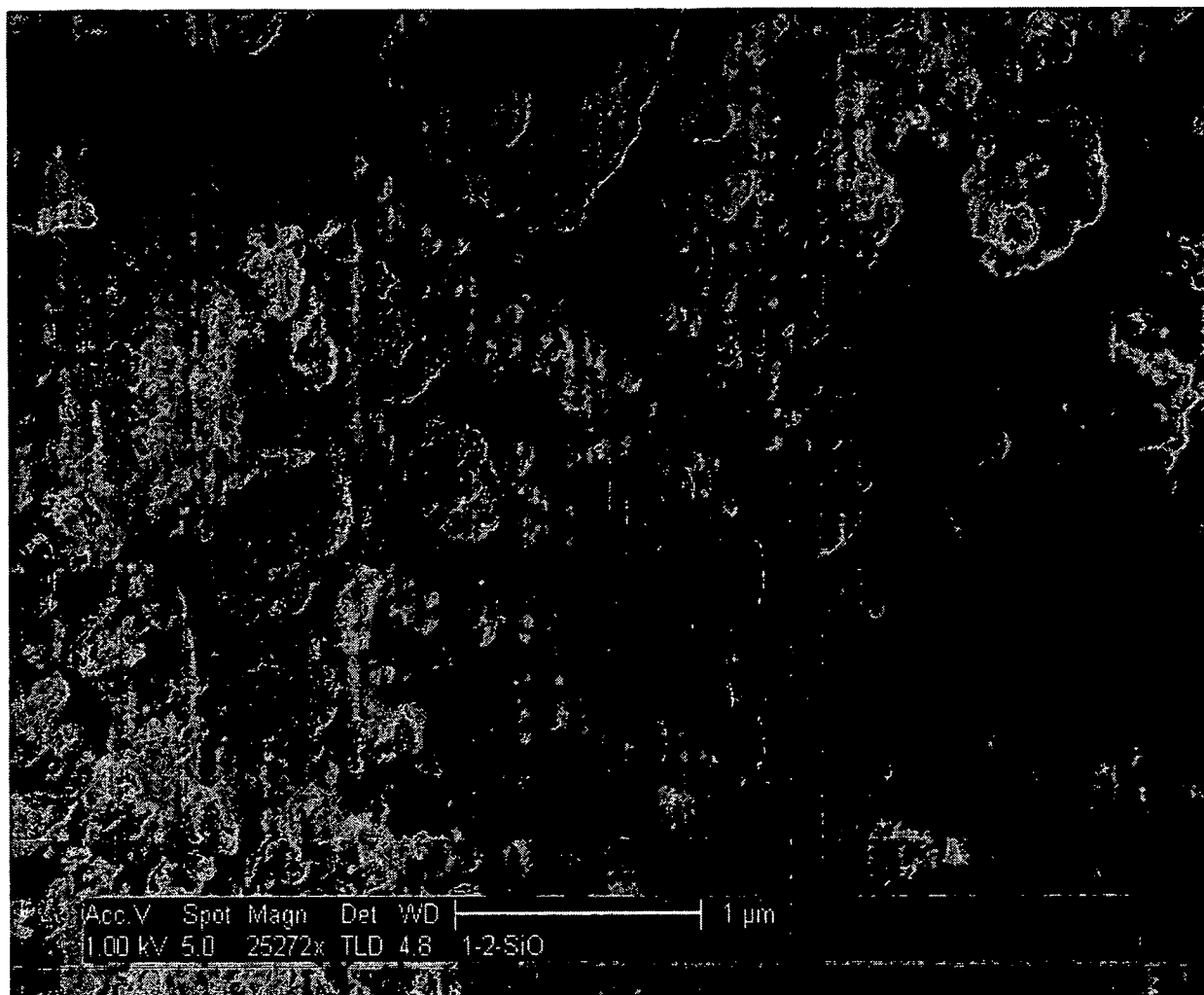
5/24

Figure 5



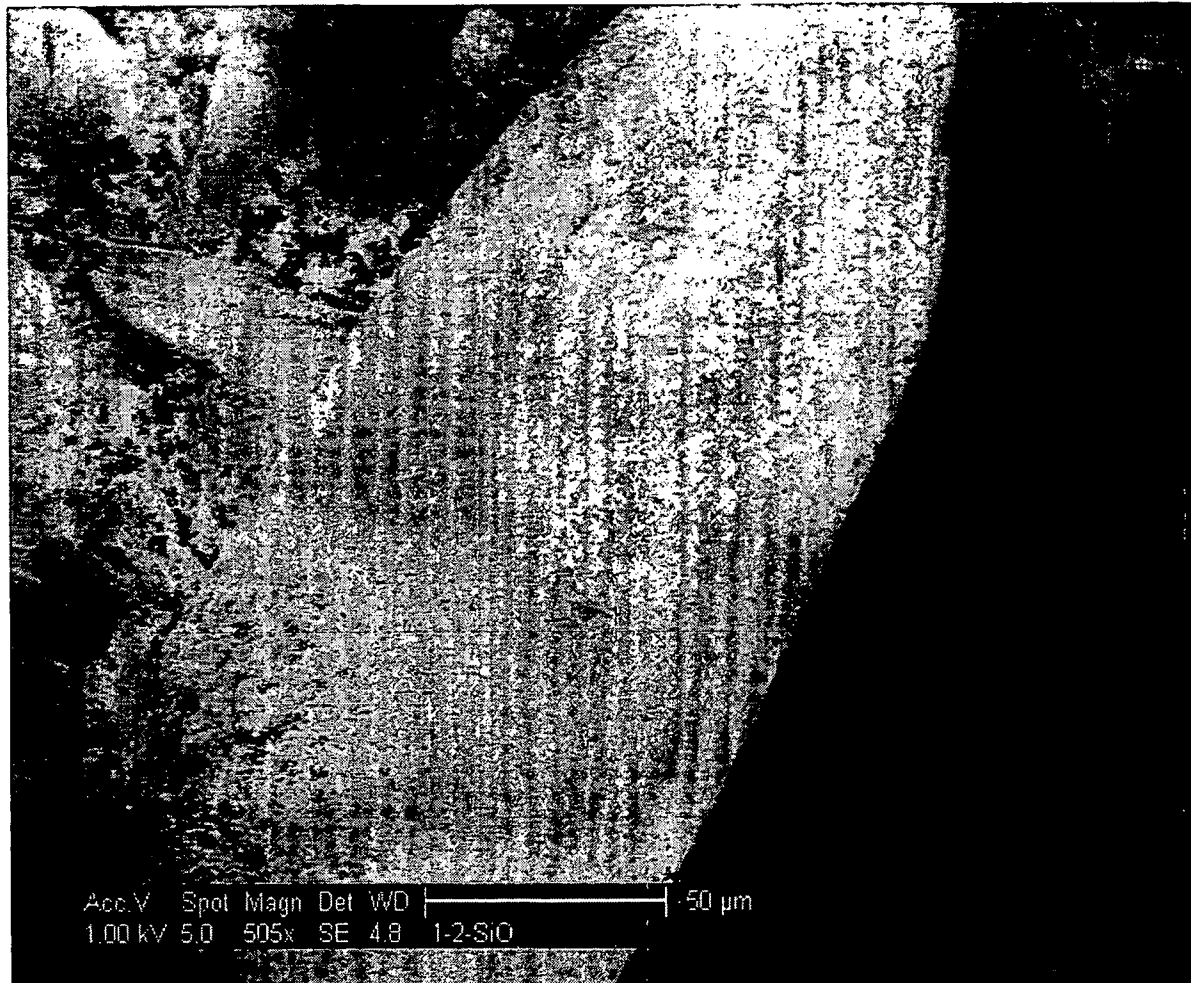
6/24

Figure 6



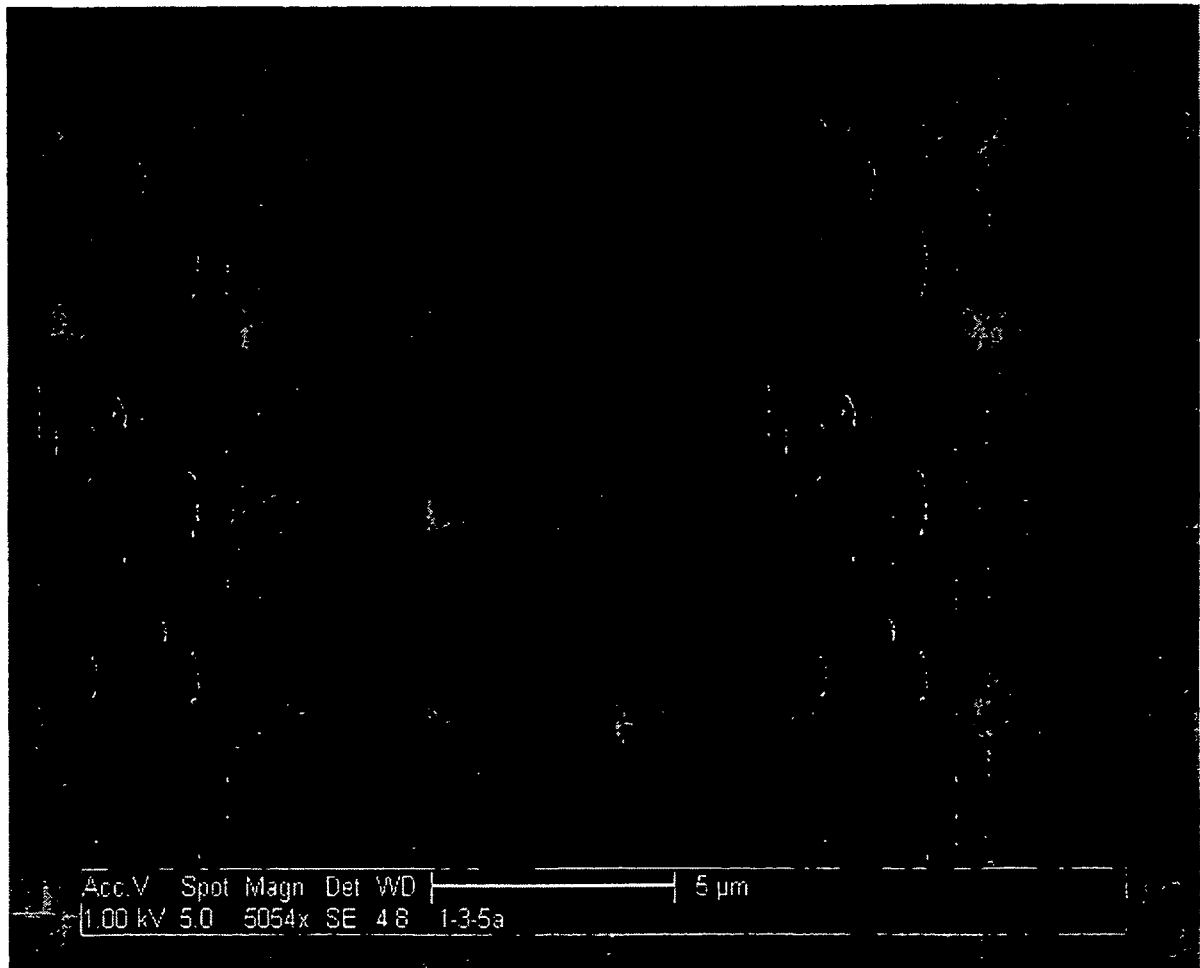
7/24

Figure 7



8/24

Figure 8



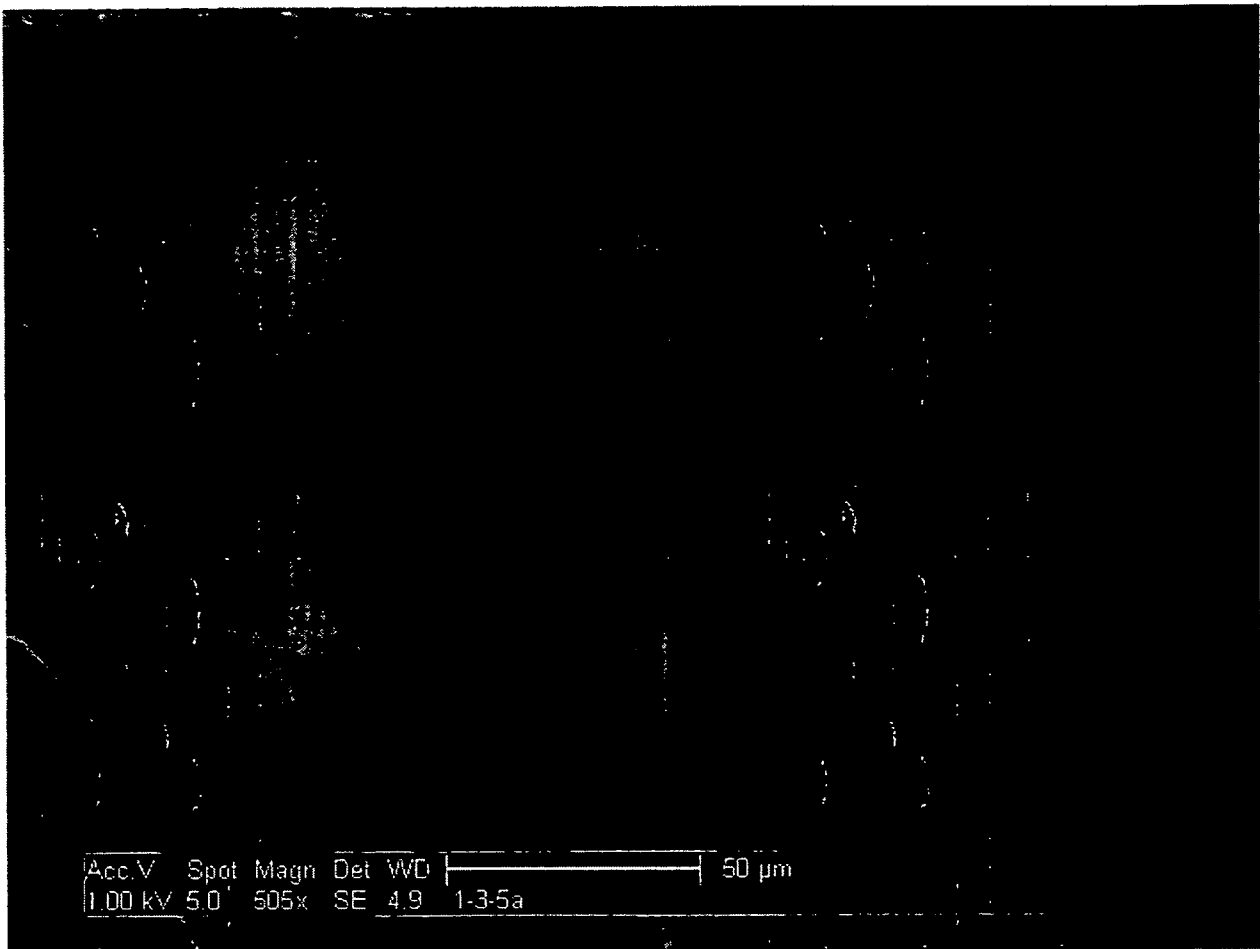
9/24

Figure 9



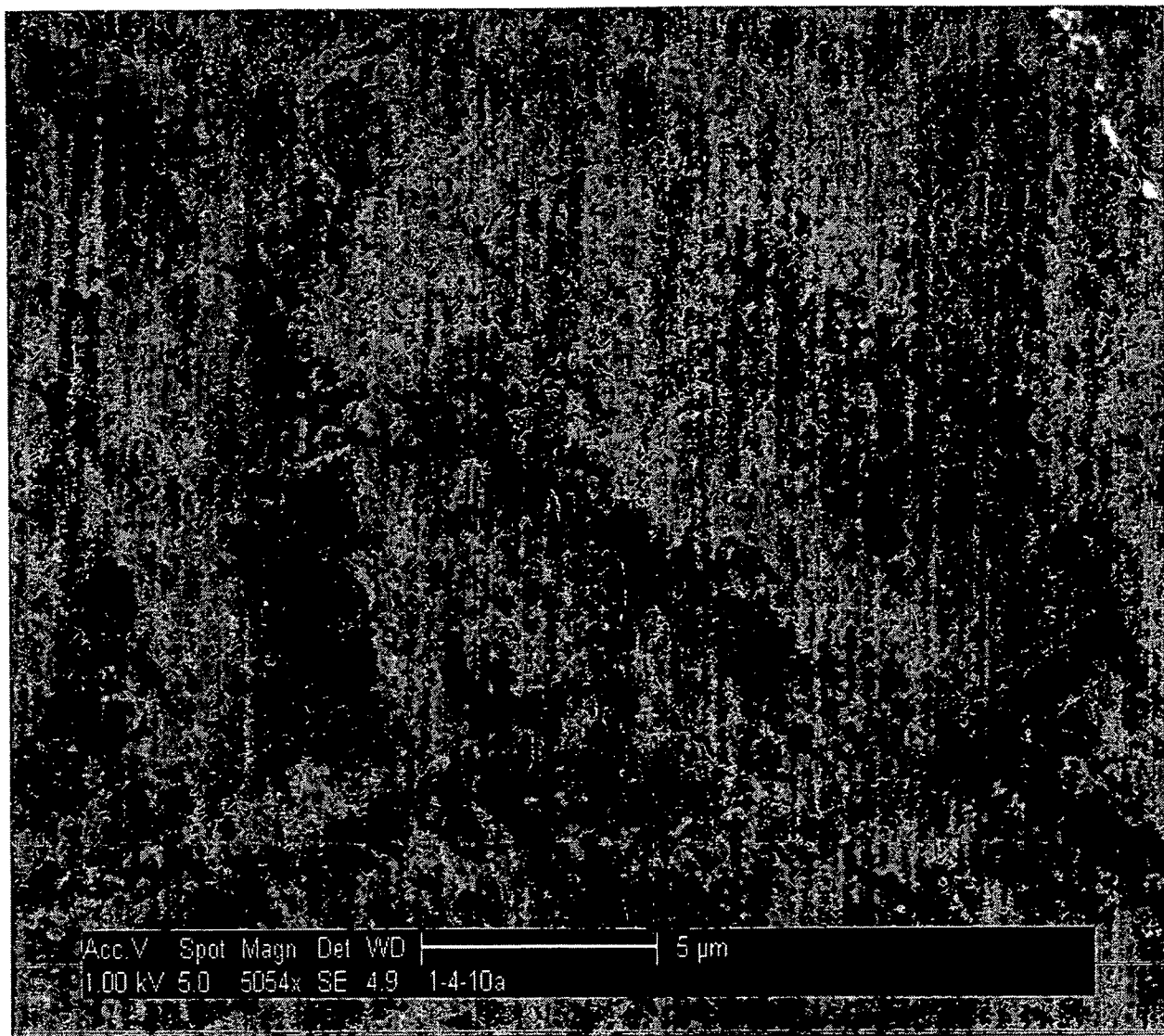
10/24

Figure 10



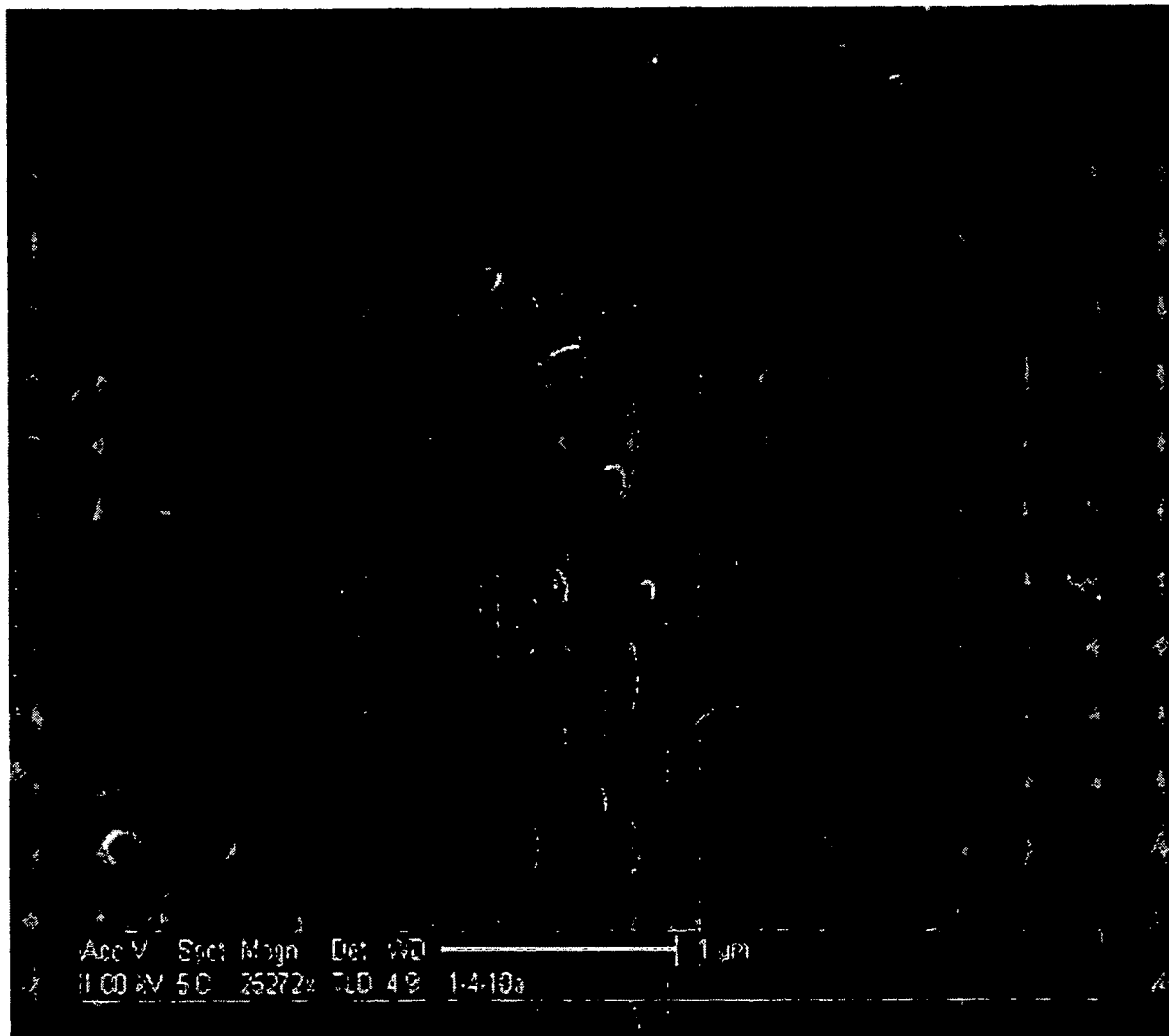
11/24

Figure 11



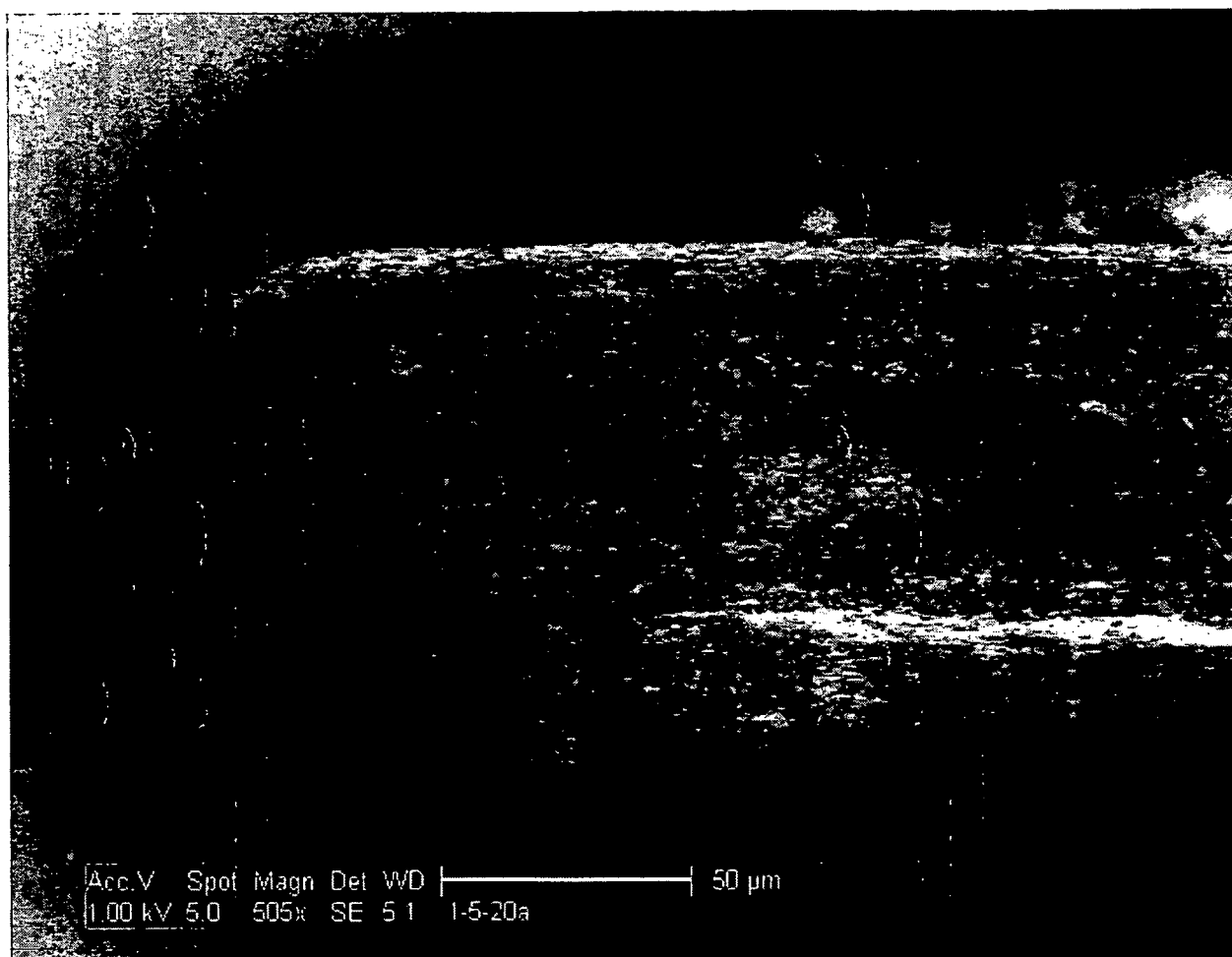
12/24

Figure 12



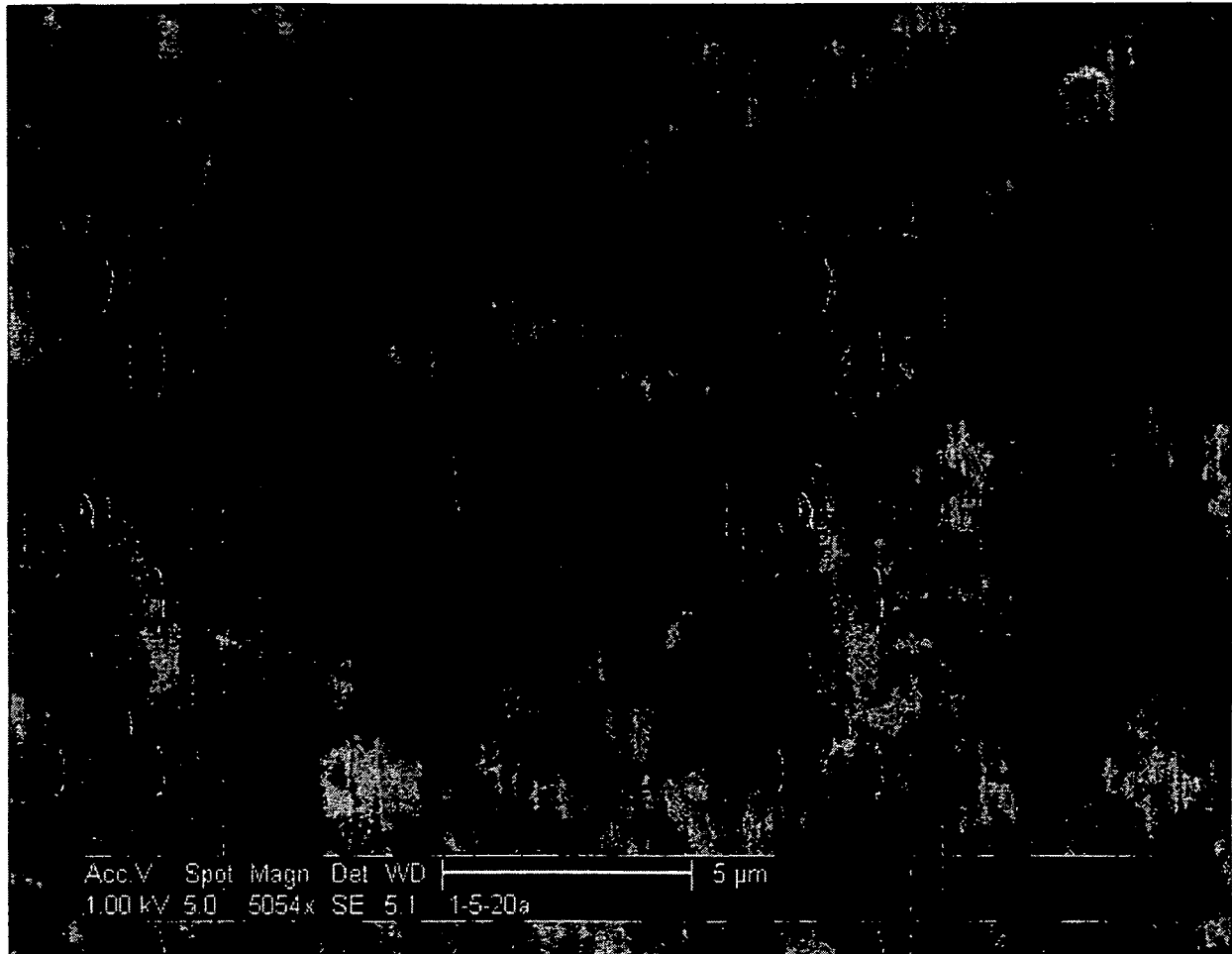
13/24

Figure 13



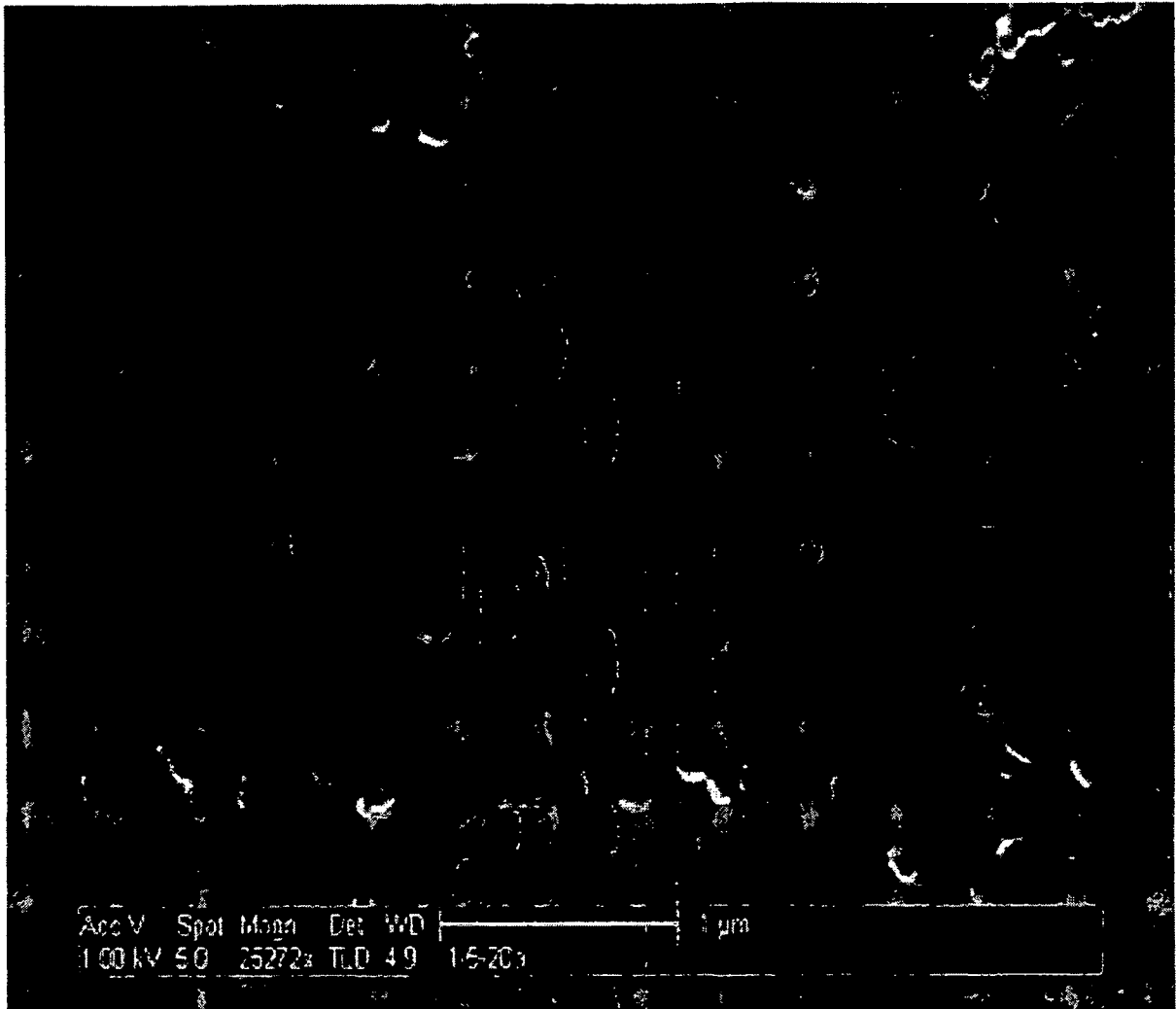
14/24

Figure 14



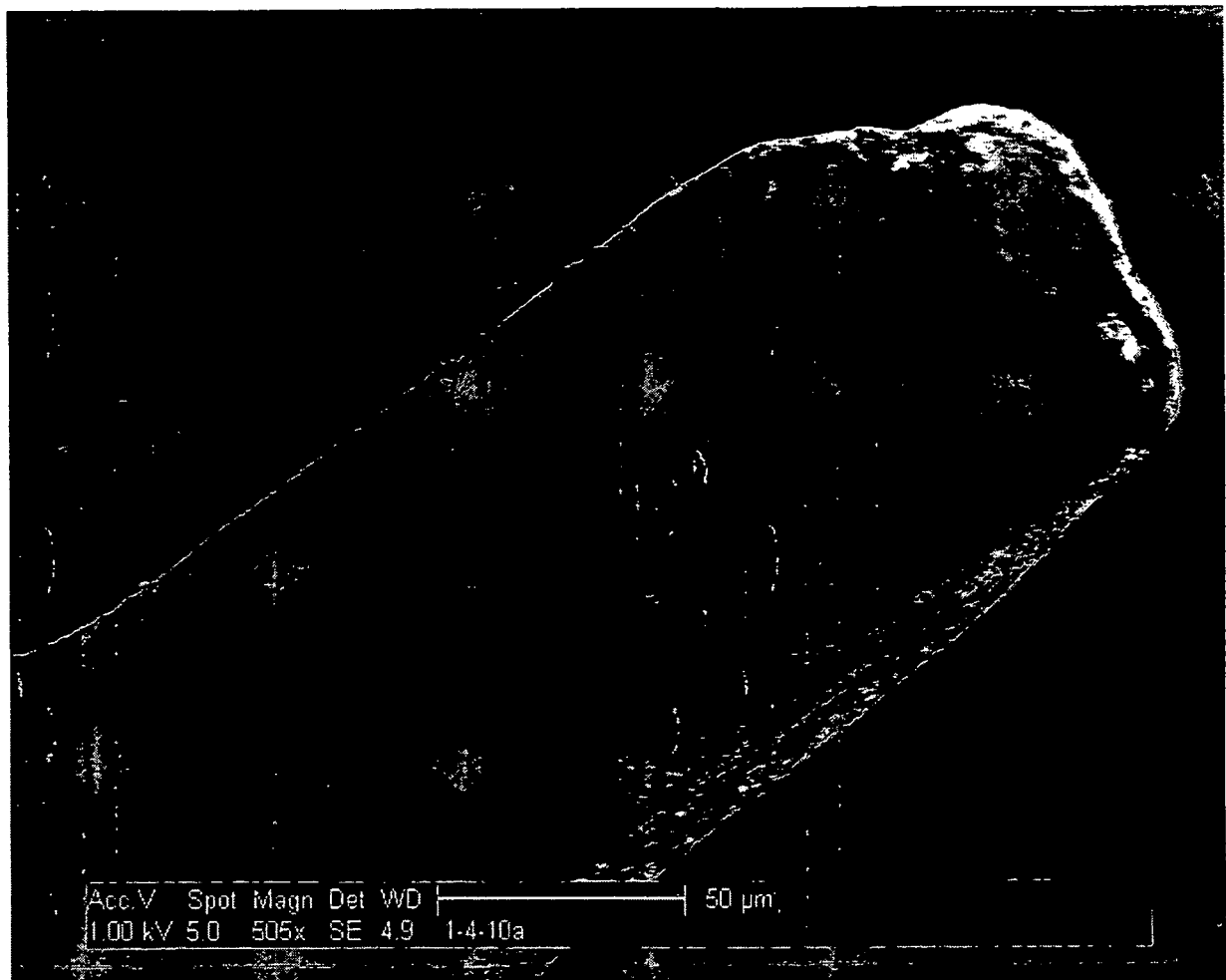
15/24

Figure 15



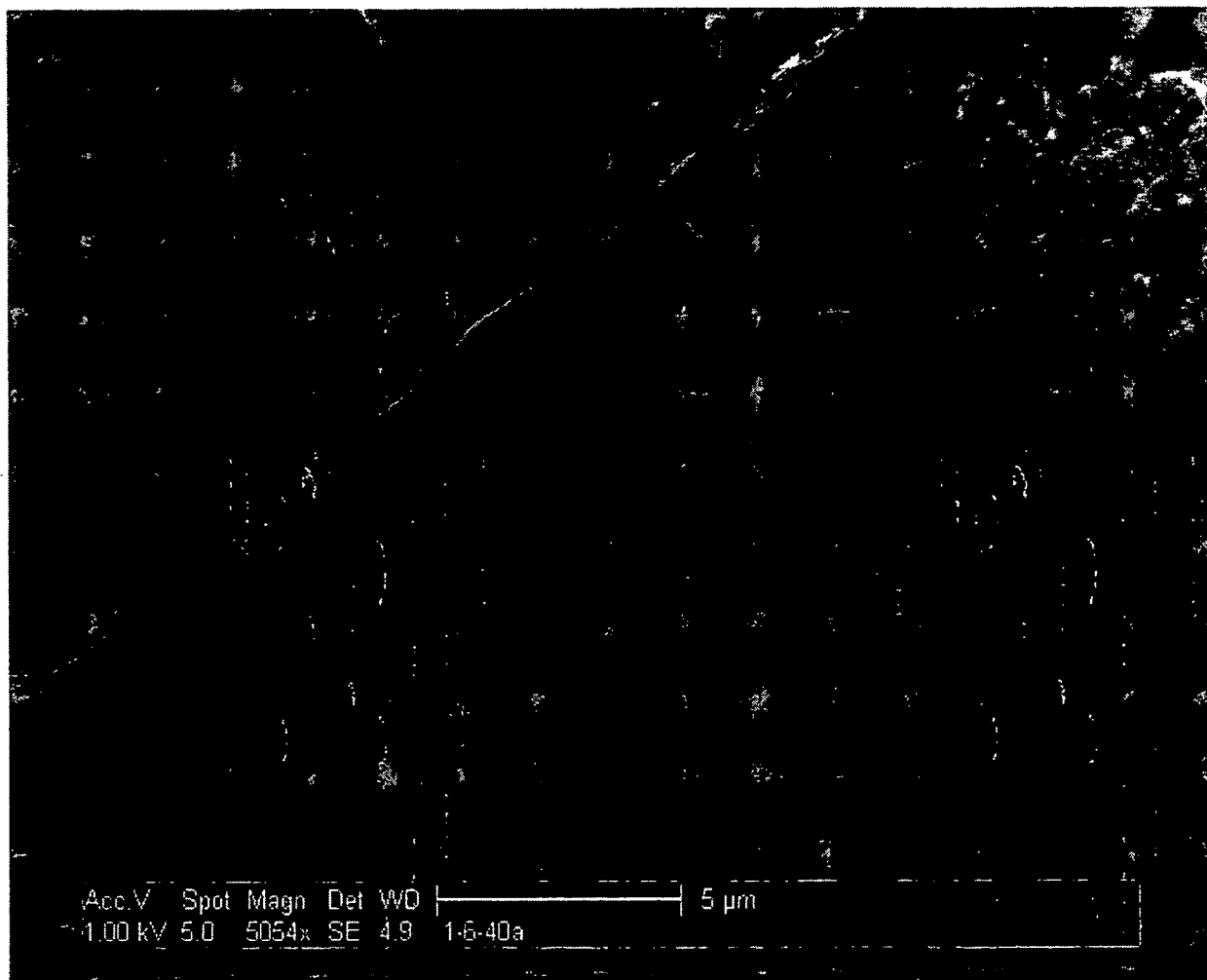
16/24

Figure 16



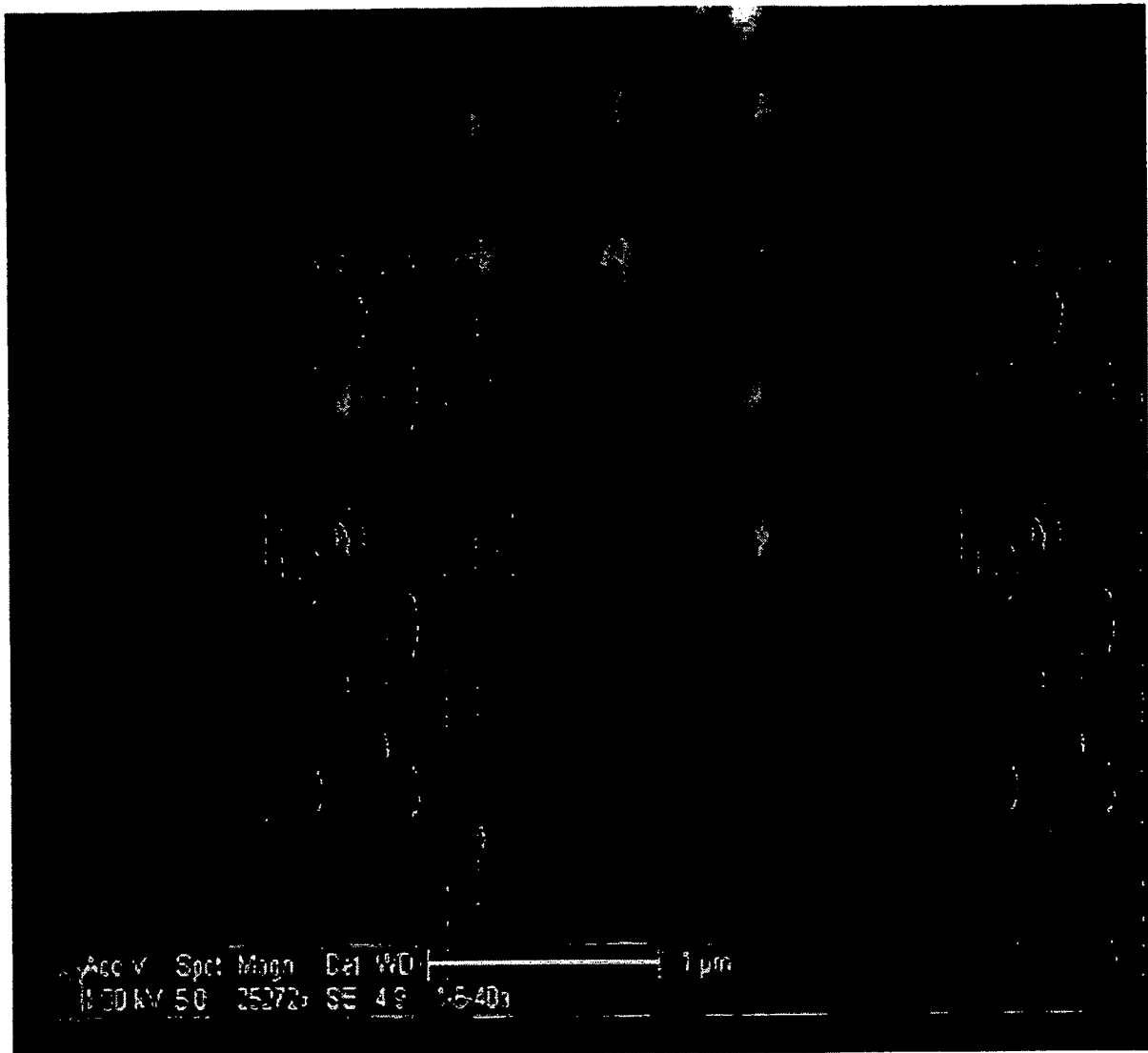
17/24

Figure 17



18/24

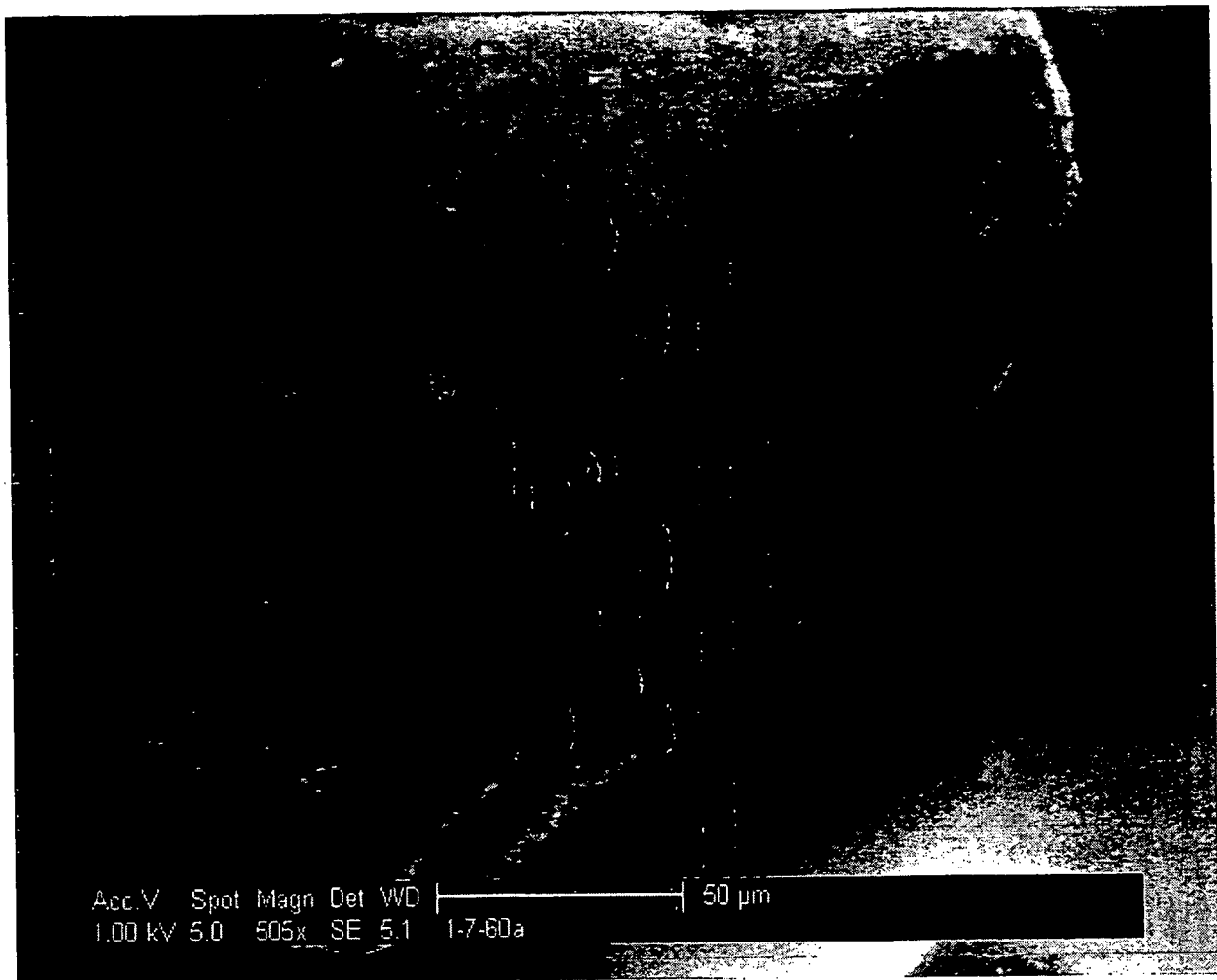
Figure 18



40

19/24

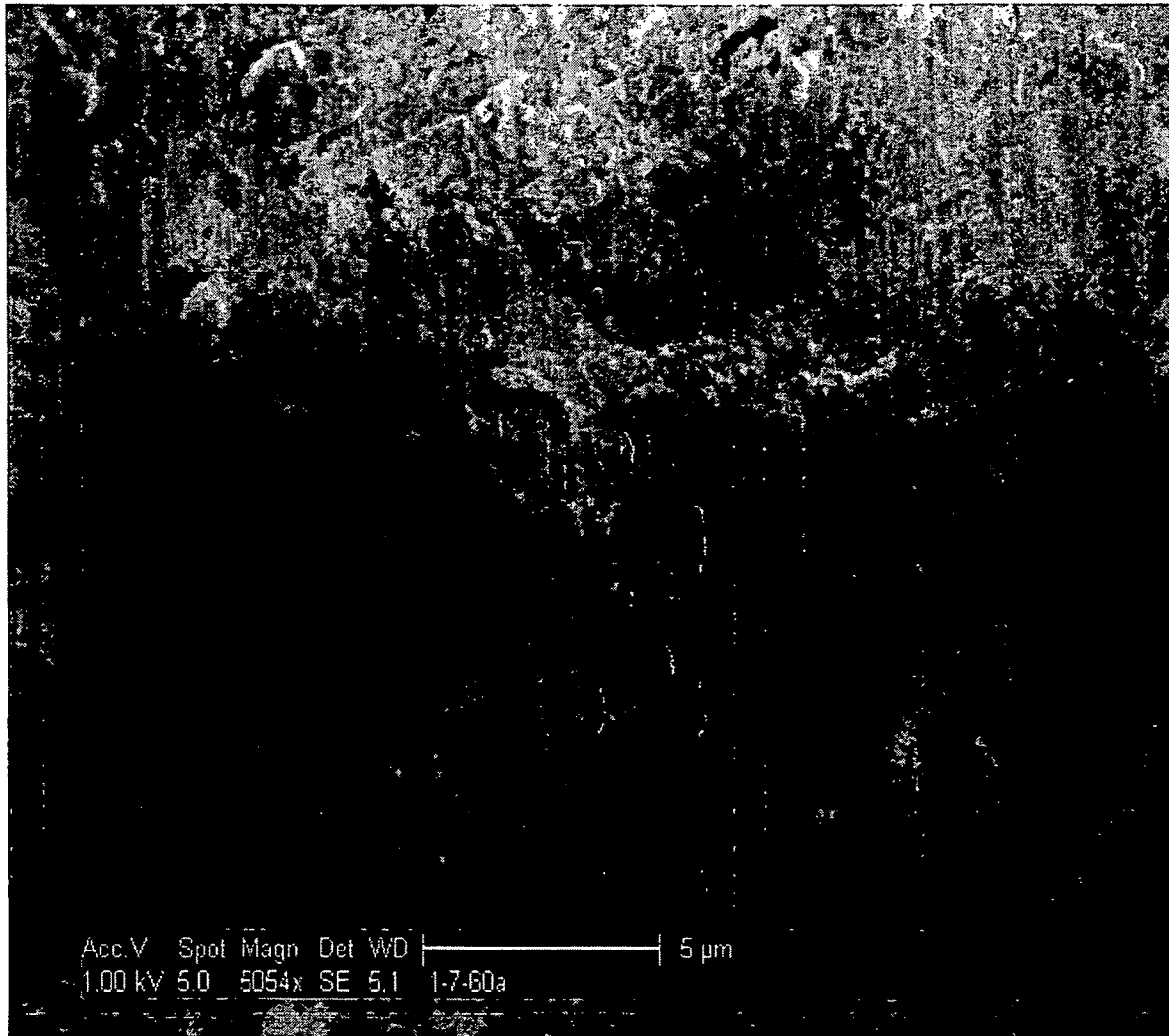
Figure 19



13

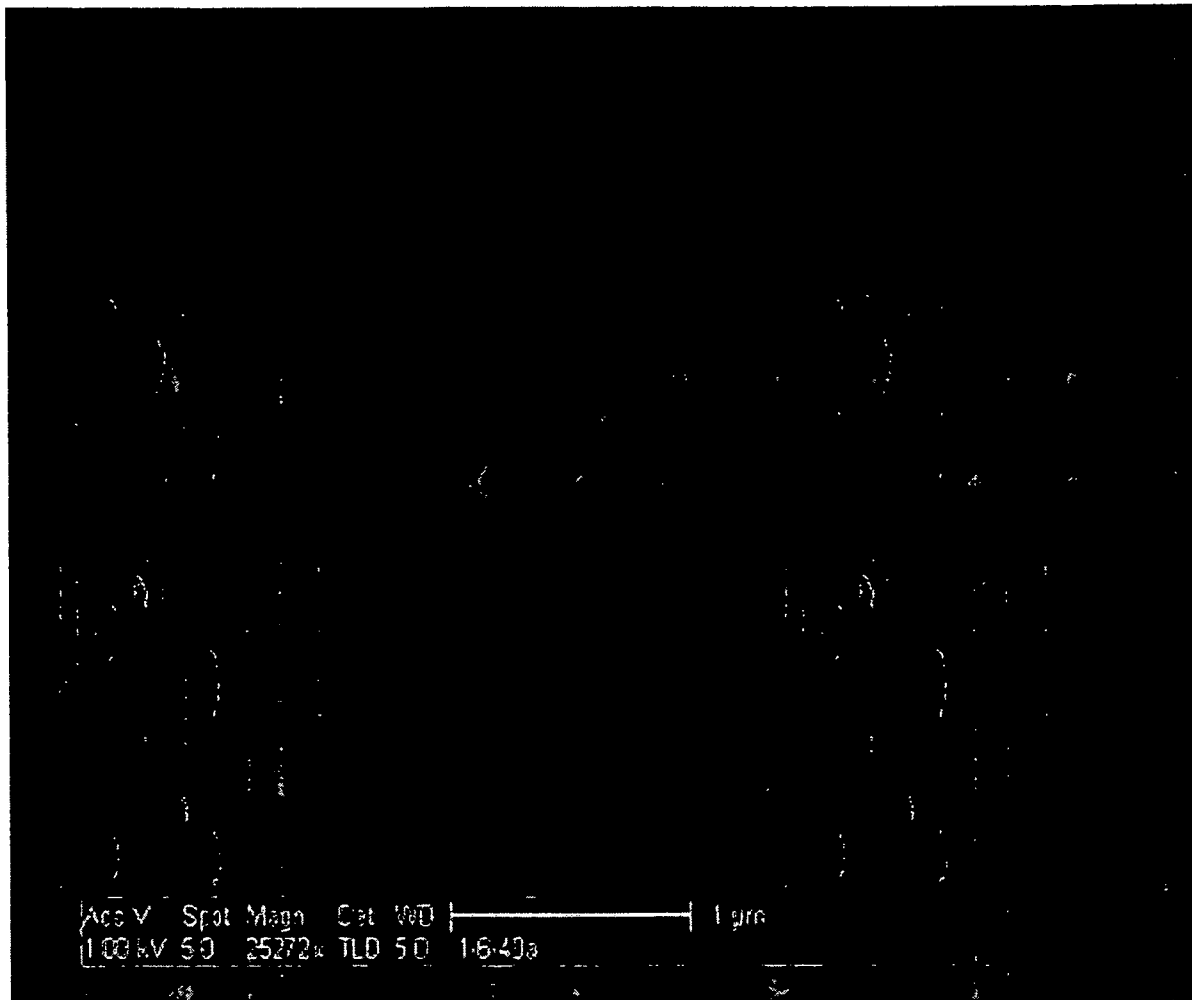
20/24

Figure 20



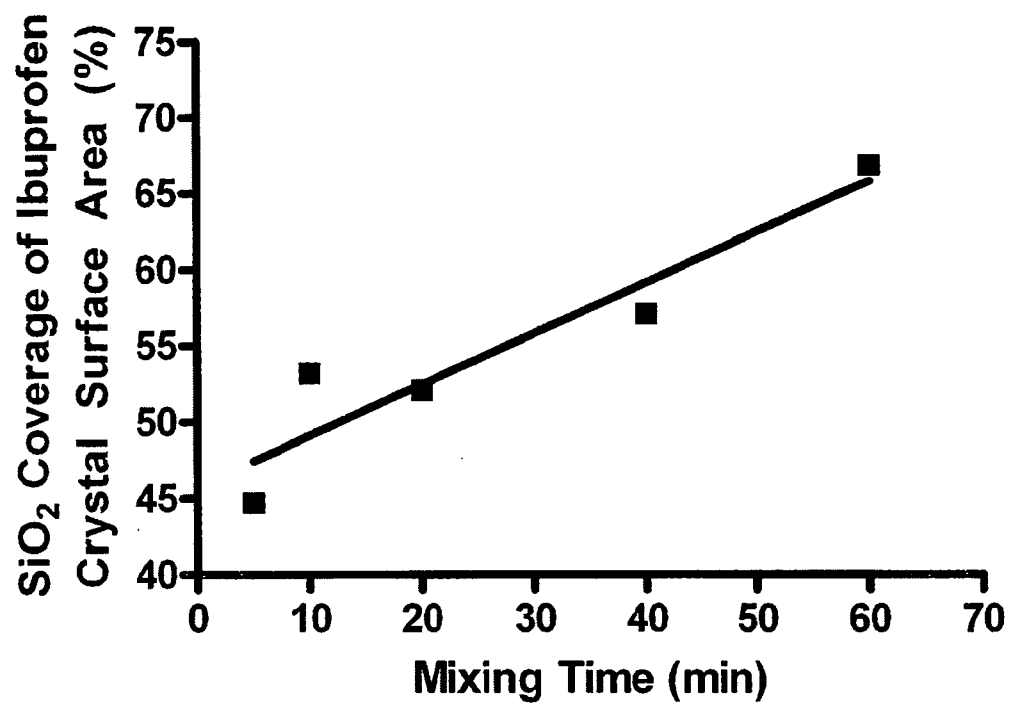
21/24

Figure 21



22/24

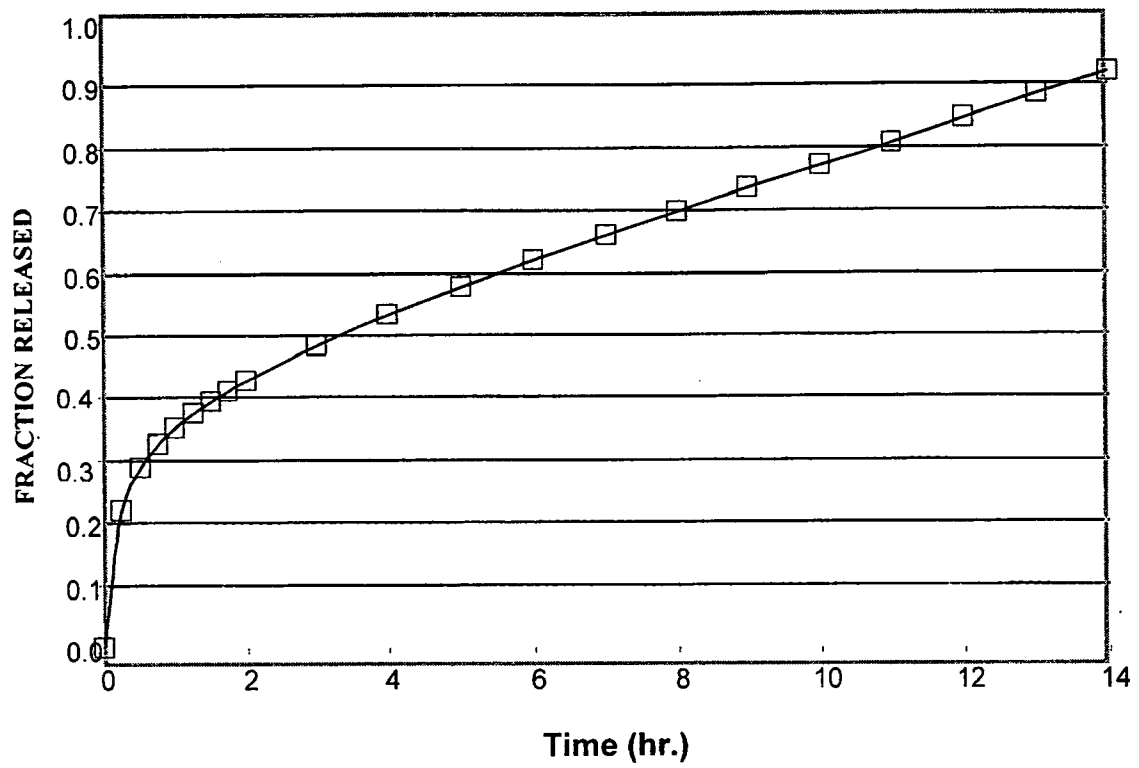
Figure 22



44

23/24

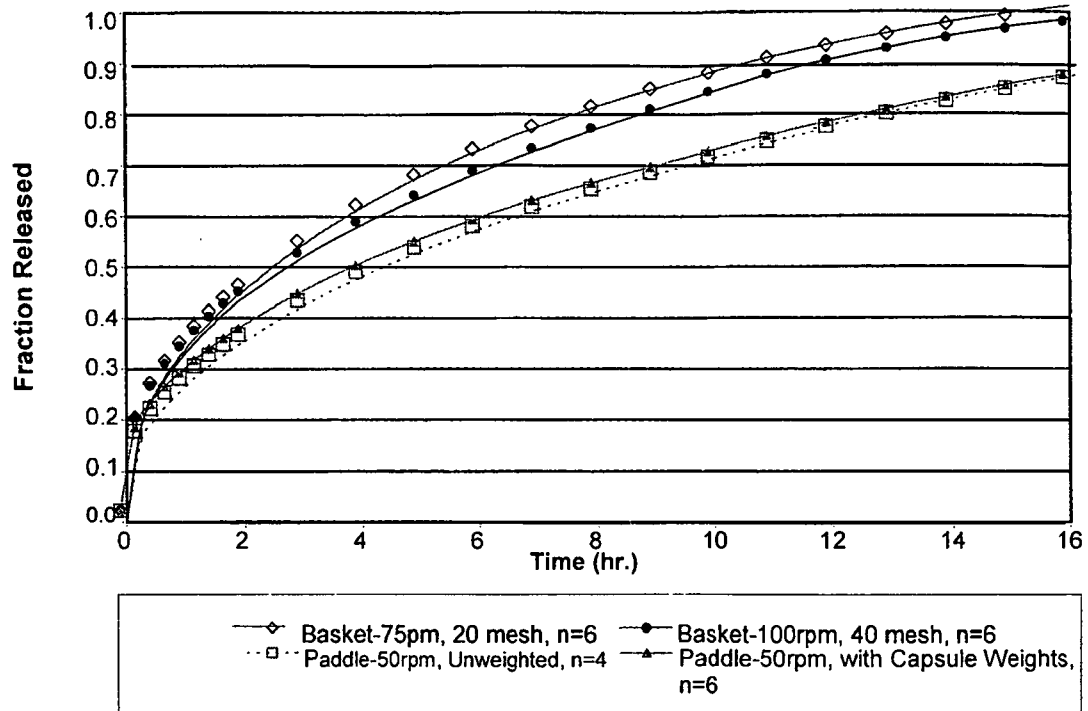
Figure 23



4/5

24/24

Figure 24



MÉTODO PARA FORMAR UNA TABLETA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud es una solicitud
5 internacional que corresponde a la Solicitud de E.U. Serie
No. 11/906,303, presentada en Octubre 1 de 2007, que es una
continuación en parte de la Solicitud de E.U. Serie No.
11/633,322, presentada en Diciembre 4 de 2006, ambas de las
cuales se incorporan mediante la referencia.

10 Aunque la Solicitud de Patente de E.U. No.
11/633,322 reivindica la prioridad para la Solicitud de E.U.
No. 11/238,802 presentada en Septiembre 29 de 2005, y las
Solicitudes Provisionales de E.U. Nos. 60/614,932 presentada
en Septiembre 30 de 2004 y 60/689,631 presentada en Junio 10
15 de 2005, la presente solicitud no reivindica la prioridad
para estas solicitudes. Las Solicitudes de Patente de E.U.
Nos. 11/238,802, 60/614,932 y 60/689,631 se incorporan en la
presente mediante la referencia

CAMPO DE LA INVENCION

20 Esta invención se refiere a un método para formar
una tableta que comprende un ingrediente activo
farmacéuticamente y un aditivo de mezclado.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La compresión de composiciones farmacéuticas se
25 encuentra tradicionalmente limitada a ingredientes

47

farmacéuticos activos que poseen características favorables de aglutinación y flujo o se logra a través del proceso de granular el ingrediente activo farmacéuticamente con un aditivo de mezclado tal como agentes aglutinantes y de flujo
5 que facilitan la compresión. La mayoría de las formas de dosis de ingredientes farmacéuticos activos que son susceptibles a la adhesividad en el proceso de formación de tabletas, requieren una etapa de granulación o el uso de compresión por rodillo. Tal proceso agrega costos y
10 complejidad a la elaboración de formulaciones incluso relativamente simples y puede afectar el desempeño y la estabilidad *in vivo*.

Es un ejemplo de este problema el ibuprofeno activo farmacéuticamente. El ibuprofeno es ácido 2-(4-
15 isobutilfenil)propiónico y es un compuesto anti-inflamatorio no esteroide (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. El
20 ibuprofeno no es compresible directamente y los intentos por elaborar directamente el ibuprofeno dan como resultado tabletas o porciones del mismo que se adhieren a las superficies de la prensa para elaborar tabletas, son demasiado quebradizas para su almacenamiento o transporte o
25 se dividen en dos o más segmentos cuando se expulsan de la

4/8

prensa para elaborar tabletas.

Para evitar esos problemas de elaboración, los expertos en la técnica emplean una etapa de granulación previa a la elaboración de tabletas en la cual el activo farmacéutico se granula en húmedo con un excipiente, tal como un aditivo de mezclado para formar una composición granular que comprende el activo farmacéutico y el aditivo de mezclado. Esta composición granulada puede entonces mezclarse con excipientes adicionales y/o es compresible directamente para la elaboración de una forma de dosis sólida adecuada. En consecuencia, existe la necesidad de una alternativa a la granulación para facilitar la preparación de tabletas que contienen ingredientes farmacéuticos activos que son susceptibles a la adhesividad.

SUMARIO DE LA INVENCION

Para lograr estos y otros objetivos y en vista de sus propósitos, una modalidad de la presente invención proporciona un método para formar una tableta que comprende las etapas de premezclar un ingrediente activo farmacéuticamente susceptible a la adhesividad y un aditivo de mezcla con un primer esfuerzo mezclador para formar una mezcla premezclada, en donde el primer esfuerzo mezclador y el segundo esfuerzo mezclador, resultantes del mezclado de al menos un excipiente con la mezcla premezclada, forman una mezcla adecuada para la compresión directa, y comprimir la

49

mezcla para formar la tableta.

Una modalidad de la presente invención incluye un método para formar una tableta que comprende las etapas de a) premezclar un ingrediente activo farmacéuticamente susceptible a la adhesividad y un aditivo de mezclado, con un primer esfuerzo mezclador para formar una mezcla premezclada; b) mezclar la premezcla con al menos un excipiente, con un segundo esfuerzo mezclador; c) mezclar la mezcla de la etapa b con un segundo aditivo de mezclado, con un tercer esfuerzo mezclador, en donde el primer esfuerzo mezclador, el segundo esfuerzo mezclador y el tercer esfuerzo mezclador forman una mezcla adecuada para la compresión directa; y d) comprimir la mezcla de la etapa c para formar la tableta.

Otra modalidad de la presente invención incluye un método para formar una tableta, que comprende las etapas de premezclar solamente ibuprofeno y sílice con un primer esfuerzo mezclador para formar una mezcla premezclada, en donde el primer esfuerzo mezclador y el segundo esfuerzo mezclador, resultantes del mezclado de al menos un excipiente con la mezcla premezclada, forman una mezcla adecuada para la compresión directa, y comprimir la mezcla para formar la tableta.

Otra modalidad de la presente invención incluye un método para formar una tableta que consiste esencialmente de las etapas de premezclar solamente ibuprofeno y sílice con un

primer esfuerzo mezclador para formar una mezcla premezclada; mezclar la mezcla premezclada resultante con al menos un excipiente con un segundo esfuerzo mezclador; mezclar la mezcla resultante con al menos un aditivo de mezclado, con un
5 tercer esfuerzo mezclador, en donde el primer esfuerzo mezclador, el segundo esfuerzo mezclador y el tercer esfuerzo mezclador, forman una mezcla adecuada para la compresión directa; y comprimir la mezcla para formar la tableta.

Debe entenderse que tanto la descripción general
10 anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplares, pero no restrictivas de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se entiende mejor a partir de la siguiente descripción detallada al leerse en relación con el
15 dibujo que la acompaña. Se encuentran incluidas en el dibujo las siguientes figuras:

La Figura 1 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 500 X de amplificación, de ibuprofeno no mezclado en el Ejemplo 1.

20 La Figura 2 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 5000 X de amplificación, de ibuprofeno no mezclado en el Ejemplo 1.

La Figura 3 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 25000 X de amplificación, de ibuprofeno no mezclado
25 en el Ejemplo 1.

51

La Figura 4 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 500 X de amplificación, de sílice no mezclado en el Ejemplo 1.

La Figura 5 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 5000 X de amplificación, de sílice no mezclado en el Ejemplo 1.

La Figura 6 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 25000 X de amplificación, de sílice no mezclado en el Ejemplo 1.

10 La Figura 7 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 500 X de amplificación, de una mezcla de ibuprofeno/sílice después de 5 minutos en el Ejemplo 1.

La Figura 8 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 5000 X de amplificación, de una mezcla de
15 ibuprofeno/sílice después de 5 minutos en el Ejemplo 1.

La Figura 9 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 25000 X de amplificación, de una mezcla de ibuprofeno/sílice después de 5 minutos en el Ejemplo 1.

La Figura 10 es un Micrografía Electrónica de
20 Barrido a 500 X de amplificación, de una mezcla de ibuprofeno/sílice después de 10 minutos en el Ejemplo 1.

La Figura 11 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 5000 X de amplificación, de una mezcla de ibuprofeno/sílice después de 10 minutos en el Ejemplo 1.

25 La Figura 12 es un Micrografía Electrónica de

5

Barrido a 25000 X de amplificación, de una mezcla de ibuprofeno/sílice después de 10 minutos en el Ejemplo 1.

La Figura 13 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 500 X de amplificación, de una mezcla de
5 ibuprofeno/sílice después de 20 minutos en el Ejemplo 1.

La Figura 14 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 5000 X de amplificación, de una mezcla de ibuprofeno/sílice después de 20 minutos en el Ejemplo 1.

La Figura 15 es un Micrografía Electrónica de
10 Barrido a 25000 X de amplificación, de una mezcla de ibuprofeno/sílice después de 20 minutos en el Ejemplo 1.

La Figura 16 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 500 X de amplificación, de una mezcla de ibuprofeno/sílice después de 40 minutos en el Ejemplo 1.

La Figura 17 es un Micrografía Electrónica de
15 Barrido a 5000 X de amplificación, de una mezcla de ibuprofeno/sílice después de 40 minutos en el Ejemplo 1.

La Figura 18 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 25000 X de amplificación, de una mezcla de
20 ibuprofeno/sílice después de 40 minutos en el Ejemplo 1.

La Figura 19 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 500 X de amplificación, de una mezcla de ibuprofeno/sílice después de 60 minutos en el Ejemplo 1.

La Figura 20 es un Micrografía Electrónica de
25 Barrido a 5000 X de amplificación, de una mezcla de

53

ibuprofeno/sílice después de 60 minutos en el Ejemplo 1.

La Figura 21 es un Micrografía Electrónica de Barrido a 25000 X de amplificación, de una mezcla de ibuprofeno/sílice después de 60 minutos en el Ejemplo 1.

5 La Figura 22 es una gráfica que ilustra la cubierta con SiO₂ de ibuprofeno.

La Figura 23 es una gráfica que muestra el perfil de liberación de la tableta del Ejemplo 3.

10 La Figura 24 es una gráfica que muestra el perfil de liberación de la tableta del Ejemplo 4.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se ilustra y describe además mediante la referencia a la siguiente descripción, ejemplos y exposición siguiente. En los ejemplos y exposición
15 siguientes, se proporciona el uso de activos, aditivos de mezclado, excipientes, aglutinantes, deslizantes y agentes de flujo particulares, solamente a modo de ejemplo y no pretende limitar el alcance de esta invención.

Una modalidad de la presente invención incluye un
20 método para formar una tableta, que comprende las etapas de
a) premezclar un ingrediente activo farmacéuticamente susceptible a la adhesividad y un aditivo de mezclado, con un primer esfuerzo mezclador para formar una mezcla premezclada;
b) mezclar la mezcla premezclada con al menos un excipiente,
25 con un segundo esfuerzo mezclador; c) mezclar la mezcla de la

54

etapa b con un segundo aditivo de mezclado con un tercer
esfuerzo mezclador, en donde el primer esfuerzo mezclador, el
segundo esfuerzo mezclador y el tercer esfuerzo mezclador
forman una mezcla adecuada para la compresión directa; y d)
5 comprimir la mezcla de la etapa c para formar la tableta. De
acuerdo con otra modalidad de la presente invención, puede
considerarse que el método consiste esencialmente de estas
cuatro etapas en las que el método excluye una etapa
adicional tal como granulación o compresión por rodillos.

10 Los ingredientes farmacéuticos activos utilizados
en las modalidades de esta invención incluyen ingredientes
farmacéuticos susceptibles a la adhesividad. La adhesividad
es una propiedad que ocasiona, durante la compresión de una
mezcla del activo farmacéuticamente en el proceso de
15 formación de tabletas, que la mezcla se recoja y obstruya la
herramienta. Establecido de otra manera, la adhesividad
ocasiona que la mezcla se pegue a las superficies de
compresión del molde de formación de tabletas. Los
parámetros de modelos matemáticos, fuerza-tiempo, fuerza-
20 distancia y fuerza de troquel-pared para la formación de
tabletas se utilizan para describir el trabajo de
compactación, la elasticidad, la plasticidad y el
comportamiento de deformación dependiente del tiempo y
diversos índices de desempeño de la formación de tabletas
25 tales como el índice de unión, el índice de fractura por

55

fragilidad y el índice de deformación, pueden utilizarse para predecir problemas de compactación, Patel S., et al., Compression Physics in the Formation Development of Tablets (Física de compresión en el desarrollo de formación de 5 tabletas) Crit Rev Ther Drug Carrier Syst., 2006; 23(1):1-65, incluyendo la tendencia a recogerse y adherirse que se observa en materiales que poseen la cualidad de adhesividad. Muchos activos farmacéuticos no se han caracterizado aún por métodos tales como los anteriores o puede no conocerse que 10 poseen problemas de elaboración debidos a la adhesividad ya que las formulaciones tradicionales han empleado granulación en húmedo u otra etapa de procesamiento previa a la compactación.

Los ingredientes farmacéuticos activos que 15 frecuentemente se consideran susceptibles a la adhesividad incluyen: fármacos anti-inflamatorios no esteroideos tales como acetaminofeno, ibuprofeno, cetoprofeno; antibióticos tales como claritromicina; y nutricéuticos tales como glucosamina y condriotina.

20 La invención puede aplicarse potencialmente a cualquier ingrediente activo farmacéuticamente que demuestre recogimiento y adhesión indeseables debido a la adhesividad del compuesto. Esto puede incluir fármacos tanto conocidos como farmacéuticamente útiles, nutricéuticos y otros 25 suplementos dietéticos que se comprimen en tabletas, así como

56

las contrapartes futuras bajo desarrollo para aplicaciones en tabletas.

En una modalidad de esta invención, el ingrediente activo farmacéuticamente susceptible a la adhesividad es
5 ibuprofeno. Como se mencionó anteriormente, los procesos para preparar tabletas que contienen tales ingredientes farmacéuticos activos han requerido típicamente una etapa de granulación o el uso de compresión por rodillos.

De acuerdo con la presente invención, la etapa de
10 premezclado, cuando se emplea con etapas de mezclado convencionales, referidas como las etapas b y c anteriores, permite la preparación de tabletas que contienen ingredientes farmacéuticos activos susceptibles a la adhesividad sin una etapa de granulación o compresión por rodillos. Esto se
15 realiza impartiendo un esfuerzo mezclador adicional, descrito como el "primer esfuerzo mezclador" en lo anterior, para el ingrediente activo farmacéuticamente en presencia de un aditivo de mezclado. Como se utiliza en la presente, un esfuerzo mezclador es una medida del trabajo impartido a los
20 ingredientes que se mezclan. Por consiguiente, el esfuerzo mezclador es una función de un número de factores, incluyendo el tiempo de mezclado, el volumen de los ingredientes utilizados, el ingrediente activo farmacéuticamente particular (incluyendo su grado de adhesividad), el tamaño
25 del mezclador, el tipo de mezclador, la velocidad de mezclado

5

y el tipo y diseño de la paleta utilizada en el mezclador, entre otros. Para lograr un esfuerzo mezclador acumulativo (i.e., la suma de todos los esfuerzos de mezclado impartidos a los ingredientes antes de la compresión) suficiente para
5 formar una mezcla adecuada para la compresión directa, se ha descubierto que el tiempo de la etapa de premezclado, dado un ingrediente activo farmacéuticamente y un sistema de mezclado particular, es una variable independiente que puede alterarse para lograr el resultado deseado. En particular, al variar
10 el tiempo de premezclado, puede fácilmente optimizarse la formación de tabletas sin recogerse. Más específicamente, se ha descubierto que tanto un tiempo de premezclado demasiado corto como un tiempo de premezclado demasiado grande conducen a niveles de recogimiento inaceptables. Dado este contexto,
15 puede determinarse empíricamente el tiempo óptimo a través de una prueba de compresión de ensayo para determinar cuán significativo será el recogimiento, dadas las variables presentes. Una prueba para determinar la utilidad potencial de la invención puede incluir una prueba de formación de
20 tabletas de ensayo del ingrediente activo farmacéuticamente más los excipientes en una escala de formación de tabletas hasta la escala comercial real apropiada para un producto dado. Si el proceso de formación de tabletas demuestra recogimiento y adhesión indeseables en cualquier punto en el
25 proceso, esta invención puede reducir el nivel de

recogimiento y adhesión debido a la adhesividad del ingrediente activo farmacéuticamente y se encuentra dentro del alcance de esta descripción. Un nivel de recogimiento inaceptable es uno en el cual un cierto porcentaje de las
5 tabletas no son adecuadas para su venta debido al recogimiento y variará dependiendo del ingrediente activo particular, del costo de los ingredientes farmacéuticos activos, de las necesidades de eficiencia de elaboración, de la presencia del operador u otros estándares arbitrarios
10 relacionados con la elaboración del producto de fármaco. Por ejemplo, típicamente sería inaceptable tener más del 10% de las tabletas considerado inaceptable para su venta debido al recogimiento. Preferentemente, menos del 5%, más preferentemente menos del 1% y de mayor preferencia menos del
15 0.1% de las tabletas elaboradas se consideran inadecuadas para su venta.

Convencionalmente, el mezclado de una mezcla premezclada con al menos un excipiente, es continuo hasta lograr la uniformidad del contenido. Además, el mezclado de
20 esa mezcla resultante con un aditivo de mezclado se realiza convencionalmente durante un tiempo mucho más corto (e.g., 1/20 del tiempo). Estas etapas convencionales se reflejan como las etapas b y c anteriores. Se ha encontrado preferible, en algunas modalidades, llevar a cabo la etapa de
25 premezclado durante un tiempo ligeramente incrementado a

65

partir del mezclado convencional del aditivo de mezclado y previa a las etapas convencionales de b y c.

Sin irse a alguna teoría, parece, como se describe en relación con las figuras siguientes, que la etapa de premezclado permite que las partículas adherentes del ingrediente activo farmacéuticamente se cubran sustancialmente por el aditivo de mezclado. Los ejemplos siguientes revelaron un patrón progresivo de cobertura incrementada de los cristales de ibuprofeno mediante sílice (i.e., el aditivo de mezclado) con el incremento del tiempo en la etapa de premezclado. En una modalidad preferida, el premezclado comprende solamente ibuprofeno y sílice. En otra modalidad, el premezclado comprende ibuprofeno, sílice y celulosa microcristalina silicificada o una combinación de sílice y celulosa microcristalina silicificada (MCC enlazado a SiO_2). Opcionalmente, podrían incluirse excipientes adicionales en la etapa de premezclado.

Dado un ingrediente activo farmacéuticamente particular, el sistema de mezclado y los tiempos de mezclado de las etapas b y c, pueden variar el tiempo de premezclado para lograr el primer esfuerzo mezclador deseado de tal manera que se forme una mezcla adecuada para la compresión directa después de la etapa c. En una modalidad, es decir:

- 1) utilizando ibuprofeno como el ingrediente activo farmacéuticamente y sílice como el aditivo de mezclado; 2)

utilizando un mezclador en V de 16 qt ($< 1 \text{ pie}^3$) a 36 r.p.m.;
y 3) teniendo tiempos de 20-60 minutos y de 2-15 minutos de
mezclado suficientes para lograr una uniformidad del
contenido para las etapas b y c, respectivamente, se ha
5 descubierto que un tiempo de premezclado de 20-90 minutos y
preferentemente de 40-60 minutos optimiza la preparación de
tabletas con mínimo regimiento. En otra modalidad, a saber:
1) utilizando ibuprofeno como el ingrediente activo
farmacéuticamente y sílice como el aditivo de mezclado; 2)
10 utilizando un mezclador en V de 40 pies³ ($< 1 \text{ pie}^3$) a 10
r.p.m.; y 3) teniendo tiempos de 20-60 minutos y de 2-15
minutos de mezclado para las etapas b y c, respectivamente,
se ha descubierto que un tiempo de premezclado de 20-90
minutos y preferentemente de 40-60 minutos optimiza la
15 preparación de tabletas con mínimo recogimiento.

Como puede apreciarse, un primer esfuerzo mezclador
puede ser idéntico o diferente a un segundo esfuerzo
mezclador. De manera similar, en una modalidad, el primer
esfuerzo mezclador y un tercer esfuerzo mezclador son
20 idénticos o diferentes. En otra modalidad, el segundo y
tercer esfuerzos mezcladores pueden ser un esfuerzo idéntico
o un solo esfuerzo mezclador. Además las etapas de
premezclado y de mezclado pueden llevarse a cabo utilizando
equipo convencional.

25 Las tabletas formadas mediante este método pueden

ser una variedad de tabletas incluyendo, pero sin limitarse a, tabletas de liberación prolongada y tabletas de liberación inmediata.

Los aditivos de mezclado utilizados en la etapa de premezclado **a** o en la etapa de mezclado **c** de esta invención, incluyen sílice, celulosa microcristalina silicificada o una combinación de los mismos. En una modalidad, el sílice es el aditivo de mezclado. Puede utilizarse celulosa microcristalina (MCC) de varios tamaños de partícula 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). Pueden utilizarse otros aditivos de mezclado tales como: Prosolv 90 (tamaño de partícula de aproximadamente 110 μm) y Prosolv 50 (tamaño de partícula de aproximadamente 60 μm); lactosa, tal como lactosa secada por aspersión (Lactopress®); fosfato dicálcico; sílice; almidón pregelatinizado; y combinaciones de los mismos. Es deseable proporcionar solamente esa cantidad de aditivo de mezclado necesaria para recubrir sustancialmente la superficie externa de las partículas del ingrediente activo farmacéuticamente. En una modalidad, el aditivo de mezclado se encuentra presente a una concentración en el rango de 0.1% a 10% por peso del ingrediente activo farmacéuticamente. En una modalidad preferida, el aditivo de mezclado se encuentra presente a una concentración en el

62

rango de 0.5% a 1.5% por peso del ingrediente activo farmacéuticamente.

Otros aditivos de mezclado pueden incluir, pero no se limitan a, otros deslizantes conocidos tales como
5 estearato de calcio y trisilicato de magnesio; auxiliares de compresión tradicionales tales como aspartamo, dextrosa, fructosa, maltodextrina, almidones hidrolizados, maltosa, manitol, goma guar, sorbitol, sacarosa de almidón, goma laca, talco y xilitol; electrolitos tales como cloruro de sodio y
10 carbonato de calcio; polímeros hidrofílicos tales como hidroximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa y etilcelulosa; desintegrantes tales como croscarmelosa sódica, crospovidona, goma gelan L-HPC, glicolato de almidón de sodio y gomas de carragenina; lubricantes tales como estearato de
15 magnesio, ácido esteárico, fumarato de estearilo de sodio y ácidos grasos de base vegetal incluyendo mezclas de ácidos palmítico y esteárico; y aglutinantes tales como carbopol, goma de xantano, povidona y vinil acetatos incluyendo vinil pirrolidona.

20 El primero y segundo aditivos de mezclado pueden ser el mismo aditivo de mezclado, diferentes aditivos de mezclado o una combinación de aditivos de mezclado. En una modalidad, el segundo aditivo de mezclado es el mismo aditivo de mezclado que el primer aditivo de mezclado. En otra
25 modalidad, el segundo aditivo de mezclado es una combinación

63

de sílice y celulosa microcristalina silicificada y el primer aditivo de mezclado es sílice. En otra modalidad, el segundo aditivo de mezclado y el primer aditivo de mezclado son sílice.

5 La mezcla premezclada incluye la mezcla del ingrediente activo farmacéuticamente y el aditivo de mezclado resultante del esfuerzo mezclador. En una modalidad, la mezcla premezclada incluye ibuprofeno y sílice. En otra modalidad, la mezcla premezclada incluye ibuprofeno y sílice
10 a una concentración de .5%-1.5% por peso del ibuprofeno.

Los excipientes utilizados en las etapas de mezclado **b** y **c** anteriores incluyen, pero no se limitan a, agentes de flujo, aglutinantes, aditivos, deslizantes y auxiliares de formación de tabletas. Ejemplos de excipientes
15 incluyen los deslizantes conocidos; auxiliares de compresión tradicionales tales como aspartamo, dextrosa, fructosa, maltodextrina, almidones hidrolizados, maltosa, manitol, goma guar, sorbitol, sacarosa de almidón, goma laca, talco y xilitol; electrolitos tales como cloruro de sodio y carbonato
20 de calcio; polímeros hidrofílicos tales como hidroximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa y etilcelulosa; desintegrantes tales como croscarmelosa sódica, crospovidona, goma gelan L-HPC, glicolato de almidón de sodio y gomas de carragenina; lubricantes tales como estearato de magnesio,
25 ácido esteárico, fumarato de estearilo de sodio y ácidos

64

grasos de base vegetal incluyendo mezclas de ácidos palmítico y esteárico; y aglutinantes tales como carbopol, goma de xantano, povidona y vinyl acetatos incluyendo vinyl pirrolidona.

5 La compresión, de acuerdo con esta invención, se presenta sin una etapa de granulación o de compresión por rodillos, mediante lo cual, la mezcla resultante de las etapas de mezclado se comprime directamente utilizando técnicas de compresión convencionales.

10 Otra modalidad de la presente invención incluye un método para formar una tableta, que comprende las etapas de premezclar un ingrediente activo farmacéuticamente susceptible a la adhesividad y un aditivo de mezclado, con un primer esfuerzo mezclador para formar una mezcla premezclada,
15 en donde el primer esfuerzo mezclador y el segundo esfuerzo mezclador que resultan del mezclado de al menos un excipiente con la mezcla premezclada, forman una mezcla adecuada para la compresión directa, y comprimir la mezcla para formar la tableta.

20 En esta modalidad, el segundo esfuerzo mezclador se define de manera diferente al segundo esfuerzo mezclador definido en la modalidad descrita anteriormente. En esta modalidad, el segundo esfuerzo mezclador puede ser inclusivo de múltiples etapas de mezclado mediante lo cual el segundo
25 esfuerzo mezclador incluye al menos una etapa de mezclado

67

intermedia entre la etapa de premezclado y la compresión directa. Las características restantes en esta modalidad que se tratan en la modalidad anterior, son consistentes con su descripción anterior.

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

66

composición resultante comprimirse directamente en una forma de dosis en tabletas satisfactoria.

Ejemplos

El uso de un activo farmacéutico y de un aditivo de
5 mezclado particulares no pretende limitar el alcance de esta invención, sino que es solamente ejemplar.

Ejemplo 1

Ibuprofeno 99% y Sílice 1%

El ibuprofeno (grado 90, BASF) y el sílice se
10 mezclaron durante 60 minutos en un mezclador tipo V. Las muestras se retiraron del mezclador tipo V a los 5 minutos, 10 minutos, 20 minutos, 40 minutos, y 60 minutos. Todas las muestras retiradas se retuvieron para su análisis.

El análisis se efectuó en un Microscopio
15 Electrónico de Barrido Sirion FEI. Los controles y las muestras experimentales se aplicaron a una cinta de doble lado sobre un soporte SEM y se recubrieron con Au/Pt con un recubridor SPI Sputter (bombardeo iónico) a 5 nm. Los datos presentados en las Figuras 1-21 son exámenes a una
20 amplificación de 500 X, 5000 X y 25000 X e ilustran el análisis SEM de cristales de ibuprofeno premezclados con sílice a varios intervalos de tiempo.

Como se muestra en la Figura 22, una gráfica que refleja el análisis SEM, el producto de este proceso reveló
25 un patrón progresivo de cobertura incrementada de los

resolución, la cobertura también cambia en los aspectos cualitativos, encontrándose alterado el sílice en apariencia principalmente a partir de las estructuras coloidales tipo esfera. Como se muestra en las Figuras 7-9, el sílice, en
5 los últimos tiempos de mezclado, parece adoptar estructuras tipo placa o tipo lámina que cubren totalmente los cristales de ibuprofeno, como se muestra en las Figuras 19-21.

Ejemplo 2

Se utilizó una modalidad en un proceso de
10 elaboración de tabletas, que comprende una etapa de premezclado, dos etapas de mezclado y compresión de tableta. En esta modalidad, solamente se utilizó ibuprofeno y sílice en la etapa de premezclado, como se muestra en la Etapa de Mezclado 1.

15 La formulación de tableta comprendió adicionalmente Hipromelosa (hidroxipropil metilcelulosa) K4M y K100LV, celulosa microcristalina (Prosolv) SMCC 50 y SMCC 90, croscarmelosa sódica (AcDiSol), glicina, ácido esteárico y sílice adicional.

20

25

69

Formulación de Tableta

5		<u>Ingrediente</u>	<u>Función</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
		Ibuprofeno	Activo farmacéuticamente	600
		Sílice	Aditivo de Mezcla	6
10		Hipromelosa (Hidroxipropil Metilcelulosa) K4M	Polímero Hidrofílico	125
		Hipromelosa (Hidroxipropil Metilcelulosa) K100LV	Polímero Hidrofílico	65
15		Celulosa Microcristalina (Prosolv) SMCC50)	Aditivo de Formulación	200
		Celulosa Microcristalina (Prosolv) SMCC90)	Aditivo de Formulación	100
		Croscarmelosa sódica (AcDiSol)	Aditivo de Disolución	35
20		Glicina	Aditivo de Disolución	50
		Ácido Esteárico	Lubricante	12
		Sílice	Agente de Flujo	6
25		Peso Total de la Tableta		1199

Etapa de Premezclado 1

5

<u>Ingrediente</u>	<u>Función</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
Ibuprofeno	Activo farmacéuticamente	600
Sílice	Aditivo de Mezcla	6

10

Estos componentes se pasaron a través de una criba de 30 mallas. Los componentes cribados se mezclaron entonces en un mezclador en V durante 60 minutos

Etapa de Mezclado 1

15

<u>Ingrediente</u>	<u>Función</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
Mezcla de Ibuprofeno y Sílice	Pre-mezcla 1	606
Hipromelosa (Hidroxipropil Metilcelulosa) K4M	Polímero Hidrofílico	125
Hipromelosa (Hidroxipropil Metilcelulosa) K100LV	Polímero Hidrofílico	65
Celulosa Microcristalina (Prosolv) SMCC50)	Aditivo de Formulación	200
Celulosa Microcristalina (Prosolv) SMCC90)	Aditivo de Formulación	100
Croscarmelosa sódica (AcDiSol)	Aditivo de Disolución	35
Glicina	Aditivo de Disolución	50

20

25

71

Los componentes no contenidos dentro de la etapa de premezclado 1 se pasaron a través de una criba de 30 mallas. Todos los componentes se mezclaron entonces en un mezclador en V hasta lograr la uniformidad del contenido.

Etapas de Mezclado 2

10	<u>Ingrediente</u>	<u>Función</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
	Ibuprofeno, Sílice, HPMC, MCC, Croscarmelosa Sódica, Glicina	Mezcla 1	1181
	Ácido Esteárico	Lubricante	12
15	Sílice	Agente de Flujo	6
	Formulación Total de la Tableta No Comprimida		1199

Los componentes no contenidos dentro de la etapa de premezclado se pasaron a través de una criba de 30 mallas. Todos los componentes se mezclaron entonces en un mezclador en V durante 5 minutos. En esta modalidad, el sílice contenido en la Etapa de Mezclado 2 se empleó como un deslizante más que como un aditivo de mezcla.

7/

Compresión de Tabletetas

La formulación de tableta no comprimida resultante de la Etapa de Mezcla 3, se cargó entonces en un formador de tabletas giratorio, se presiono y se comprimió sin requerir
5 ninguna etapa de procesamiento adicional.

Ejemplo 3

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

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

La celulosa microcristalina PH 105 y 5.5 mg de
5 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.

10 Como se muestra en la Figura 23, 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% de ibuprofeno en menos de dos horas, y de
15 aproximadamente 90% de liberación durante un período de 14
horas.

Ejemplo 4

En otra modalidad, la formulación comprendió dos
viscosidades de HPMC, dos tamaños de partícula de MCC
20 silicificada en combinación con croscarmelosa y glicina y un
lubricante de ácido esteárico, en la cual la HPMC combinada
se encontró presente en aproximadamente 32% en base al
ibuprofeno presente en la formulación, y la HPMC K100LV y la
HPMC K4M se encontraron presentes en una proporción en peso
25 de aproximadamente 2:1, respectivamente, y la MCC

74

silicificada se encontró 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
5 monolítica.

	Ejemplo 4	mg/tableta
	HPMC K4M	125
	HPMV K100LV	65
10	MCC (Prosolv SMCC 50, aprox. 60 um)	200
	MCC (Prosolv SMCC 90, aprox. 110 um)	100
	Croscarmelosa Sódica (AcDiSol)	35
	Glicina	50
	Ibuprofeno, (grado 90)	600
15	Sílice	12
	Ácido Esteárico	12
	Total:	1199

Todos los ingredientes se pasaron a través de una
20 criba de 30 mallas. El ibuprofeno se premezcló con los 6 mg de sílice en 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
25 convencionales.

75

Los resultados de este Ejemplo, mostrados en la Figura 24, 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
5 durante un período de 16 horas, presentándose más del 30% de liberación dentro de 2.0 horas.

Aunque se ilustra y se describe en la presente con referencia a ciertas modalidades específicas, la presente invención no pretende sin embargo, limitarse a los detalles
10 mostrados. Más bien, pueden realizarse varias modificaciones en los detalles dentro del alcance y el rango de equivalentes de las reivindicaciones y sin apartarse del espíritu de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para formar una tableta, que comprende las etapas de premezclar un ingrediente activo farmacéuticamente susceptible a la adhesividad y un aditivo
5 de mezclado, con un primer esfuerzo mezclador para formar una mezcla premezclada, en donde el primer esfuerzo mezclador y un segundo esfuerzo mezclador, resultantes del mezclado de al menos un excipiente con la mezcla premezclada, formando una
mezcla adecuada para la compresión directa, y comprimir dicha
10 mezcla para formar dicha tableta.

2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho ingrediente activo farmacéuticamente comprende ibuprofeno.

3. El método de la reivindicación 1, en donde
15 dicho aditivo de mezclado comprende sílice, celulosa microcristalina silicificada o una combinación de los mismos.

4. El método de la reivindicación 1, en donde dicho aditivo de mezclado comprende sílice.

5. El método de la reivindicación 2, en donde la
20 etapa de premezclado comprende premezclar durante un tiempo entre 20 minutos y 90 minutos.

6. El método de la reivindicación 2, en donde la etapa de premezclado comprende premezclar durante un tiempo entre 40 minutos y 60 minutos.

25 7. El método de la reivindicación 1, en donde

dicho aditivo de mezclado se encuentra presente en una concentración en el rango de 0.1% a 10% por peso de dicho ingrediente activo farmacéuticamente.

8. El método de la reivindicación 2, en donde
5 dicho aditivo de mezclado se encuentra presente en una concentración en el rango de 0.5% a 1.5% por peso de dicho ingrediente activo farmacéuticamente.

9. Un método para formar una tableta que comprende las etapas de:

10 a. premezclar un ingrediente activo farmacéuticamente susceptible a la adhesividad y un aditivo de mezclado, con un primer esfuerzo mezclador para formar una mezcla premezclada;

b. mezclar la premezcla con al menos un
15 excipiente, con un segundo esfuerzo mezclador;

c. mezclar la mezcla de la etapa b. con un segundo aditivo de mezclado, con un tercer esfuerzo mezclador, en donde el primer esfuerzo mezclador, el segundo esfuerzo mezclador y el tercer esfuerzo mezclador, forman una
20 mezcla adecuada para su compresión directa; y

d. comprimir dicha mezcla de la etapa c. para formar dicha tableta.

10. El método de la reivindicación 9, en donde dicho ingrediente activo farmacéuticamente comprende
25 ibuprofeno.

11. El método de la reivindicación 9, en donde dicho aditivo de mezclado comprende sílice, celulosa microcristalina silicificada o una combinación de los mismos.

12. El método de la reivindicación 9, en donde
5 dicho aditivo de mezclado comprende sílice.

13. El método de la reivindicación 10, en donde la etapa de premezclado comprende premezclar durante un tiempo entre 20 minutos y 90 minutos.

14. El método de la reivindicación 10, en donde la
10 etapa de premezclado comprende premezclar durante un tiempo entre 40 minutos y 60 minutos.

15. El método de la reivindicación 10, en donde dicho aditivo de mezclado se encuentra presente en una concentración en el rango de 0.1% a 10% por peso de dicho
15 ingrediente activo farmacéuticamente.

16. El método de la reivindicación 10, en donde dicho aditivo de mezclado se encuentra presente en una concentración en el rango de 0.5% a 1.5% por peso de dicho ingrediente activo farmacéuticamente.

20 17. Un método para formar una tableta que comprende las etapas de premezclar solamente el ibuprofeno y el sílice con un primer esfuerzo mezclador para formar una mezcla premezclada, en donde dicho primer esfuerzo mezclador y un segundo esfuerzo mezclador, resultantes del mezclado de
25 al menos un excipiente con dicha mezcla premezclada, forman

una mezcla adecuada para compresión directa, y comprimir la mezcla para formar la tableta.

18. El método de la reivindicación 17, en donde la etapa de premezclado comprende premezclar durante un tiempo
5 entre 40 minutos y 60 minutos.

19. El método de la reivindicación 17, en donde dicho sílice se encuentra presente en una concentración en el rango de 0.5% a 1.5% por peso de dicho ibuprofeno.

20. Un método para formar una tableta, que
10 consiste esencialmente de las etapas de:

a. premezclar solamente el ibuprofeno y el sílice con un primer esfuerzo mezclador para formar una mezcla premezclada;

b. mezclar dicha mezcla premezclada resultante
15 con al menos un excipiente, con un segundo esfuerzo mezclador;

c. mezclar dicha mezcla de la etapa b. con al menos un aditivo de mezclado, con un tercer esfuerzo mezclador, en donde el primer esfuerzo mezclador, el segundo
20 esfuerzo mezclador y el tercer esfuerzo mezclador, forman una mezcla adecuada para su compresión directa; y

d. comprimir dicha mezcla de la etapa c. para formar dicha tableta.

21. Un método para formar una tableta que consiste
25 esencialmente de las etapas de:

88

a. premezclar solamente el ibuprofeno y un aditivo de mezclado con un primer esfuerzo mezclador para formar una mezcla premezclada;

b. mezclar dicha mezcla premezclada resultante
5 con al menos un excipiente, con un segundo esfuerzo mezclador para formar una mezcla adecuada para compresión; y

c. comprimir dicha mezcla de la etapa b. para formar dicha tableta.

22. El método de la reivindicación 21, en donde el
10 aditivo de mezclado comprende sílice.

23. El método de la reivindicación 22, en donde el sílice se encuentra presente en la cantidad de .01% por peso de dicho ibuprofeno.

24. El método de la reivindicación 21, en donde el
15 aditivo de mezclado consiste esencialmente de celulosa microcristalina y sílice.

25. El método de la reivindicación 21, en donde la etapa de premezclado comprende premezclar durante un tiempo entre 15 minutos y 60 minutos.

81

RESUMEN

Un método para formar una tableta incluye las etapas de premezclar un ingrediente activo farmacéuticamente susceptible a la adhesividad y un aditivo de mezcla, con un
5 primer esfuerzo mezclador para formar una mezcla premezclada, en donde el primer esfuerzo mezclador y un segundo esfuerzo mezclador, que resultan de mezclar al menos un excipiente con la mezcla premezclada, forman una mezcla adecuada para la compresión directa, y comprimir la mezcla para formar la
10 tableta. Una forma de lograr el primer esfuerzo mezclador es premezclar durante un período de tiempo prolongado. El método permite comprimir de manera directa la mezcla sin la necesidad de una etapa de granulación o compresión por rodillos. Tal ingrediente activo farmacéuticamente
15 susceptible a la adhesividad es ibuprofeno.

88

 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 -4/12/2006 -US 2: 11/906,303 -01/10/2007 – 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/US2007/024489	(87) publicación internacional fecha (dd/mm/aa): 12/06/2008 N. publicación: WO/2008/069938
(54) Titulo: METODO PARA FORMAR UNA TABLETA	

RESUMEN

Un método para formar una tableta incluye las etapas de premezclar un ingrediente activo farmacéuticamente susceptible a la adhesividad y un aditivo de mezcla, con un primer esfuerzo mezclador para formar una mezcla premezclada, en donde el primer esfuerzo mezclador y un segundo esfuerzo mezclador, que resultan de mezclar al menos un excipiente con la mezcla premezclada, forman una mezcla adecuada para la compresión directa, y comprimir la mezcla para formar la tableta. Una forma de lograr el primer esfuerzo mezclador es premezclar durante un período de tiempo prolongado. El método permite comprimir de manera directa la mezcla sin la necesidad de una etapa de granulación o compresión por rodillos. Tal ingrediente activo farmacéuticamente susceptible a la adhesividad es ibuprofeno.

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)
29 May 2009 (29.05.2009)

Applicant's or agent's file reference
SCO-116WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/024489

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 #400
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 Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Park Kwang Woon

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

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 46,159
FECHA : JUNIO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-068966- -00000-0000

Fecha: 2009-07-03 16:20:01 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

***** 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	250,000.00
	TOTAL :	\$ 250,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA 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.

05

1556 SCOLOR PHARM

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 46,153
FECHA : JUNIO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-068966- -00000-0000

Fecha: 2009-07-03 16:20:01 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

***** 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. _____

88



No. 09-068966- -00000-0000

Fecha: 2009-07-03 16:20:01

Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 86

SUPERINTENDENCIA

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 Nava 110

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 68966
	Solicitud internacional	PCT/US2007/024489
	Fecha inicio fase nacional	04/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 07633

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. Los dibujos adjuntos no son legibles o copiables para trámites posteriores de publicación y título.
3. 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.
4. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)
5. 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.

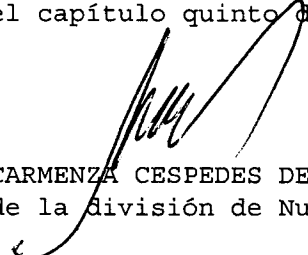
Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 68966

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.


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

cristales de ibuprofeno mediante el sílice con el incremento de tiempo en la etapa de premezclado.

La Figura 22 ilustra una correlación positiva entre el tiempo de mezclado y la cobertura del área de superficie de cristales de ibuprofeno con sílice a medida que se incrementa con el incremento del tiempo de mezclado. Un incremento en la cobertura del área de superficie de cristales de ibuprofeno que son susceptibles a la adhesividad mediante sílice, disminuye la adhesividad presente en la mezcla y por tanto facilita la compresión directa sin una etapa de granulación.

El SEM, como una herramienta, parece ser capaz de diferenciar entre el ibuprofeno y el sílice en base a las obvias diferencias morfológicas en los dos componentes. Por ejemplo, en las Figuras 1-3, los cristales de ibuprofeno tienen una apariencia uniforme plana mientras que en las Figuras 4-6, el sílice aparece como formas tipo esfera. La característica agregada del análisis elemental en el mismo instrumento y a alta resolución, confirma las diferencias morfológicas. Existe un cambio progresivo en la apariencia de los aglomerados de ibuprofeno/sílice con el incremento del tiempo de mezclado. La cobertura parece incrementarse marcadamente en las imágenes tanto a baja resolución como a alta resolución tomadas a partir de aspectos similares en cristales de ibuprofeno similares. En las imágenes a alta