



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0617180-0 A2**

(22) Data de Depósito: 05/10/2006
(43) Data da Publicação: 26/02/2013
(RPI 2199)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/16
A61K 9/20
C07C 57/30

(54) Título: FORMULAÇÃO DE IBUPROFENO CAPAZ DE SER TRANSFORMADA DIRETAMENTE EM TABLETES, PROCESSO PARA PRODUZIR FORMULAÇÕES DE IBUPROFENO, E, FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA

(30) Prioridade Unionista: 11/10/2005 DE 10 2005 049 001.8

(73) Titular(es): BASF SE

(72) Inventor(es): ANISUL QUADIR, KARL KOLTER, KATHRIN MEYER-BÖHM

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006067058 de 05/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/042445 de 19/04/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÃO DE IBUPROFENO CAPAZ DE SER TRANSFORMADA DIRETAMENTE EM TABLETES, PROCESSO PARA PRODUZIR FORMULAÇÕES DE IBUPROFENO, E, FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA. É descrita uma formulação de ibuprofeno diretamente transformada em tabletes contendo a) 50 a 99 por cento em peso de ibuprofeno cristalino, b) 1 a 15 por cento em peso de um adjuvante finamente dividido possuindo uma superfície mínima de 100 m²/g, c) 0 a 40 por cento em peso de outros adjuvantes desde que a quantidade total de componentes a) a c) totalize 100 por cento em peso, pelo menos 50 por cento em peso da superfície dos cristais de ibuprofeno estando revestimento com o adjuvante finamente dividido.

“FORMULAÇÃO DE IBUPROFENO CAPAZ DE SER TRANSFORMADA DIRETAMENTE EM TABLETES, PROCESSO PARA PRODUZIR FORMULAÇÕES DE IBUPROFENO, E, FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA”

5 A presente invenção refere-se a um processo melhorado para produzir formulações de ibuprofeno capazes de serem diretamente transformadas em tabletes pela mistura de ibuprofeno com um excipiente finamente dividido, e às formulações correspondentemente obtidas.

10 Transformação direta em tabletes é um processo freqüentemente usado na produção de tabletes porque é mais simples e mais eficiente em termos de custo. A transformação direta em tabletes está portanto se tornando cada vez mais importante.

15 Até 800 mg de ibuprofeno são administrados por tablete. Visto que é desejado garantir que não haja problemas de engolir, o conteúdo de ibuprofeno nos tabletes de ibuprofeno é normalmente muito alto. Este conteúdo alto de ibuprofeno em uma formulação de ibuprofeno faz com que as propriedades por exemplo da mistura de transformação em tabletes sejam determinadas quase exclusivamente pelas propriedades do ibuprofeno. O ponto de fusão baixo do ibuprofeno de apenas 75°C portanto causa sérias
20 dificuldades no processamento de uma formulação, tal como, inter alia, adesão nas ferramentas de compressão e baixa velocidade de preparação de tabletes. Além da tendência à aderência, o conteúdo alto de ibuprofeno também freqüentemente acarreta fluidez insatisfatória porque os cristais de ibuprofeno estão normalmente em uma forma com um tamanho dentro da
25 região de 50 µm.

 O fenômeno indesejado de adesão nas ferramentas de compressão aumenta à medida que a duração de um ciclo de produção aumenta. Por outro lado, um fabricante sempre tentará, por razões de custo, ter um ciclo de produção correndo por muitas horas quanto possível sem, por

exemplo, polimento ou desmantelamento das ferramentas perfuradoras.

Problemas ocorrem no processamento de misturas contendo ibuprofeno especialmente também com forças compressivas baixas. Por outro lado, um fabricante farmacêutico sempre tentará operar com forças compressivas que são tão baixas quanto possíveis com o objetivo de proteger as ferramentas de compressão de custo alto contra o desgaste.

Em geral, problemas ocorrem durante o processamento de ibuprofeno devido à sua tendência para aderir por causa do ponto de fusão relativamente baixo. Até mesmo durante o processo de misturarão para produzir misturas secas contendo ibuprofeno pode haver aderência das ferramentas de misturação especialmente com uma entrada de energia alta e aquecimento dos agitadores.

US 5.191.114 descreve um processo para produzir pós de ibuprofeno para transformação direta em tabletes, no qual os pós com fluidez melhorada são citados como sendo obtidos por misturação seca de ibuprofeno com gel de sílica amorfo. Como é conhecido pelo técnico experiente, a fluidez pode ser melhorada nesta maneira após apenas um curto tempo de misturação. Contudo, na prática a capacidade de transformação em tabletes não é melhorada nesta maneira.

EP-A 172 014 igualmente descreve a produção de formulações contendo ibuprofeno, onde o ibuprofeno é misturado com croscarmelose sódica como desintegrante e quantidades pequenas de sílica coloidal com tempos de misturação curtos na região de uns poucos minutos, e é subsequente compactado por rolo. Também com estas formulações é alcançada uma melhoria insuficiente em capacidade de transformação em tabletes.

WO 2005/037192 igualmente descreve a produção de grânulos contendo ibuprofeno por misturação seca do ingrediente ativo com auxiliares farmacêuticos e subsequente compactação por rolo.

Um objetivo da presente invenção foi encontrar formulações de ibuprofeno melhoradas e um processo melhorado para ibuprofeno diretamente compressível.

5 Temos verificado que este objetivo é alcançado por um processo para produzir formulações de ibuprofeno diretamente compressíveis por misturação de ibuprofeno com um excipiente finamente dispersado, que compreende uma mistura de 50 a 99% em peso de um ibuprofeno cristalino com 1 a 15% em peso de um excipiente finamente dividido com uma área superficial de 100 a 300 m²/g e 0 a 40% em peso de outros excipientes, onde a
10 quantidade total de componentes de misturação é 100% em peso, até que a superfície dos cristais de ibuprofeno ser pelo menos 50% coberta com o excipiente finamente dispersado.

A invenção adicionalmente se refere às formulações de ibuprofeno capazes de serem diretamente transformadas em tabletes que são
15 obteníveis pelo processo da invenção.

É possível de acordo com a invenção empregar ibuprofeno na forma do ácido livre ou como sal, sais adequados sendo sais de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso ou sais com uma amina básica ou na forma de sais de aminoácido, por exemplo sais de lisinato. Sais preferidos são os sais
20 de sódio e de potássio, em particular ibuprofenato de sódio. O ibuprofeno é empregado de acordo com a invenção na forma de partículas cristalinas. O tamanho de partícula médio das partículas de ibuprofeno é preferivelmente de 20 a 200 µm, particularmente preferivelmente de 25 a 110 µm.

O processo da invenção é preferivelmente realizado em uma
25 tal maneira que pelo menos 60%, particularmente preferivelmente pelo menos 70%, da superfície dos cristais de ibuprofeno é coberta com o excipiente finamente dividido.

O excipiente finamente dividido pode possuir uma área superficial específica de 100 a 300 m²/g (medida pelo método BET),

preferivelmente pelo menos 150 m²/g, particularmente preferivelmente pelo menos 200 m²/g, muito particularmente preferivelmente pelo menos 250 m²/g. O tamanho de partícula médio de partículas primárias do excipiente pode ser de 2 a 200 nm, preferivelmente 5 de 100, particularmente preferivelmente 5 a 50 nm.

Excipientes finalmente divididos adequados são em particular óxidos de metal, preferivelmente óxidos selecionados do grupo de óxidos de alumínio, de silício, de zinco, e de titânio. Óxidos de silício são particularmente preferidos, sendo possível empregar além de sílica finamente dividida também sílicas hidrofóbicas. Sílicas hidrofóbicas podem ser obtidas por exemplo pela reação de grupos silanol com diclorodimetilsilano, octilsilano ou hexametildissilazano. Sílica finamente dividida é muito particularmente preferivelmente empregada, em particular com tamanhos de partícula médios de 5 a 50 nm.

As formulações de ibuprofeno da invenção podem compreender outros excipientes convencionais tais como cargas, aglutinantes, desintegrantes e lubrificantes ou misturas dos mesmos.

Cargas que podem ser empregadas são celulose microcristalina, celulose, hidrogenofosfato de cálcio, manitol, sorbitol, xilitol ou lactose, preferivelmente celulose microcristalina.

Aglutinantes que podem ser empregados são polivinilpirrolidona, copolímeros de vinil-pirrolidona / acetato de vinila, hidróxi-propil-metil-celulose ou metil-celulose. Celulose microcristalina também pode ser empregada como aglutinante.

Desintegrantes adequados são sódio-carbóxi-metil-amido, sódio-carbóxi-metil-celulose reticulada (croscarmelose sódica) ou polivinilpirrolidona reticulada.

Lubrificantes que podem ser empregados são ácido esteárico, estearato de magnésio, estearil-fumarato de sódio, leucina, benzoato de sódio

ou poloxâmeros.

As formulações de ibuprofeno da invenção preferivelmente compreendem:

- a) 50-94% em peso de ibuprofeno,
- 5 b) 1-15% em peso de sílica finamente dividida com uma área superficial de pelo menos 150 m²/g,
- c) 5-20% em peso de celulose microcristalina,
- d) 0-10% em peso de polivinilpirrolidona reticulada, sódio-carbóxi-metil-celulose reticulada ou sódio-carbóxi-metil-amido reticulado,
- 10 e) 0-10% em peso de hidróxi-alquil-celulose, e
- f) 0 -5% em peso de um lubrificante convencional.

Formulações de ibuprofeno muito particularmente preferidas compreendem:

- a) 50-93,5% em peso de ibuprofeno,
- 15 b) 1,5-10% em peso de sílica finamente dividida com uma área superficial de pelo menos 150 m²/g,
- c) 5-15% em peso de celulose microcristalina,
- d) 0-10% em peso de polivinilpirrolidona reticulada, sódio-carbóxi-metil-celulose reticulada ou sódio-carbóxi-metil-amido reticulado,
- 20 e) 0-10% em peso de hidróxi-alquil-celulose, e
- f) 0-5% em peso de um lubrificante convencional.

O processo da invenção para produzir formulações de ibuprofeno é realizado em um tal modo que sal de ibuprofeno ou ibuprofeno finamente dividido é misturado com o excipiente finamente dividido e
25 opcionalmente outros excipientes por pelo menos 30 min e então se desejados outros aditivos são misturados. Em uma modalidade preferida, o ibuprofeno é inicialmente misturado com o excipiente finamente dividido.

O processo preferivelmente realizado em uma tal maneira que a temperatura do material de misturação de ibuprofeno não ultrapassa 50°C,

preferivelmente 40°C, particularmente preferivelmente 35°C, nos respectivos processo de misturação.

Os processos de misturação podem ocorrer em qualquer aparelhagem de misturação convencional. Ferramentas de misturação de cisalhamento baixo são preferivelmente empregadas. Misturadores de queda livre nos quais misturação ocorre por agitação do material de misturação na direção horizontal ou vertical são particularmente preferivelmente empregados. Particularmente adequados são os misturadores Turbula, misturadores de recipiente ou misturadores V. Os misturadores também podem compreender auxiliares de misturação na forma fixa ou móvel, acarretando um processo de misturação mais vigoroso. Auxiliares de misturação fixos são elementos internos de geometria amplamente variável; auxiliares de misturação móveis significam artigos tais como, por exemplo, bolas ou cilindros ou artigos de formato similar que são postos dentro do material de misturação, são misturados com ele e assim tornam o processo de misturação mais vigoroso.

O tempo de misturação é de pelo menos 0,5 h. Pode ser de 0,5 h a 8 h, preferivelmente 1 h a 5 h, particularmente preferivelmente 1,25 h a 3 h. O tempo de misturação escolhido no caso individual depende, além do tipo de misturador e de sua entrada de energia, também da quantidade de excipiente finamente dividido empregada.

As partículas obtidas nesta maneira, como descrito acima, possuem uma cobertura de pelo menos 50% da superfície dos cristais de ibuprofeno com o excipiente finamente dividido. A cobertura superficial é avaliada visualmente, preferivelmente com o auxílio de um sistema de análise de imagem. Este processo é baseado em micrografias de SEM (SEM: microscopia eletrônica de varredura).

Em uma modalidade preferida da invenção, os cristais de ibuprofeno cobertos com o excipiente finamente dividido obtidos nesta

maneira podem ser compactados por compactação por rolo em aglomerados, e os aglomerados compactados também são referidos aqui em diante como compactos. Os compactos são então forçados através de uma peneira com uma largura de malha de 0,8 a 2,5 mm para resultar em grânulos.

5 As formulações de ibuprofeno da invenção na forma aglomerada possuem um tamanho de partícula médio de 150 μm a 1.500 μm , preferivelmente 200 μm a 1.200 μm , particularmente preferivelmente 250 μm a 1.000 μm . Além disso, o conteúdo de finos, i.e. a proporção de partículas com um tamanho de partícula abaixo de 85 μm , é preferivelmente menor do
10 que 10% em peso.

 Em uma outra modalidade preferida da invenção, uma proporção adicional de pelo menos 0,5% em peso e até 5% em peso, baseada na quantidade de compacto, de excipiente finamente dividido é misturada com os grânulos em uma segunda etapa de misturação. O tempo de
15 misturação pode estar entre 0,3 h e 2 h, e está normalmente dentro da região de 1 h. Esta segunda etapa de misturação preferivelmente igualmente ocorre em um misturador de queda livre.

 Formas de dosagem farmacêuticas compreendendo uma formulação de ibuprofeno da invenção podem ocorrer em uma maneira
20 convencional pela compressão das formulações de ibuprofeno obtidas de acordo com a invenção, se apropriado com mistura de outros excipientes. Outros excipientes adequados são cargas e aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, substâncias tensoativas, reguladores de fluxo e aromatizantes mascaradores convencionais.

25 O conteúdo de ibuprofeno do tablete produzido nesta maneira deve ser de pelo menos 60% em peso baseado no peso de tablete. Um conteúdo de ibuprofeno mais alto também pode ser aconselhável para tabletes com dosagens de ingrediente ativo mais altas com o objetivo de manter baixo o peso de tablete.

A liberação de ingrediente ativo dos tabletes é de pelo menos 80% após 10 min, preferivelmente de pelo menos 80% após 5 min, medida pelo método de pá a 37°C em tampão fosfato de pH 7,2 conforme especificado em USP 28 ou como especificado em Ph. Eur. (European Pharmacopoeia). O tempo de desintegração dos tabletes em meio aquoso é menor do que 2 min.

Se desejado, os tabletes também podem ser proporcionados com um revestimento de filme.

As formulações de ibuprofeno da invenção exibem um comportamento de processamento distintamente melhorado durante a preparação de tabletes.

Exemplos

Exemplo 1

3,5% em peso de sílica finamente dividida¹⁾, 6,77% em peso de celulose microcristalina e 3% em peso de croscarmelose sódica foram peneirados através de uma peneira de 800 µm e introduzidos dentro de um recipiente de misturação Turbula (T10B, 780 mm x 955 mm x 845 mm). 86,72% em peso de ibuprofeno foi igualmente peneirado através de uma peneira de 800 e adicionado no misturador (massa total: 5,0 kg). A mistura foi então misturada por 180 min. A cobertura da superfície foi de 85%. A pré-mistura obtida nesta maneira foi compactada em um compactador (Minipactor 1114, Gerteis) com uma força de compactação de 6 kN/cm por 3 h.

49% em peso do material compactado foi introduzido e o material compactado foi introduzido em um recipiente de misturação Turbula (T10B, 780 mm x 955 mm x 845 mm). 2% em peso de sílica foi adicionado e então adicionalmente 49% em peso do compacto foi adicionado (massa total: 5,0 kg = 100% em peso). Misturação foi então continuada por 60 minutos. A cobertura da superfície dos aglomerados com substância finamente dividida foi > 90%.

¹⁾Aerosil 200, da Degussa: área superficial específica (BET)
200 m²/g

Exemplos 2 a 4

5 Uma mistura de 1% em peso de Aerosil 200 e 99% em peso de ibuprofeno 50 (tamanho de partícula médio 50 µm) foi misturada em um misturador Turbula por 3 minutos e então peneira através de uma peneira de 1,00 mm.

Esta mistura foi então misturada no misturador Turbula por vários tempos de misturação:

10 Exemplo 2) 10 minutos

Exemplo 3) 30 minutos

Exemplo 4) 180 minutos

As pré-misturas obtidas nesta maneira foram processadas em um misturador Turbula por um período de 10 minutos com as quantidades,
15 enunciadas abaixo, de excipientes para dar uma mistura de compressão:

Composição da mistura de compressão (conteúdo de ibuprofeno: 75% em peso)	Conteúdo [% em peso]
Pré-mistura	75,76
Celulose microcristalina	20,24
Croscarmelose sódica	3,0
Aerosil 200	0,5
Estearato de Mg	0,5

Estas misturas de compressão foram comprimidas em uma prensa rotativa Korsch PH 106 sob uma prensa compressiva de 15 kN (30 rpm, furadores: 9 mm, curvatura suave, sem impressão).

Mistura de compressão com pré-mistura de Ex. 2; cobertura de superfície de 20%	Adesão após um tempo de compressão de 60 minutos ⁺⁾
Mistura de compressão com pré-mistura de Ex. 3; cobertura de superfície de 54%	Adesão após um tempo de compressão de 4 horas
Mistura de compressão com pré-mistura de Ex. 4; cobertura de superfície de > 85%	No adesão após um tempo de compressão de 8 h

⁺⁾ Tempo de funcionamento da prensa de tablete

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação de ibuprofeno capaz de ser transformada diretamente em tabletes, caracterizada pelo fato de compreender:

a) 50-99% em peso de ibuprofeno cristalino,

5 b) 1-15% em peso de um excipiente finamente dividido com uma área superficial de pelo menos 100 m²/g, e

c). 0-40% em peso de outros excipientes, desde que a quantidade total de componentes a) a c) corresponda a 100% em peso, onde pelo menos 50% da superfície dos cristais de ibuprofeno é coberta com o
10 excipiente finamente dividido.

2. Formulação de ibuprofeno de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o ibuprofeno está presente na forma de ácido livre ou como sal de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso ou como sal com uma amina básica ou aminoácido.

15 3. Formulação de ibuprofeno de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que os cristais de ibuprofeno possuem um tamanho de partícula médio de 20 a 200 µm.

4. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que pelo menos 60% da
20 superfície dos cristais de ibuprofeno é coberta com o excipiente finamente dividido.

5. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que pelo menos 70% da superfície dos cristais de ibuprofeno é coberta com o excipiente finamente
25 dividido.

6. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o excipiente finamente dividido possui uma área superficial de pelo menos 150 m²/g.

7. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o excipiente finamente dividido possui uma área superficial de pelo menos 200 m²/g.

8. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o excipiente finamente dividido possui uma área superficial de pelo menos 250 m²/g.

9. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de compreender óxidos de metal selecionados do grupo consistindo de óxidos de alumínio, de silício, de zinco e de titânio como excipiente finamente divididos.

10. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de compreender sílica como excipiente finamente dividido.

11. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de compreender sílica hidrofóbica como excipiente finamente dividido.

12. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de compreender:

- a) 50-94% em peso de ibuprofeno,
- b) 1-15% em peso de sílica finamente dividida com uma área superficial de pelo menos 100 m²/g,
- c) 5-20% em peso de celulose microcristalina,
- d) 0-10% em peso de polivinilpirrolidona reticulada, sódio-carbóxi-metil-celulose reticulada ou sódio-carbóxi-metil-amido reticulado,
- e) 0-10% em peso de hidróxi-alquil-celulose, e
- f) 0-5% em peso de um lubrificante convencional.

13. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de compreender:

- a) 50-93,5% em peso de ibuprofeno,
- b) 1,5-10% em peso de sílica finamente dividida com uma área

superficial de pelo menos 150 m²/g,

c) 5-15% em peso de celulose microcristalina,

d) 0-10% em peso de polivinilpirrolidona reticulada, sódio-carbóxi-metil-celulose reticulada ou sódio-carbóxi-metil-amido reticulado,

5 e) 0-10% em peso de hidróxi-alquil-celulose, e

f) 0-5% em peso de um lubrificante convencional.

14. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que cargas, aglutinantes, desintegrantes e lubrificantes ou misturas dos mesmos são empregados como
10 outros excipientes convencionais.

15. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que celulose microcristalina, celulose, hidrogeno-fosfato de cálcio, manitol, sorbitol, xilitol ou lactose são empregados como cargas.

15 16. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que polivinilpirrolidona, copolímeros de vinil-pirrolidona / acetato de vinila, hidróxi-propil-metil-celulose, hidróxi-propil-celulose ou metil-celulose são empregados como aglutinantes.

20 17. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de que sódio-carbóxi-metil-amido reticulado, sódio-carbóxi-metil-celulose reticulada ou polivinilpirrolidona reticulada são empregados como desintegrantes.

25 18. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo fato de que ácido esteárico, estearato de magnésio, estearil-fumarato de sódio, leucina, benzoato de sódio ou poloxâmeros são empregados como desintegrantes.

19. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de que os cristais de

ibuprofeno cobertos com o excipiente finamente dividido estão na forma aglomerada com um tamanho de partícula médio dos aglomerados de entre 150 e 1.500 μm .

5 20. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de que os aglomerados estão em uma forma com um tamanho de partícula médio de entre 200 e 1.200 μm .

21. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizada pelo fato de que os aglomerados estão em uma forma com um tamanho de partícula médio de entre 250 e 1.000 μm .

10 22. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizada pelo fato de que os aglomerados estão em uma forma com um tamanho de partícula médio de entre 250 e 1000 μm , e a proporção de aglomerados com tamanhos de partícula de $< 85 \mu\text{m}$ é menor do que 10% em peso.

15 23. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizada pelo fato de que os aglomerados estão em uma forma com um tamanho de partícula médio de entre 250 e 1.000 μm , e a proporção de aglomerados com tamanhos de partícula $< 85 \mu\text{m}$ é menor do que 6% em peso.

20 24. Formulação de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizada pelo fato de que os cristais de ibuprofeno cobertos com o excipiente finamente dividido estão presentes na forma aglomerada, e a superfície dos aglomerados está pelo menos 50% coberta com o excipiente finamente dividido.

25 25. Processo para produzir formulações de ibuprofeno como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 24, por misturação de ibuprofeno com um excipiente finamente dividido, caracterizado pelo fato de compreender misturar ibuprofeno com um excipiente finamente dividido que possui uma área superficial de pelo menos 100 m^2/g até pelo menos 50% da

superfície das partículas de ibuprofeno ser coberta com o excipiente finamente dividido.

26. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que ibuprofeno e excipiente finamente dividido são misturados com um tempo de mistura de pelo menos 0,5 h.

27. Processo de acordo com a reivindicação 25 ou 26, caracterizado pelo fato de que sal de ibuprofeno ou ibuprofeno finamente dividido é misturado com sílica finamente dividida por pelo menos 0,5 h, e então os aditivos restantes são misturados.

28. Processo para produzir formulações de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 27, caracterizado pelo fato de que sal de ibuprofeno ou ibuprofeno finamente dividido é misturado com sílica finamente dividida por pelo menos 0,5 h, então os aditivos restantes são misturados, esta mistura é compactada por rolo e subsequente forçada através de uma peneira para resultar em grânulos.

29. Processo para produzir formulações de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 28, caracterizado pelo fato de que sal de ibuprofeno ou ibuprofeno finamente dividido é misturado com sílica finamente dividida por pelo menos 0,5 h, então os aditivos restantes são misturados, esta mistura é compactada por rolo e subsequente forçada através de uma peneira para resultar em grânulos, e pelo menos 0,5% em peso de mais sílica finamente dividida é misturado com estes grânulos.

30. Processo para produzir formulações de ibuprofeno de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 29, caracterizado pelo fato de que a temperatura do ibuprofeno durante o processo de mistura ultrapassa 50°C.

31. Forma de dosagem farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma formulação de ibuprofeno como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 30 produzida por compressão.

32. Forma de dosagem farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que o conteúdo de ibuprofeno do tablete é de pelo menos 60% em peso.

RESUMO

“FORMULAÇÃO DE IBUPROFENO CAPAZ DE SER TRANSFORMADA DIRETAMENTE EM TABLETES, PROCESSO PARA PRODUZIR FORMULAÇÕES DE IBUPROFENO, E, FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA”

É descrita uma formulação de ibuprofeno diretamente transformada em tabletes contendo a) 50 a 99 por cento em peso de ibuprofeno cristalino, b) 1 a 15 por cento em peso de um adjuvante finamente dividido possuindo uma superfície mínima de $100 \text{ m}^2/\text{g}$, e c) 0 a 40 por cento em peso de outros adjuvantes desde que a quantidade total de componentes a) a c) totalize 100 por cento em peso, pelo menos 50 por cento em peso da superfície dos cristais de ibuprofeno estando revestido com o adjuvante finamente dividido.