

72.1.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

05-44513

54. TITULO

FORMA DE ADMINISTRACION DE IBUPROFENO SODICO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K9/20

71. SOLICITANTE

BAYER CONSUMER CARE AG

DOMICILIO

CH-4052 BASEL. SUIZA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

10/05/2005.

(SS)

AS: 96.815

PERIÓDICO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIASUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 85044513 00000000 Folios: 110
Fecha (AFB): 2005-05-10 16:49:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 14-05-2005

SOLICITUD DE:

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

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER CONSUMER CARE AG

Dirección: Peter Merian -Strasse 84, CH-4052
Basel, SUIZANacionalidad o Domicilio: SUIZA
Lugar de Constitución: SUIZA
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Peter Gruber, Markus Reher

Dirección: Bächelhurst 13b, D-79249 Merzhausen, Alemania; Hebelweg 11, D-79410
Badenweiler, Alemania (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Alemania

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/CH2003/000662 Fecha 09-10-2003
Publicación Internacional No. WO 2004/035024 A1 Fecha 29-04-2004Título (54): FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE IBUPROFENO SÓDICO

7 Clasificación Internacional (51)

A61K9/20

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐(33) País de
Origen

CH

(32) Fecha

14-10-2002

(31) Número de Solicitud

1703/02

9 Comprobante de pago No.

405-22-4372

Fecha 05-05-2005

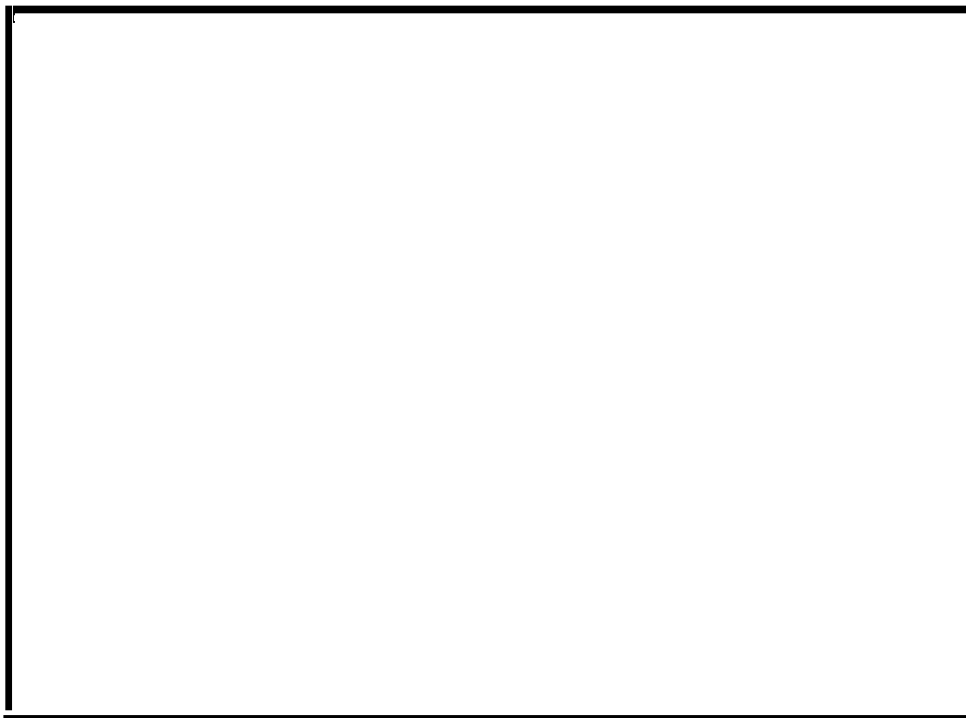
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

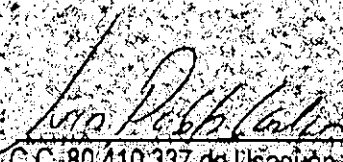
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar 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.
- ☐ Ante final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

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

[Handwritten mark]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 22,437
FECHA : MARZO 31 DE 2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 80844513 90000958 Folios: 118
Fecha (AÑO): 2005-03-31 16:49:31
Trámite : 011 PC-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2228 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RED POINT SALOMON	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21672630	31/03/2005	44,150,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. REMITISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : *[Signature]*

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
358, rue de la Confédération
CH-1202 Genève, Switzerland
Tel: +41 (0)22 717 0001
Fax: +41 (0)22 717 0002
E-mail: pct@wipo.ch
Internet: www.wipo.int/pct

(43) International Publication Date
29 April 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/035024 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/20
- (21) International Application Number: PCT/CH2003/000662
- (22) International Filing Date: 9 October 2003 (09.10.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
1703/02 14 October 2002 (14.10.2002) CH
- (71) Applicant: ROCHE CONSUMER HEALTH AG
[CH/CH]; Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst (CH).
- (72) Inventors: GRUBER, Peter; Bächelhurst 13b, 79249
Merzhausen (DE). REHER, Markus; Hebelweg 11,
79410 Badenweiler (DE).
- (74) Agent: A. BRAUN BRAUN HERITIER ESCHMANN
AG; Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: DOSAGE FORM OF SODIUM IBUPROFEN

(57) Abstract: A non effervescent tablet of ibuprofen, comprising a tablet core and, if desired, a-sugar or film coat, wherein the tablet core, based on the weight of the tablet core, consists of 50 to 100% by weight sodium ibuprofen hydrate and 50 to 0% by weight auxiliary material component and contains no lubricant and no disintegrant, and wherein the sodium ibuprofen hydrate has a water content of 8 to 16% by weight, preferably 11 to 16% by weight, possesses a sufficient hardness, is comparably small and leads to a particularly rapid increase in blood level and thereby to an accelerated onset of analgesic effect. Contrary to the current doctrine sodium ibuprofen hydrate having a suitable water content is sufficiently compressible.

WO 2004/035024 A1

Dosage form of sodium ibuprofen

The invention relates to a non-effervescent tablet formulation for oral administration of sodium ibuprofen and a
5 process for the production thereof.

Ibuprofen, i.e. 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid is a known medicine with analgesic, antiphlogistic and antipyretic properties, that in particular is employed for the treatment
10 of inflammatory diseases and against pain, such as rheumatic diseases, headaches, migraines, toothaches, back aches, muscle pain, post-operative pain and the like. The therapeutically effective form is the S(+)-ibuprofen, whereas the R(-)-enantiomer is practically ineffective, but converts
15 in the body partly into the effective S(+)-form. Although in the last years some preparations have become available in the trade that contain ibuprofen in the S(+)-form, ibuprofen is still employed mostly in racemic form.

20 An essential point especially in pain treatment is the achievement of a rapid onset of the effect. In order to reach this, the active substance must be rapidly released and absorbed which further requires in the case of solid administration forms that these rapidly disintegrate in the
25 gastrointestinal tract. On the other hand, the solid dosage forms must be small enough that they can still be swallowed without problem.

At the same time, a range of formulation problems arise in
30 the case of ibuprofen. On the one hand, dosage units of

- 2 -

ibuprofen formulations typically contain active ingredient quantities corresponding to 200 mg, 400 mg, 600 mg or 800 mg of racemic ibuprofen, i.e. the active ingredient proportion of a tablet must be high, so that it is still swallowable. On the other hand, the formulations must contain sufficient quantities of suitable auxiliary materials, such that the formulations can be compressed in the usual tabletization machinery, do not stick to tabletization tools and result in rapidly disintegrating tablets with sufficient hardness.

Moreover, the achievement of a rapid onset of the effect is made more difficult by the fact that ibuprofen is poorly soluble in acidic media, in particular in gastric acid, so that the dissolution and resorption of the active ingredient is considerably delayed.

Active ingredients with a low melting range, such as ibuprofen, can lead to production problems in the tabletization as a consequence of sintering processes and through sticking to the punch and die plates of the tablet press. The sticking can admittedly be rectified by the addition of a large quantity of anti-sticking agents. However in this way the end mixtures become hydrophobic and the release of the active ingredient is slowed thereby. In order to avoid this, and to obtain good flowable powder mixtures that is able to be tabletized, it was proposed in WO-A-93/23026 to mix in dry form 100 parts by weight of ibuprofen or other 2-arylpropionic acids with 50-500 parts by weight of calcium compounds such as calcium hydrogen phosphate, calcium carbonate or calcium hydroxide and to compress this into tablets together with customary auxiliary and/or carrier materials.

In contrast, to improve the ability to be tabletized it was proposed in EP-A1-0 478 838 to convert ibuprofen whole or partly into its calcium salt and to granulate and to tabletize the product by utilizing customary additives and carrier materials, such as microcrystalline cellulose, disintegrants, glidants and lubricants. According to EP-A1-0 478 838 the active ingredient can contain, beside the calcium salt, a portion of ibuprofen or its ammonium, sodium or calcium salt, the ammonium and alkali metal salts, depending on their proportion, improving the solubility but at the same time again increasing the hygroscopicity and the stickiness. The calcium salt that is used to increase the melting range and to improve the ability to be tabletized, is however poorly soluble, and as a result the dissolution and resorption is delayed.

To avoid side effects it was proposed in JP-A-63 198 620 to use ibuprofen together with an antacid (aluminium glycinate, sodium hydrogen carbonate, aluminium lactate and/or a co-precipitate of magnesium hydroxide and potassium sulphate) and/or a coating agent for mucous membranes.

US-A-4 834 966 described the use of sodium bicarbonate in a water soluble composition, which supposedly gives a drink with a pleasant taste and which contains 33-46% by weight ibuprofen, 34-51% by weight L-arginine and 9-29% by weight sodium bicarbonate.

Furthermore, non-effervescent, water soluble sachet formulations are known from US-A-5 262 179, which contain a potassium, sodium, arginine, or lysine salt of ibuprofen and a bicarbonate, hydrogen phosphate or tribasic citrate of an

- 4 -

alkali metal, in order to mask the taste of the ibuprofen in the aqueous solution. The disclosed formulations are obtained by mere mixing of the components and they contain around 50% by weight or more of further auxiliary materials, in particular dextrose, and only about 20% by weight or less of ibuprofen salt.

In EP-A1-0 607 467, fast releasing S(+)-ibuprofen pellets were described, which contains 0.1-10.0 % by weight of basic inorganic salts, such as sodium carbonate, disodium hydrogen phosphate or potassium carbonate, or dilute lye. The latter produces a slight partial dissolving of the S(+)-ibuprofen during the pelleting process, whereupon this becomes slightly sticky, so that the use of the additional binding agent is made unnecessary. The pellets can be provided with customary coatings, in particular protective coatings, gastric juice-resistant coatings or retarding coatings. The coated pellets can, if desired, be compressed by means of conventional processes, to tablets which, per 400 mg S(+)-ibuprofen, contain 73-410 mg, preferably 240-260 mg of tableting excipients, such as microcrystalline cellulose, starch, or scarmellose sodium, magnesium stearate etc. The fast release of the active ingredient according to USP XXII in phosphate buffer (pH 7.2), as indicated in EP-A1-0 607 467, does however not say anything about the rapidity of the resorption of such a medicinal form under in vivo conditions, as the solubility of ibuprofen and its enantiomers is extremely pH-dependant. Whereas ibuprofen goes quickly into solution by salt formation at pH 7.2, it is only slightly soluble in acidic medium. However, acid conditions dominate in the stomach, and even in the upper intestinal tract, pH values of 7 are in general not reached. This leads to the

situation that ibuprofen only gradually goes into solution in the lower intestine through salt formation and therefore a rapid appearance of an active ingredient level is not possible.

- 5 Furthermore, a non-effervescent tablet is known from WO-A-97/30699, that contains a ibuprofen medicament in a quantity of at least 35% percent by weight, a carrier material, comprising a compressible filler component in combination with a disintegrant component, and additionally an alkali
- 10 metal carbonate or bicarbonate in the carrier material in sufficient quantity, that the administration form has a hardness in the range of 6.5-15 kp and a disintegration time of less than 10 minutes, with the proviso that the ibuprofen medicament does not contain a calcium salt of ibuprofen in
- 15 combination with a alkali metal salt of ibuprofen. According to the disclosure of WO-A-97/30699, the alkali metal carbonates and bicarbonates, which are normally not used as compressible materials, supposedly are suitable to increase the compressibility of compositions that contain a
- 20 compressible filler in combination with a disintegrant.

The ibuprofen medicament in the dosage form according to WO-A-97/30699 can be ibuprofen, one of its enantiomers or a salt or hydrate thereof. The dosage form is supposedly particularly advantageous to the formulation with the poorly

25 compressible alkali metal salts and especially the sodium salt, that is described as fluffy, soft, sticky, especially poorly compressible and also as having a poor ability to be granulated. As filler, preferably a cellulose derivative, in particular microcrystalline cellulose, and as disintegrant,

30 preferably croscarmellose sodium or sodium starch glycolate,

is used. The described formulation can contain further auxiliary materials, such as dilution agents, lubricating agents and flow agents and can have a sugar or film coat. The disclosed formulation examples mostly contain about 50% by weight of sodium ibuprofen dihydrate and about 50% by weight of auxiliary materials, namely microcrystalline cellulose and optionally lactose as fillers, crosslinked polyvinylpyrrolidone or croscarmellose sodium as disintegrant, magnesium stearate, stearic acid or vegetable oil as lubricating agent, alkali metal carbonate or bicarbonate and optionally talc or silicon dioxide as flow agent.

The ibuprofen preparations available on the market (e.g. NUROFEN, Boots) contain the active ingredient mostly in the form of the acid, which however is poorly soluble in acidic media and therefore in the stomach and in the upper intestinal regions. Many attempts have been made to accelerate the resorption and thereby the achievement of a sufficient blood level, in order to obtain a rapid onset of the pain relieving effect. These developments have lead to a range of tablet formulations on the market, that contain, instead of the ibuprofen which is difficult to dissolve in the pH range of stomach acid, ibuprofen lysinate (e.g. DOLORMIN, Woelm Pharma GmbH&Co., Bad Honnef, Germany) or ibuprofen arginate (e.g. DOLO-SPEDIFEN 200, Inpharzam AG, Cadempino, Switzerland). However, the amino acids lysine and arginine are very expensive and increase the price of the corresponding formulations. Moreover, the use of these salts necessitates significantly higher active ingredient quantities and therefore increases the tablet weight. For example, for the 200 mg dosage unit of ibuprofen, the

- 7 -

equivalent quantity in the case of the ibuprofen lysinate is 342 mg, and for ibuprofen arginate it is 369 mg. For example, the DOLORMIN tablets corresponding to the 200 mg and 400 mg dosage units of ibuprofen have a tablet weight of 400mg and 800mg respectively; in the case of the 400 mg dose it is an oblong tablet with the already considerable dimensions of a length of 19.3 mm, a width of 8.6 mm and a height of 6.6 mm, which can no longer be swallowed by many patients without problem. The DOLO-SPEDIFEN 200 tablet, which corresponds to a 200 mg dosage unit of ibuprofen, has a tablet weight of 610 mg, and thus a corresponding tablet for the double dose is no longer practicable. The use of ibuprofen lysinate or ibuprofen arginate is therefore only for lower dosages a practical, although expensive alternative to the use of ibuprofen.

Also obtainable on the market are soft gelatin capsules (SPALT LIQUA, Whitehall-Much, Münster, Germany) that contain 200 mg dissolved ibuprofen and a small amount of a potash lye for the purpose of rapid resorption. However an expensive, specialised equipment is necessary for the production of the capsules, which only a few specialised firms have available. Moreover, due to the lack divisibility of the capsule, the dosage cannot be individually adapted. Corresponding capsules with 400 mg ibuprofen have hitherto not been available and furthermore would be very big and not very swallow-friendly.

The ammonium and alkali metal salts of ibuprofen are known as sticky, hygroscopic and poorly compressible substances. In particular, the sodium salt, due to its waxy nature, is regarded as exceptionally poorly compressible and also as having a poor ability to be granulated (K.D. Rainsford,

- 8 -

"Ibuprofen: A critical bibliographic review", Publisher: Taylor & Francis, 1999, ISBN 0-7484-0694-8, page 75). This is also the reason that hitherto no sodium ibuprofen containing tablets have been available on the market.

- 5 The object of this invention is to provide a technically feasible manufacturable tablet formulation, that permits a rapid release and resorption of the active ingredient and that nevertheless allows comparatively small tablet sizes.

10 The object is achieved through a non-effervescent tablet for oral administration of sodium ibuprofen, comprising a tablet core and, if desired, a sugar or film coating on the tablet core, wherein the tablet core consists of, based on the weight of the tablet core, from 50 to 100% by weight sodium
15 ibuprofen hydrate and 50 to 0% by weight auxiliary material component and contains no lubricant and no disintegrant, the sodium ibuprofen hydrate having a water content from 8 to 16% by weight of the hydrate.

Surprisingly it was found that the ability of sodium
20 ibuprofen to be tabletized heavily depends on its water content and, contrary to current opinion, it is possible to produce tablets with sufficient hardness and short disintegration times, that contain comparatively little or no auxiliary material, if a sodium ibuprofen hydrate is used
25 with a water content of 8 to 16% by weight, preferably 11 to 16% by weight and the water content is precisely controlled. Due to the particularly poor compression properties that were described in the state of the art and the waxy nature, a person skilled in the art would normally never try to produce
30 a tablet which is largely free of auxiliary material, but

would add comparatively high quantities of compressible fillers and disintegrants, in order to obtain, nevertheless, useful compression and disintegration properties. It was therefore completely unexpected, that by means of suitable water content, even tablets out of pure sodium ibuprofen hydrate can be produced.

In graphical form

10 Fig. 1 shows the hardness and the disintegration time of a tablet of this invention in relation to the compressive force used in the tabletization process,

15 Fig. 2 shows the dissolution profile of tablets of this invention in 0.1 M hydrochloric acid (pH 1.2) according to the Paddle-Method at 50 rpm,

20 Fig. 3 shows the dissolution profile of film tablets of this invention in 0.1 M hydrochloric acid (pH 1.2) according to the Paddle Method at 100 rpm in comparison to a Dolormin film tablet and a Nurofen film tablet,

25 Fig. 4 shows the dissolution profile of film tablets of this invention in McIlvain buffer (pH 3.5) according to the Paddle Method at 100 rpm in comparison to a Dolormin film tablet and a Nurofen film tablet, and

30 Fig. 5 shows the dissolution profile of film tablets of this invention in USP buffer (pH 7.2) according to the Paddle Method at 50 rpm in comparison to a Dolormin film tablet and a Nurofen film tablet.

In principle sodium ibuprofen can be water free, or can exist as the mono- or dihydrate, or as a mixture of these forms.

The water free form and the monohydrate are hygroscopic and take up water, resulting in the formation of the dihydrate. For example, water free sodium ibuprofen spontaneously takes up to about 13.6% by weight of water already at a relative humidity level of 25% RH. Therefore, if the monohydrate were used, a hygroscopic tablet would result and a very dense packing material would be necessary; otherwise the tablet would strongly absorb water, soften and have a tendency to capping. Moreover, in the case of the film tablets, the expansion of the tablet due to the uptake of water would be so great that the film coat would burst open.

On the other hand, the dihydrate is practically no longer hygroscopic and absorbs less than 0.5% by weight of additional water, at room temperature with a relative humidity level of 90% RH. For example, sodium ibuprofen dihydrate with a water content in the range of 13-14% by weight, did not take up additional water during open storage for over 6 months at 40°C and 75% RH. It is quite common, that the sodium ibuprofen dihydrate is delivered from the manufacturer with a water content not corresponding to the dihydrate, as the water of crystallization is easily lost upon drying at 40-50°C and the substance easily changes into the monohydrate form by drying. This fact illustrates the importance of a precise control of the water content, and it may also explain why the dependence of the ability to be tabletized on the water content has not been discovered in the art.

If the water content of the sodium ibuprofen hydrate is less than 11% by weight, it is increasingly difficult to produce sufficiently hard tablets which do not have a tendency to capping and to avoid the sticking on the tabletization tools.

5 If the water content is about 8 to 11% by weight, these disadvantages can be compensated to a large extent through the addition of suitable auxiliary materials. On the other hand, if the water content of the sodium ibuprofen hydrate is about 5% by weight or less, it is practically no longer
10 possible to produce a tablet with little auxiliary material.

Surprisingly, it was furthermore found that the hardness and disintegration time of the tablets of this invention are nearly independent of the compressive force used during
15 tabletization despite the lack of a disintegrant. Figure 1 illustrates in graphical form the hardness measured by means of a Schleuniger Hardness Tester and the disintegration time measured in water by 37°C in relation to the compressive force used for a tablet of this invention, consisting of
20 512.5 mg sodium ibuprofen hydrate (water content between 13 and 14% by weight), 50 mg polyvinylpyrrolidone K25 and 99.5 mg sodium hydrogen carbonate. As is apparent, an increase of the compressive force used from 20 to 50 kN only leads to an insignificant increase of the hardness and the disintegration
25 time. Owing to this unexpected finding, it can be practically ruled out that tablets which are too hard and with impaired disintegration and release properties will result from the use of too much pressure, which additionally facilitates the production of the tablets of this invention.

30 Furthermore, it was unexpectedly found that the tablets of this invention can be produced without the addition of an

- 12 -

inner lubricant such as magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, fat triglycerides and the like. As is known, lubricants must usually be added to the tablet mixtures, so that there is no sticking to the tabletization tools and the friction is not too great when the tablet is ejected. Without the use of a lubricant, considerable disturbance to the tabletization process normally results, which has the consequence that the tablet press must be turned off and the tablets are unusable, as they are injured by the ejection from the machinery. It was therefore completely surprising that lubricants could be dispensed with in the production of tablets of this invention and that by using customary tablet presses, millions of tablets could be pressed without any addition of an inner lubricant. In fact it was found that addition of classic lubricants such as magnesium stearate even increases the danger that the final mixture sticks to the surface of the punch. Moreover, the customary lubricants are hydrophobic and would decrease the compressibility and the disintegration properties. Therefore, the tablet formulations of this invention expediently do not contain significant quantities (i.e. less than 0.1% by weight) of lubricant in the tablet core, and they are advantageously completely free of inner lubricants.

Further it turned out as a consequence of the absence of inner lubricants, that it is also no longer required to add a disintegrant to the tablet mix. The proportion of auxiliary materials can thereby be further reduced or even completely eliminated. The water solubility of the sodium ibuprofen hydrate is actually so great, that the disintegration of the tablet cannot be improved through the addition of customary disintegrants or combinations of fillers such as

microcrystalline cellulose with disintegrants. Therefore, the tablet formulations of this invention expediently do not contain significant quantities (i.e. less than 0.1% by weight) of disintegrants or fillers with disintegrant properties, such as crosslinked polyvinylpyrrolidones, magnesium aluminium silicates, microcrystalline cellulose, starches, sodium carboxymethylcellulose starches etc., and advantageously they are completely free of such materials.

10 The disintegration times of the tablets of this invention are generally significantly below 10 minutes, typically in the range from about 2 to 7 minutes. Owing to the high water solubility of the sodium ibuprofen hydrate and the elimination of an inner lubricant, the tablets of this
15 invention enable a particularly rapid release and resorption of the active ingredient, which leads to a rapid increase of the blood level and concentration at the site of effect. Furthermore, it was found that the tablets of this invention, particularly if they contain a basic component, can lead to
20 significantly supersaturated solutions in acidic medium, which additionally aids a rapid resorption. In comparison to known ibuprofen medicines, the present invention therefore achieves more rapidly effective blood levels and concentrations at the site of effect, and thereby an
25 accelerated onset of the analgesic effect, as well as a rapider achievement of the maximal blood levels and concentrations at the site of effect. Through numerous in vivo studies it has been verified that the maximal blood level is achieved with conventional ibuprofen formulations
30 only about 1.5 hours after administration. In contrast, maximal blood levels were already achieved after about 35 minutes with the tablets of this invention without

- 14 -

disintegrant. The tablets of this invention therefore permit an especially rapid treatment of pains and lessen the danger that the patient takes another tablet as a result of a too slow onset of the analgesic effect.

5

The elimination of lubricant and disintegrant and the reduction or elimination of further auxiliary materials in the tablet formulation of this invention enables a significant decrease of the tablet weight and siz. Since the
10 quantity of sodium ibuprofen dihydrate equivalent to 200 mg ibuprofen is only 256 mg, the weight difference to the insoluble ibuprofen is not too great, whereas in comparison to the soluble ibuprofen lysinate and the soluble ibuprofen arginate a clear weight reduction is achieved also in respect
15 of the active ingredients. Consequently, the tablets of this invention are rapidly resorbed, as well as being comparatively small.

Since the production of the tablets can be carried out in a
20 manner known per se with conventional tablet presses, the proportion of auxiliary materials can be kept low, and the active ingredient costs are low in comparison with the lysinate and arginate, the production of tablets of this invention is particularly economically feasible.

25

The expression "tablet core" indicates in the context of the present invention a tablet without sugar or film coat.

The expression "sodium ibuprofen hydrate" in the context of
30 the present invention comprises the sodium salt of racemic ibuprofen, as well as the sodium salts of the enantiomers S(+)-ibuprofen and R(-)-ibuprofen and of mixtures of these

- 15 -

enantiomers. Preferably used are S(+)-sodium ibuprofen hydrate and, in particular, racemic sodium ibuprofen hydrate. The water content of the hydrate is expediently about 8 to 16% by weight, preferably about 11 to 16% by weight, based on the weight of the hydrate; particularly preferred is a water content of about 12.5 to 15% by weight, more particularly about 13 to 14% by weight. Owing to the water content in accordance with this invention, the hydrate exists predominately or entirely in the dihydrate form. Whereas lower proportions of monohydrate hardly proved to have a disturbing effect, the ability to be tabletized is reduced with increasing monohydrate proportions, which must be compensated to a certain degree by auxiliary materials.

In the context of the present invention the water content of the sodium ibuprofen hydrate was determined in each case as loss on drying at 105°C, since the water of crystallisation is completely lost at this temperature.

The proportion of sodium ibuprofen hydrate in the tablet formulations of this invention, is expediently about 50 to 100% by weight, preferably about 60 to 100% by weight and especially preferably about 70 to 100% by weight, based on the weight of the tablet core. Correspondingly the proportion of auxiliary material in the tablet core is expediently about 50 to 0% by weight, preferably about 40 to 0% by weight and especially preferably about 30 to 0% by weight.

According to a preferred embodiment, the tablet core can essentially consist of sodium ibuprofen hydrate and be essentially free of auxiliary materials, i.e. it can contain preferably less than 0.1% by weight or especially preferably

- 16 -

no auxiliary materials. In this embodiment, the water content of the sodium ibuprofen hydrate should be preferably about 11 to 16% by weight, a water content of about 12.5 to 15% by weight, in particular about 13 to 14% by weight, being especially preferred. Furthermore, the tablets should have a tablet hardness (measured by means of a Schleuniger Hardness Tester) of preferably at least about 30 N, especially preferably at least about 40 N.

10 However, in general it is preferred to employ in the tablet core a small proportion of at least about 0.1% by weight of auxiliary material, which expediently exists in mixture with the sodium ibuprofen hydrate. Therefore, in the case of the tablet cores which contains auxiliary material, the
15 proportion of sodium ibuprofen hydrate can desirably be about 50 to 99.9% by weight, preferably about 60 to 99.9% by weight and especially preferably about 70 to 99.9% by weight, based on the weight of the tablet core. Correspondingly, the proportion of auxiliary material in the tablet core desirably
20 amounts to about 50 to 0.1% by weight, preferably about 40 to 0.1% by weight and especially preferably about 30 to 0.1% by weight.

In principle, the auxiliary material that can be used in the
25 tablet core can be water soluble or poorly water soluble or insoluble materials. For example, it can occasionally be desirable to use in the tablet mix an insoluble binding agent such as silicon dioxide. In general, it is however preferred to use predominately or exclusively water soluble auxiliary
30 materials in the tablet core. In the context of the present invention, "water soluble" describes those materials that are

soluble in water at 25°C in a concentration of at least about 1% by weight.

The proportion of auxiliary materials (which preferably can be water soluble), can preferably be about 7 to 40% by weight, especially preferably about 15 to 30% by weight, and in particular about 20 to 25% by weight, based on the weight of the tablet core. Therefore the active ingredient proportion in the tablet core can preferably amount to about 60 to 93% by weight, especially preferably about 70 to 85% by weight, and in particular about 75 to 80% by weight.

Preferably suitable as the auxiliary material component in the tablet core are fillers and/or basic auxiliary materials. Furthermore, if desired, the tablet core can contain a low quantity of surfactant.

Preferably suitable basic auxiliary materials are such materials which give, in a concentration of 1% by weight in water at 25°C, an aqueous solution or suspension with a pH value of at least 7.5. Examples of preferably suitable basic auxiliary materials are basic alkali metal salts, basic alkaline earth metal salts and basic ammonium salts, for example in the form of the carbonates, hydrogen carbonates, phosphates, hydrogen phosphates, oxides, hydroxides, citrates, tartrates, acetates or propionates, in particular basic sodium salts, basic potassium salts and basic ammonium salts, such as sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, ammonium carbonate, trisodium citrate, disodium tartrate, dipotassium tartrate, magnesium oxide, calcium oxide, magnesium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium carbonate, calcium

- 18 -

carbonate, disodium hydrogen phosphate, dipotassium hydrogen phosphate, trisodium phosphate, tripotassium phosphate, tricalcium phosphate, sodium acetate, potassium acetate, sodium propionate etc., basic amino acids, such as lysine and arginine, and the like. In general, the water soluble, basic auxiliary materials such as sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, trisodium citrate and trisodium phosphate are preferred. Especially preferably used are sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate or a mixture of both, in particular sodium hydrogen carbonate.

The basic auxiliary materials aid the formation of a weakly basic micro milieu on the tablet surface and thereby presumably counteract a rapid precipitation of the ibuprofen in the stomach. The proportion of the basic auxiliary material in the tablet core may, if present, preferably be about 5 to 30% by weight, in particular about 6 to 25% by weight, based on the weight of the tablet core. Typically, about 8 to 20% by weight of basic auxiliary material is mostly used, in particular about 13 to 17% by weight. If the basic auxiliary material is a hydrogen carbonate, such as sodium or potassium hydrogen carbonate, the proportion may preferably amount to less than 1 molar equivalent, for example about 0.2 to 0.8 molar equivalent, in regard to the sodium ibuprofen hydrate.

As filler in the tablet core generally auxiliary materials that improve the compressibility are suitable. However preferably in general are neutral to weakly acidic fillers that improve the compressibility, preferably those that do not have a buffering effect. In the context of the present

- 19 -

invention the expression "neutral to weakly acidic filler" comprises in particular fillers that, at a concentration of 1% by weight in water at 25°C, result in an aqueous solution or suspension with a pH value between 4 and 7.5. Preferably

5 water soluble fillers are used. Examples of preferably suitable fillers are sugars such as saccharose, glucose, fructose and lactose, hexoses such as mannitol, xylitol, maltitol, sorbitol, hydrolysed or enzymatically split starch such as maltodextrin, cyclodextrins such as β - and γ -

10 cyclodextrin, non-crosslinked (water soluble) polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohols, polyethylene glycols, polypropylene glycols, alkali metal salts, alkaline earth metal salts and ammonium salts of organic or inorganic acids, in particular sodium, potassium, magnesium and calcium

15 salts such as sodium chloride, potassium chloride, magnesium chloride, sodium sulphate, potassium sulphate, magnesium sulphate, trimagnesium dicitrate, tricalcium dicitrate, calcium lactate, calcium gluconate, calcium hydrogen phosphate and the like. Especially preferred fillers are

20 hexoses such as sorbitol and mannitol, non-crosslinked polyvinylpyrrolidone, maltodextrin and sodium chloride, in particular water soluble, non-crosslinked polyvinylpyrrolidone, which is apparently also suitable to delay the precipitation of the ibuprofen in the stomach.

25 Povidones K25-K90 (BASF, Germany) such as Povidone K25 and Povidones K29-32 are, for example, suitable as water soluble, non-crosslinked polyvinylpyrrolidones.

The proportion of the filler in the tablet core can, if

30 present, preferably amount to about 1 to 25% by weight, in particular about 3 to 20% by weight and typically about 5 to 15% by weight, based on the weight of the tablet core.

The tablet formulation of this invention can contain fillers or basic auxiliary materials or both. If the tablet core contains filler as well as basic auxiliary material, the optimal quantity can occasionally be a little lower than the aforementioned quantities. Furthermore the total quantity of filler and basic auxiliary materials expediently amounts to at the most about 50% by weight, preferably at most about 40% by weight and especially preferably at most about 30% by weight, based on the weight of the tablet core.

According to a particularly preferred embodiment, the tablet formulation of this invention contains as the auxiliary material component sodium hydrogen carbonate and/or potassium hydrogen carbonate and non-crosslinked polyvinylpyrrolidone. Preferably the formulation can contain, based on the weight of the tablet core, about 5 to 15% by weight, in particular about 5 to 10% by weight, of non-crosslinked polyvinylpyrrolidone and about 7 to 20% by weight, in particular about 12 to 18% by weight of sodium hydrogen carbonate and/or potassium hydrogen carbonate. Preferably the tablet core contains no further auxiliary materials, i.e. the tablet core can preferably consist of sodium ibuprofen hydrate, non-crosslinked polyvinylpyrrolidone, and sodium hydrogen carbonate and/or potassium hydrogen carbonate.

If desired, the tablet mixture can also contain a surfactant such as sodium dodecylsulfate as auxiliary material. However, the proportion of surfactant, if present, is in general not over about 2% by weight and can typically amount to about 0.1 to 2% by weight, for example about 1% by weight, based on the weight of the tablet core. The addition of a surfactant is

- 21 -

however generally not required, which is why the tablet core of this invention can preferably be surfactant free.

Therefore the auxiliary material component can preferably consist of basic auxiliary material and/or neutral to weakly acidic filler that improves the compressibility, i.e. the tablet core preferably consists of the sodium ibuprofen hydrate and basic auxiliary material and/or neutral to weakly acidic filler that improves the compressibility.

10 If the water content of the sodium ibuprofen hydrate is under 11% by weight, i.e. in the range between 8 and 11% by weight, a comparatively high auxiliary material proportion is in general indicated, in order to counteract the reduction of the properties of the sodium ibuprofen hydrate. Therefore in 15 this case in general a proportion of auxiliary material, in particular filler and/or basic auxiliary material, of about 30 to 50% by weight, based on the weight of the tablet core, is preferred.

20 The tablets of this invention can contain the active ingredient sodium ibuprofen hydrate in conventional dosages, high doses also being possible due to the low proportion of auxiliary material. Therefore the tablets of this invention can contain for example about 128 mg to 1024 mg of sodium 25 ibuprofen hydrate (corresponding to 100 mg to 800 mg ibuprofen), in which dosages in the range of about 256 mg to 768 mg, in particular about 256 mg to 512 mg, are in general preferred.

30 The tablet formulations of this invention can preferably be coated with a sugar or film coating, in which all customary sugar and film coating materials are in principle suitable as

- 22 -

coating materials. The thickness of the coat is not critical; however in general the proportion of the coat, based on the weight of the tablet core, is only about 1 to 10% by weight, preferably about 3 to 6% by weight.

5

The tablets of this invention can be produced by compressing the sodium ibuprofen hydrate, optionally in mixture with auxiliary material, into tablet cores and, if desired, coating the tablet cores with a sugar or film coating. The tabletization can be carried out in a manner known per se with customary tablet presses. Likewise, a sugar or film coat can be applied in a manner known per se by conventional methods. Attention should however be paid during production to ensure that the water content of the sodium ibuprofen hydrate lies in the aforementioned ranges.

10
15

In general it is preferred that, prior to tabletization, sodium ibuprofen hydrate is granulated in dry form, optionally together with the auxiliary material or a part of the auxiliary material. If the sodium ibuprofen hydrate shows a bulk volume of more than 0.35 ml/g the granulation can, if desired, be dispensed with. To determine the bulk volume, a 250 ml measuring cylinder is carefully and slowly filled up, without shaking, with an exactly weighed quantity of substance. Lastly, the poured in substance is levelled off, if necessary by using a hairbrush to level off the surface of the substance in the cylinder, and the volume of the substance is read off. The bulk volume is the quotient of the read off volume and the mass of the introduced substance.

20
25
30

If auxiliary materials, in particular filler and/or basic auxiliary material are used, these can be admixed before the

granulation, or just be admixed to the final mixture directly prior to tabletization, or a part of the auxiliary materials can be employed in the granulation and the rest added to the final mixture. However, if the tablet contains filler as well as basic auxiliary material, in general it is preferred, to add the filler already in the granulation and the basic auxiliary material only in the final mixture.

The invention also concerns a method to achieve an accelerated onset of analgesic effect, comprising the production of the tablets of this invention and the administration thereof to a patient suffering from pain.

The invention is further illustrated by the following examples. In the examples, Kollidon CL (Hoescht, Germany) denotes a water insoluble, crosslinked polyvinylpyrrolidone; Povidone K25-K90 (BASF, Germany) denotes water soluble, non-crosslinked polyvinylpyrrolidones; dimethicone (Wacker, Germany) is a silicone oil; Hypromellose 2910, 6 and 15 mPas (Shin Etsu, Japan) is a water soluble hydroxypropylmethylcellulose; Magrogol 4000 and Magrogol 6000 (Hoechst, Germany) is a highly polymerised, waxy and water soluble polyethylene glycol with an average molecular weight of 4000 to 6000 respectively; and titane dioxide (Schweizerhalle, Switzerland) is a water insoluble white pigment.

Example 1

a) 256.25 kg sodium ibuprofen dihydrate were mixed homogenously in a conventional mixer with 25.0 kg Povidone K25 for 10 minutes. This mixture was compacted in a roller compactor, and the compacted material was broken over a sieve

- 24 -

with the mesh width of 1.0 mm. Portions with a granular size under 0.25 mm were once more compacted and broken.

49.75 kg sodium hydrogen carbonate, sieved through a sieve
5 with mesh width of 0.71 mm, were mixed in a conventional mixer with the compacted material for 10 minutes. The obtained final mixture was compressed on a rotary press with 16 presses at an average hourly output of 50 000 tablets. The obtained oval, biconvex tablets had a weight of 331 mg, a
10 length of 11.7 mm a width of 7.7 mm and a height of 4.6 mm.

To determine the hardness of the tablets, the necessary force to crush the tablet between the motorised jaws of a Schleuniger Hardness Tester was measured. The average
15 hardness (mean from 10 measurements) was 78 N.

The disintegration time of the tablets was measured by means of the disintegration method described in the European Pharmacopoeia, 4th edition, Chapter 2.9.1, page 191, using
20 water (pH about 7) as disintegration medium. The average disintegration time of the tablets (mean from 6 measurements) was 5.2 minutes.

b) 331 kg of the obtained tablets were loaded in a Glatt
25 Coater and sprayed with a solution of 3.5 kg Hypromellose 2910, 0.75 kg lactose monohydrate and 0.75 kg Magrogol 6000 in 10 kg water and 40 kg ethanol (96%) at a product temperature of 35°C to 42°C, and isolated. Under the same conditions, the isolated film tablet cores were sprayed with
30 a suspension of 2.8 kg Hypromellose 2910, 3.6 kg lactose monohydrate, 1.0 kg Magrogol 4000 and 2.6 kg titane dioxide in 56 kg water and 24 kg ethanol (96%). The dried film

17

- 25 -

tablets were treated with a polishing solution of 2 kg Magrogol 6000 and 17 kg water. The final weight of the film tablets was 348 mg.

5 Example 2

As described in Example 1, 331 kg of the final mixture for tabletization was produced. In an analogous manner to Example 1, this was compressed to form oblong, biconvex tablets with break score on one side, and the tablets obtained were
10 processed to film tablets as described in Example 1. The tablet cores had a weight of 662 mg, a length of 17.3 mm, a width of 8.3 mm a height of 5.0 mm and a content of sodium ibuprofen dihydrate of 513 mg (corresponding to 400 mg ibuprofen acid); the average hardness was 98 N and the
15 average disintegration time was 5.7 minutes. The final weight of the film tablets was 696 mg.

Examples 3-50

a) The tablet formulations listed in Table 1 were produced in
20 an analogous manner to Example 1a.

To produce the granulate, the sodium ibuprofen hydrate was mixed with the excipients used in dry granulation (auxiliary materials A), if any, in a conventional mixer for 10 minutes,
25 the obtained mixture or, as the case may be, the sodium ibuprofen hydrate used without auxiliary materials was compacted on a roller compactor, the compacted material was broken over a sieve with the mesh width of 1.0 mm, and portions with a granular size under 0.25 mm were once more
30 compacted and broken. In Example 41, a sodium ibuprofen hydrate with a mean particle size of 0.1-0.2 mm and a bulk volume ρ over 0.35 g/ml was used and the obtained sodium

- 26 -

ibuprofen hydrate/maltodextrin mixture was not compacted, but directly used for tableting. In the Examples 28-30, a granulate with a granular size of 0.25 - 1.25 mm (Example 28), 0-0.25 mm (Example 29) or 0-1.25 mm (Example 30) was produced and used in tabletization. The water content of the sodium ibuprofen hydrate used was determined in each case as loss on drying at drying at 105°C.

The obtained granulate (granular size in the range of 0.25 to 1.0 mm, if not otherwise indicated) was mixed in a conventional mixer with auxiliary materials (auxiliary materials B), if any, for 10 minutes. The obtained final mixture (or the granulate itself, if no auxiliary material B was used) was compressed on a rotary press with 16 presses at an average hourly output of 40 000 - 60 000 tablets. The obtained oval, biconvex tablets had a weight of 300-350 mg, a length of 11.7 mm, a width of 7.7 mm and a height of about 4.6 mm with the press machinery that was used.

The water content of the used sodium ibuprofen hydrate, the proportion of the sodium ibuprofen hydrate in the tablet formulation, as well as the used auxiliary materials A and B and their proportions in the tablet formulation are compiled in Table 1.

25

Table 1

Example	% weight of water ^{a)}	% weight of Na ibuprofen hydrate	% weight of auxillary material(s) A ^{b)}	% weight of auxillary material(s) B ^{c)}	Tablet hardness [N]	Disintegration time [min]
3	13.3%	100%	-	-	48	4.8
4	14.2%	100%	-	-	53	5.6
5	12.2%	100%	-	-	42	4.9
6	10.5%	100%	-	-	38	4.6
7	11.2%	98.5%	-	1.5% Mg stearate	32	16.5
8	13.2%	99.5%	-	0.5% Mg stearate	38	12.4
9	13.2%	89.5%	-	10.5% NaHCO ₃	58	5.8
10	13.2%	91.2%	8.9% Povidone K25	-	64	7.8
11	14.1%	91.2%	8.9% Povidone K25	-	73	8.4
12	13.2%	83.7%	16.3% Povidone K25	-	89	9.6
13	13.3%	83.4%	7.5% Povidone K25	9.1% NaHCO ₃	68	4.0
14	13.3%	83.4%	7.5% Povidone K25	9.1% KHCO ₃	64	3.8
15	13.3%	77.4%	7.5% Povidone K25	15.1% Na ₃ citrate	69	5.8
16	13.3%	77.4%	17.5% Povidone K25	5.1% Na ₃ PO ₄	72	6.2
17	13.3%	77.4%	7.5% Povidone K25	15.1% Na ₂ CO ₃	66	6.8
18	13.3%	77.4%	7.5% Povidone K25	7.5% NaHCO ₃ , 7.6% KHCO ₃	64	5.8

- 27 -

X

Example	% weight of water ^{a)}	% weight of Na ibuprofen hydrate	% weight of auxillary material(s) A ^{b)}	% weight of auxillary material(s) B ^{c)}	Tablet hardness [N]	Disintegration time [min]
19	13.3%	76.6%	7.5% Povidone K25 1.0% Na dodecylsulfate	14.9% NaHCO ₃	68	5.4
20	12.7%	77.3%	7.6% Povidone K25	15.1% NaHCO ₃	75	5.8
21	13.3%	83.7%	16.3% maltodextrin	-	62	5.4
22	13.3%	82.4%	8.0% maltodextrin	9.6% NaHCO ₃	66	5.9
23	13.3%	77.3%	7.6% maltodextrin	15.1% NaHCO ₃	78	5.4
24	13.3%	67.0%	4.0% Povidone K25	10.5% microcryst. cellulose, 15.8% NaHCO ₃ , 2.7% talc	53	8.8
25	13.3%	64.0%	4.0% Povidone K25	10.5% microcryst. cellulose, 15.8% NaHCO ₃ , 2.7% talc, 3.0% Kollidon CL	58	8.7
26	13.3%	72.0%	28.0% NaHCO ₃	-	82	6.9
27	13.3%	77.4%	7.5% Povidone K25, 15.1% NaHCO ₃	-	69	5.1
28	12.7%	82.3%	8.0% Povidone K25 ^{d)}	9.7% NaHCO ₃	67	3.2
29	12.7%	82.3%	8.0% Povidone K25 ^{e)}	9.7% NaHCO ₃	83	3.4
30	12.7%	82.3%	8.0% Povidone K25 ^{f)}	9.7% NaHCO ₃	70	4.0

Example	% weight of water ^{a)}	% weight of Na ibuprofen hydrate	% weight of auxillary material(s) A ^{b)}	% weight of auxillary material(s) B ^{c)}	Tablet hardness [N]	Disintegration time [min]
31	13.7%	89.5%	10.5% NaHCO ₃	-	61	4.7
32	12.7%	82.3%	8.0% sorbitol	9.7% NaHCO ₃	71	4.0
33	12.7%	89.5%	10.5% sorbitol	-	60	4.5
34	12.7%	76.3%	14.8% Povidone K25	8.9% NaHCO ₃	89	5.2
35	12.7%	76.3%	14.8% sorbitol	8.9% NaHCO ₃	75	2.8
36	12.7%	76.3%	14.8% sorbitol	8.9% Na ₂ CO ₃	72	2.0
37	11.2%	85.1%	8.3% sorbitol	6.6% NaHCO ₃	68	4.3
38	6.0%	85.1%	8.3% sorbitol	6.6% NaHCO ₃	50	4.7
39	6.0%	80.8%	8.5% maltodextrin	10.2% NaHCO ₃ , 0.5% Mg stearat	60	7.8
40	0.5%	75.0%	8.3% Povidone K25	16.7% NaHCO ₃	43	4.2
41	12.7%	82.4%	8.0% maltodextrin ^{g)}	9.6% NaHCO ₃	71	3.2
42	12.7%	74.7%	7.4% Povidone K25	14.9% NaHCO ₃ , 3.0% SiO ₂	89	9.5
43	12.7%	74.7%	7.4% Povidone K25	14.9% NaHCO ₃ , 3.0% talc	86	8.8
44	13.1%	75.1%	7.3% Povidone K25	8.8% NaHCO ₃ , 8.8% NaCl	72	4.4
45	13.3%	75.1%	7.3% Povidone K25	8.8% NaHCO ₃ , 8.8% mannitol	76	4.3

Example	% weight of water ^{a)}	% weight of Na ibuprofen hydrate	% weight of auxillary material(s) A ^{b)}	% weight of auxillary material(s) B ^{c)}	Tablet hardness [N]	Disintegration time [min]
46	12.7%	77.3%	7.6% Povidone K25	14.8% NaHCO ₃ , 0.3% dimethicone	64	9.2
47	12.7%	53.0%	20.0% Povidone K25, 5.0% mannitol	22.0% NaHCO ₃	115	7.2
48	12.7%	53.0%	20.0% Povidone K25, 5.0% mannitol, 22.0% NaHCO ₃	-	105	7.8
49	13.2%	70.0%	-	15.0% NaCl, 15.0% NaHCO ₃	88	6.2
50	12.9%	79.7%	3.9% Povidone K25, 3.9% maltodextrin	12.5% NaHCO ₃	65	4.2

- 30 -

- a) water content of the sodium ibuprofen hydrate, measured as loss on drying at 105°C
- b) auxillary material(s) in the granulate
- c) tabletization auxillary material(s)
- d) granular size of the granulate in the range of 0.25 to 1.25 mm
- e) granular size of the granulate in the range of 0 to 0.25 mm
- f) granular size of the granulate in the range of 0 to 1.25 mm
- g) without compaction

To determine the crushing strength of the tablets, the necessary force to crush the tablets between the motorised jaws of a Schleuniger Hardness Tester was measured. The values reported in Table 1 are in each case the mean of 10 measurements.

The disintegration time of the tablets was measured by means of the disintegration method described in the European Pharmacopoeia, 4th edition, Chapter 2.9.1, page 191, using water (pH about 7) as disintegration medium. The disintegration times listed in table 1 are in each case the mean of 6 measurements.

The formulation according to Example 40 proved to be extremely sticky on the tabletization tools and had a strong tendency to capping. A tendency to capping was also observed in the Examples 7 and 39 and furthermore sometimes also in the Examples 6, 37 and 38. In addition Examples 6, 38 and 39 gave formulations that stuck on the tabletization tools, and the formulation in Example 7 was sometimes sticky, although both effects were clearly less marked than in Example 40. The formulations according to Examples 42 and 43 were sticky (without a tendency to capping), which was also observed sometimes for those of the Examples 5, 24, 25 and 46. The formulations according to Examples 3 and 21 were only slightly sticky and showed no tendency to capping. The formulations according to Examples 9-20, 22, 23, 26-36, 41, 44, 45 and 47-50 showed good to very good tablet properties (hardness, disintegration time, friability, look of the tablet surface), in particular those of the Examples 12, 15-20, 22, 23, 29, 34, 47 and 48 resulting in practically perfect tablets. The surfaces of the tablets were perfectly

- 32 -

smooth, nearly free of pores and very well suited for the film coating.

The influence of the water content showed itself particularly in Examples 3-6, in which the pure active ingredient was compressed. Good to acceptable tablets were obtained, if the water content was at least 11% by weight. If the water content sinks under this value, the tablets increasingly stick on the press tools, and the tablets have only a low crushing strength and show a tendency to capping. The sticking on the press tools can not be avoided through the addition of the highly effective anti-sticking agent magnesium stearate; rather through this addition the hardness of the tablets is drastically reduced and the disintegration time increases significantly over 10 minutes, as illustrated in Examples 7 and 8. Also the negative influence of an insufficient water content can only be compensated for in a limited manner by the addition of fillers and basic auxiliary materials, such as illustrated in Examples 38-40.

As Examples 24 and 25 show, the results of the tablet formulations, which additionally contain microcrystalline cellulose, talc and, if applicable, the disintegrant material Kollidon CL, are worse than comparable examples without these additions. The tablet hardness is not improved through these additions, and the disintegration time is about 9 minutes.

As the remaining examples verify, tablets with sufficient mechanical strength, disintegration times less than 10 minutes, mostly between about 2 and 7 minutes, and tablet hardness, depending on the quantity of auxiliary materials employed, of between about 50 and 120 N, are obtained by use

of sufficient water content and by use of one or more fillers and/or basic auxiliary materials.

b) In an analogous manner to Example 1b, the tablets obtained in the Examples 4, 11, 13, 19-23, 30, 45, 47, 49 and 50 were provided with a film coat. The final weight of the film tablets was about 317-367 mg. Moreover, film coats were successfully produced, which contain as film formers carrageenan, polyvinyl alcohol and hydroxypropylmethylcellulose, as well as the usual plasticizers such as polyethylene glycol, triethyl citrate and triacetine.

The bioavailability of the film tablets obtained according to Examples 19 and 22 (in the following indicated as Example 19b and 22b) was tested on 15 subjects, Nurofen tablets (Boots) containing 200mg ibuprofen being used as reference formulation. The subjects each received 2 film tablets, or dragees. The results of the bioavailability studies are compiled in Table 2.

Table 2

	Example 19b	Example 22b	Nurofen
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	46.4 ± 8.8	47.6 ± 8.7	36.8 ± 9.4
$AUC_{0-\infty}$ ($\text{ng} \times \text{h/ml}$)	135.6 ± 23.5	127.5 ± 25.5	130.7 ± 26.9
t_{max} (h)	0.67 ± 0.4	0.62 ± 0.3	1.4 ± 1.1

As ibuprofen and the ibuprofen salts are absorbed in the entire intestinal tract, it is not surprising that all three preparations show almost the same bioavailability. On the

- 34 -

other hand it is obvious from the C_{max} values that the formulations of this invention produce higher maximal blood levels. Particularly noticeable is the big difference in the times observed to achieve the maximal blood level, t_{max} . The formulations of this invention are clearly superior to the reference sample. A significantly faster increase in blood level occurs and the maximum is reached around 45 minutes earlier. For a pain relieving medicine this is of great importance. With an achievement of the maximal blood level that is too late, the patient can be tempted to take a further tablet, since the pain relief begins too late.

Example 51 (Dissolution Test)

The active ingredient release from the tablets obtained in Examples 3-50 and from film tablets was tested by means of the method described in the European Pharmacopoeia, 4th edition, Chapter 2.9.3, page 194, (Paddle Equipment) in the following three media:

- 1000 ml of 0.1 M hydrochloric acid (artificial gastric juice, pH 1.2),
- 1000 ml McIlvain Buffer (pH 3.5), produced from 702 ml 0.1 M aqueous citric acid solution and 298 ml 0.2 M aqueous Na_2HPO_4 solution;
- 1000 ml USP Buffer (pH 7.2), produced from 50 ml 0.2 M aqueous KH_2PO_4 solution and 34.7 ml 0.2 M aqueous NaOH solution, and made up with water to 1000 ml

The dissolution profiles of some formulations are graphically presented in Figures 2-5 for illustration. Figure 2 shows the dissolution profile, which was measured by the paddle method in 0.1 M hydrochloric acid at 50 rpm, of the non-coated tablets (tablet c res) according to Examples 13, 14, 21, 22

and 33 (in the following and in Figure 2 referred to as Example 13a, 14a, 21a, 22a, and 33a respectively) and the film tablet according to Example 50 (in the following and in Figure 2 indicated as Example 50b). Figures 3-5 show the dissolution profiles, which were measured by the paddle method in the aforementioned media, of the film tablets according to the Examples 19, 20 and 22 (in the following and in Figures 3-5 referred to as Examples 19b, 20b and 22b respectively) and for comparison the corresponding dissolution profiles of Dolormin (Woelm Pharma, Germany), a preparation available on the market, a film tablet containing 342 mg ibuprofen lysinate, and Nurofen (Boots, Great Britain), a dragee coated with sugar, containing 200 mg ibuprofen in the form of the acid; Figure 3 shows the dissolution profiles in 0.1 M hydrochloric acid at 100 rpm, Figure 4 the dissolution profile in McIlvaine Buffer at 100 rpm and Figure 5 the dissolution profile in USP Buffer at 50 rpm.

Ibuprofen is an organic acid with a strongly pH-dependant solubility. In the pH range of 1-5 the solubility is significantly under 0.1 g/l. Only after pH 6 does it greatly increase as a consequence of salt formation and it reaches a value of about 20 g/l at pH 7. If the in vitro release is measured at pH 7.2, it is not surprising that for the Nurofen tablet, which contains the ibuprofen in the form of the acid, a rapid active ingredient release is likewise observed. Even at pH 7.2, the active ingredient release from the film tablets of this invention is however rapider than the release from the ibuprofen lysinate film tablet Dolormin, and in particular than the release from the ibuprofen film tablet Nurofen. However this difference at pH 7.2 can not to explain

- 36 -

why the maximum blood level was reached with the formulations of this invention about 45 minutes faster than that with Nurofen.

5 However, an explanation for the significantly rapider blood level increase achieved in accordance with this invention is offered by the dissolution behaviour at acidic pH values (Figures 2-4). Due to the poor solubility of the ibuprofen at pH values under 5 and the limited volume of the dissolution
10 medium, the active ingredient in these experiments was not completely dissolved. For Dolormin and Nurofen a comparatively slow, gradual dissolution was observed, such as illustrated in Figures 3 and 4. In contrast, the formulations of this invention showed an significantly improved
15 dissolution behaviour, the film tablets according to Examples 20b and 22b tending to formation of highly supersaturated solutions in particular at pH 1.2 (without the pH values of the dissolution media being changed thereby). The drop in the curves after about 10-20 minutes is a consequence of the
20 gradual crystallisation of ibuprofen, whereby the supersaturation is gradually reduced. It is assumed that the supersaturation phenomenon also plays an important role in the observed, excellent in vivo resorption and that the supersaturated solutions might have an even significantly
25 greater stability than under in vitro conditions due to the complex compositions of gastric and intestinal juices.

Patent Claims

1. Non-effervescent tablet for oral administration of sodium ibuprofen comprising a tablet core and, if desired, a sugar or film coat on the tablet core, wherein the tablet core
5 consists of 50 to 100% by weight of sodium ibuprofen hydrate and 50 to 0% by weight of auxiliary material component, based on the weight of the tablet core, and contains no lubricant and no disintegrant, the sodium ibuprofen hydrate having a water content of from 8 to 16% by weight of the hydrate.
- 10 2. Tablet as claimed in claim 1, wherein the water content of the sodium ibuprofen hydrate is 11 to 16 % by weight of the hydrate.
- 15 3. Tablet as claimed in claim 1 or 2, wherein the water content of the sodium ibuprofen hydrate is 12.5 to 15 % by weight of the hydrate.
- 20 4. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein the sodium ibuprofen hydrate is present in an amount of from 50 to 99.9% by weight, based on the weight of the tablet core.
- 25 5. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 4, wherein the sodium ibuprofen hydrate is present in an amount of at least 60% by weight, based on the weight of the tablet core.
- 30 6. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 5, wherein the sodium ibuprofen hydrate is present in an amount of from 60 to 93% by weight, based on the weight of the tablet core.

=

7. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 6, wherein the sodium ibuprofen hydrate is present in an amount of at least 70% by weight, based on the weight of the tablet core.
8. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 7, wherein the sodium ibuprofen hydrate is present in an amount of from 70 to 85% by weight, based on the weight of the tablet core.
9. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the auxiliary material component comprises one or more basic auxiliary materials.
10. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 9, wherein the auxiliary material component comprises one or more water soluble, basic auxiliary materials.
11. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 10, wherein the auxiliary material component comprises one or more basic auxiliary materials, selected from basic alkali metal salts, basic alkaline earth metal salts, basic ammonium salts and basic amino acids.
12. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 11, wherein the auxiliary material component comprises one or more basic auxiliary materials, selected from sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, trisodium citrate and trisodium phosphate.
13. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 12, wherein the auxiliary material component comprises at least one basic

auxiliary material, selected from sodium hydrogen carbonate and potassium hydrogen carbonate.

14. Tablet as claimed in any one of claims 9 to 13, wherein the proportion of the basic auxiliary material is 5 to 30% by weight, based on the weight of the tablet core.

15. Tablet as claimed in any one of claims 9 to 14, wherein the proportion of the basic auxiliary material is 6 to 25% by weight, based on the weight of the tablet core.

16. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 15, wherein the auxiliary material component comprises one or more neutral to weakly acidic fillers that improve the compressibility.

17. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 16, wherein the auxiliary material component comprises one or more water soluble, neutral to weakly acidic fillers that improve the compressibility.

18. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 17, wherein the auxiliary material component comprises one or more fillers, selected from sugars, hexoses, hydrolysed or enzymatically split starches, cyclodextrins, non-crosslinked polyvinylpyrrolidone, neutral to weakly acidic alkali metal salts, neutral to weakly acidic alkaline earth metal salts, and neutral to weakly acidic ammonium salts.

19. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 18, wherein the auxiliary material component comprises one or more

- 40 -

fillers, selected from hexoses, non-crosslinked polyvinylpyrrolidone, maltodextrin and sodium chloride.

20. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 19, wherein
5 the auxiliary material component comprises non-crosslinked polyvinylpyrrolidone as filler.
21. Tablet as claimed in any one of claims 16 to 20, wherein
10 the proportion of the filler is 1 to 25% by weight, based on the weight of the tablet core.
22. Tablet as claimed in any one of claims 16 to 21, wherein
15 the proportion of the filler is 3 to 20% by weight, based on the weight of the tablet core.
23. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 22, wherein
20 the auxiliary material component comprises one or more basic auxiliary materials and one or more neutral to weakly acidic fillers that improve the compressibility.
24. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 23, wherein
25 the auxiliary material component comprises at least one basic auxiliary material, selected from sodium hydrogen carbonate and potassium hydrogen carbonate, and non-crosslinked polyvinylpyrrolidone as filler.
25. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 24, wherein
30 the auxiliary material component comprises, based on the weight of the tablet core, 5 to 15% of basic auxiliary material, selected from sodium hydrogen carbonate and potassium hydrogen carbonate, and 7 to 20% of non-crosslinked polyvinylpyrrolidone as filler.

25

26. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 25, wherein the auxiliary material component consists of basic auxiliary material and/or neutral to weakly acidic filler that improves the compressibility.

27. Tablet as claimed in claim 1 or 2, wherein the tablet core consists of sodium ibuprofen hydrate, the sodium ibuprofen hydrate has a water content of 11 to 16% by weight, and the hardness of the tablet is at least 30 N.

28. Tablet as claimed in claim 27, wherein the sodium ibuprofen hydrate has a water content of 12.5 to 15% by weight.

29. Tablet as claimed in claim 27 or 28, wherein the hardness of the tablet is at least 40 N.

30. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 29, wherein the sodium ibuprofen hydrate is present in racemic form.

31. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 29, wherein the sodium ibuprofen hydrate is present in the form of sodium S(+)-ibuprofen hydrate.

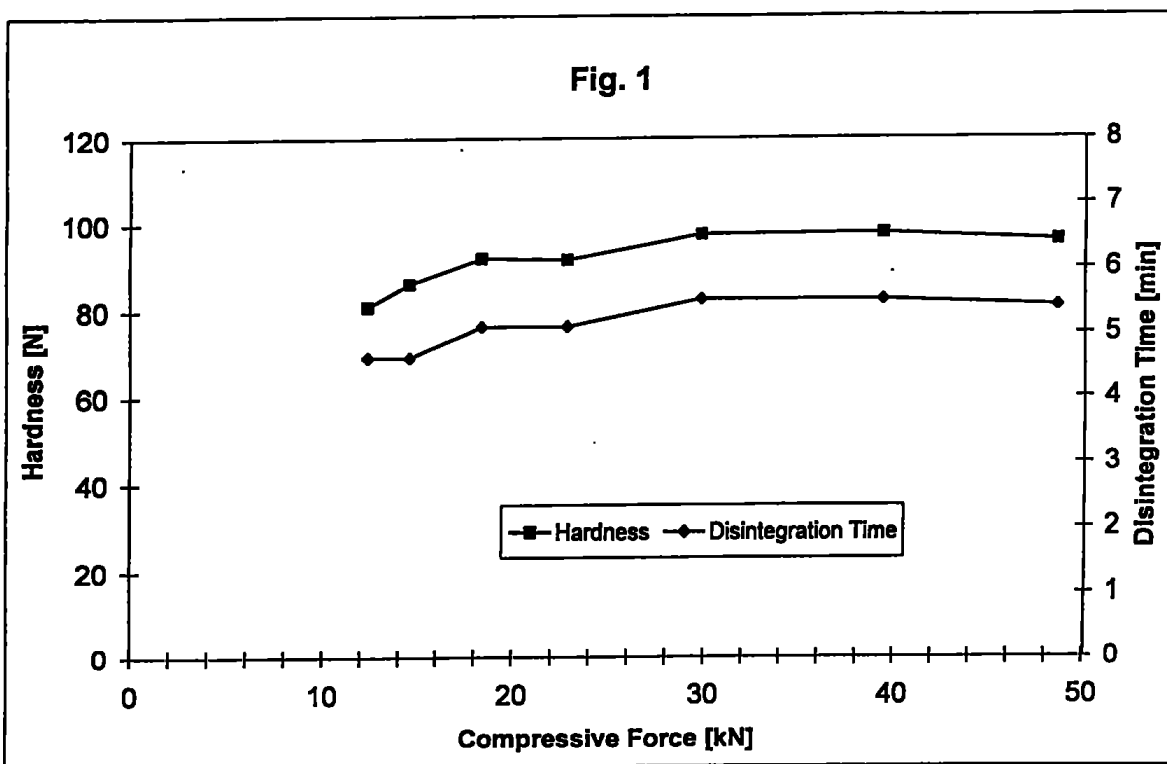
32. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 31, wherein the tablet core is coated with a sugar or film coat.

33. Tablet as claimed in any one of the claims 1 to 32, wherein the tablet core is coated with a sugar or film coat in an amount of from 1 to 10% by weight, based on the weight of the tablet core.

- 42 -

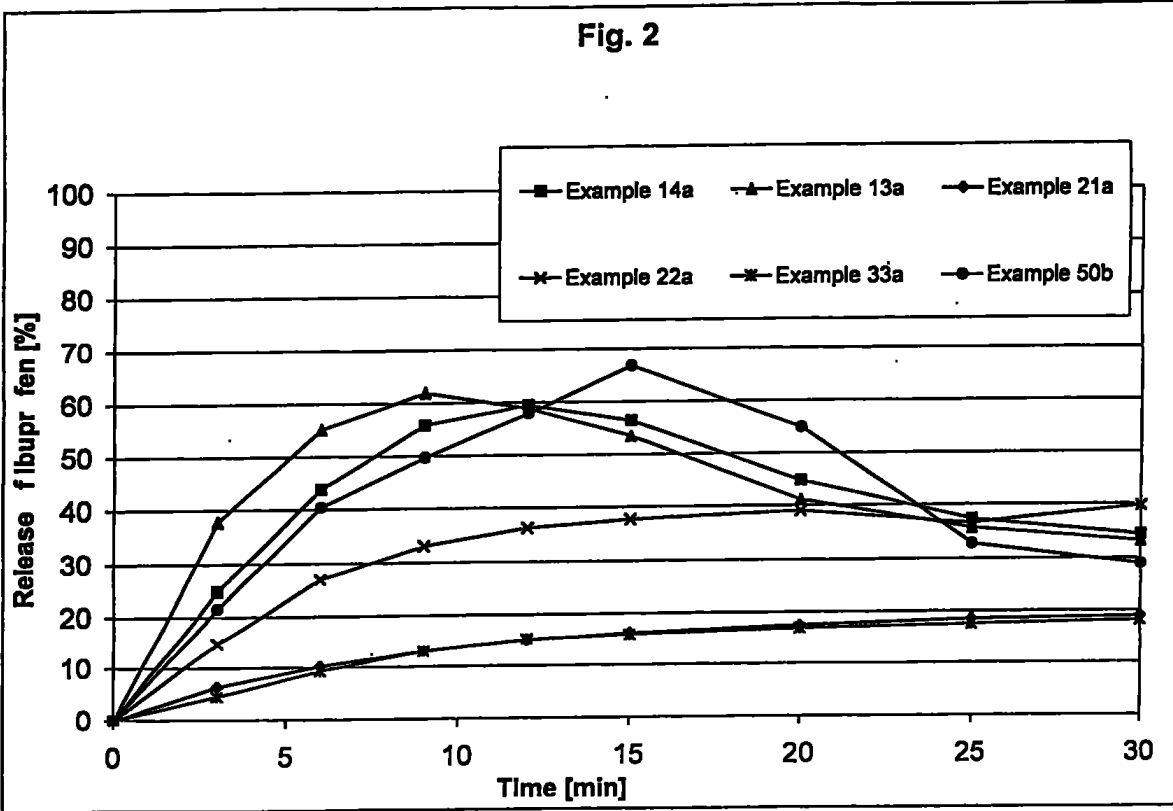
34. Process for producing a non-effervescent tablet for oral administration of sodium ibuprofen comprising a tablet core and, if desired, a sugar or film coat on the tablet core, wherein the tablet core consists of 50 to 100% by weight sodium ibuprofen hydrate and 50 to 0% by weight auxiliary material component, based on the weight of the tablet core, and contains no lubricant and no disintegrant, and wherein the sodium ibuprofen hydrate has a water content of 8 to 16% by weight of the hydrate, characterized in that the sodium ibuprofen hydrate, when applicable in mixture with auxiliary material, is compressed into the tablet cores and, if desired, the tablet cores are coated with a sugar or film coat.

15



92

[Handwritten signature]



Handwritten signature

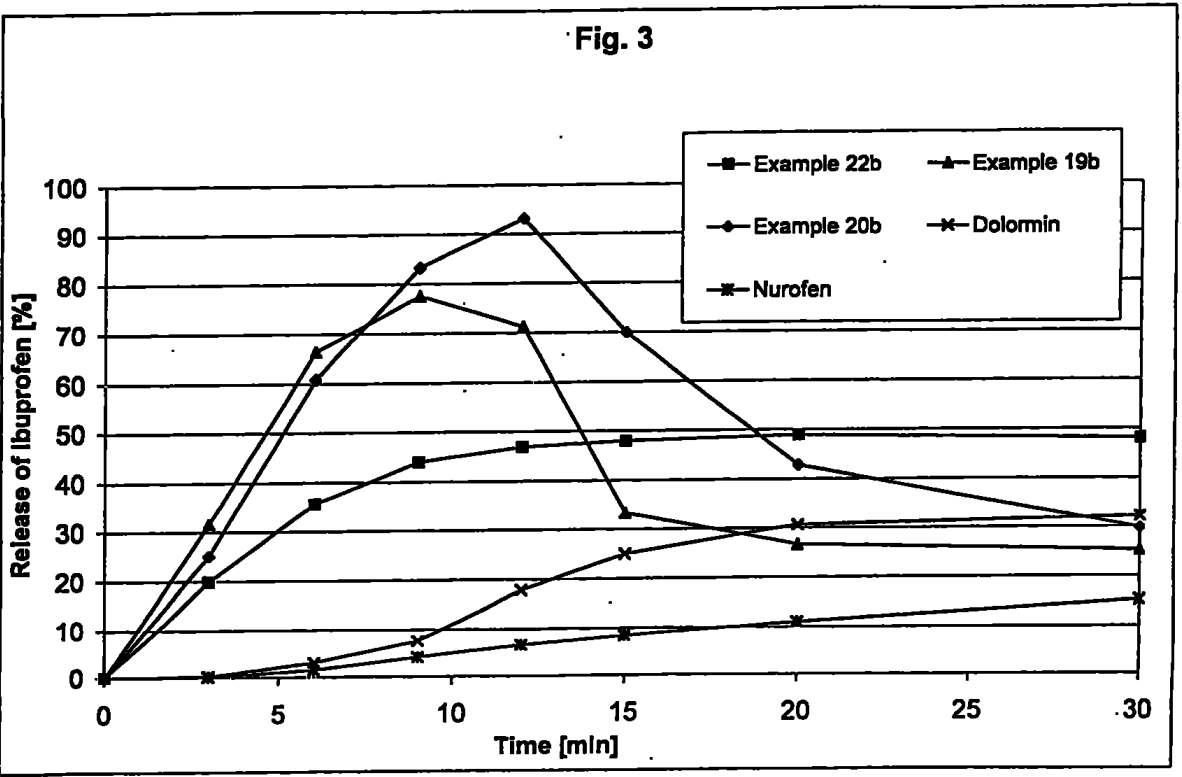
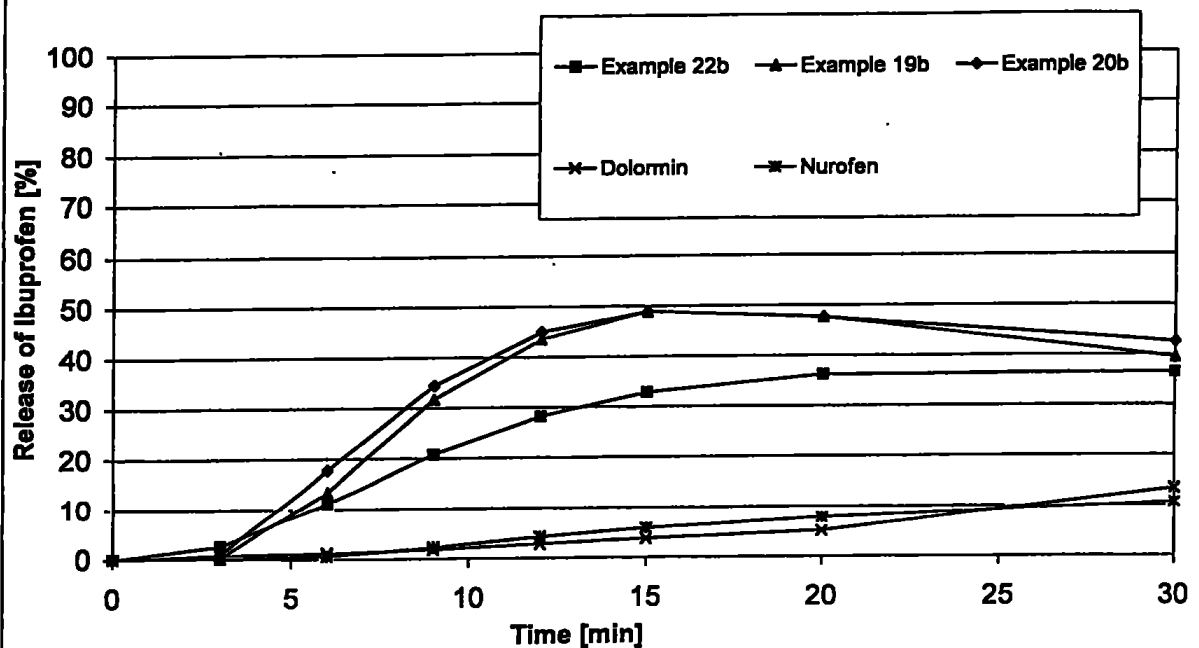


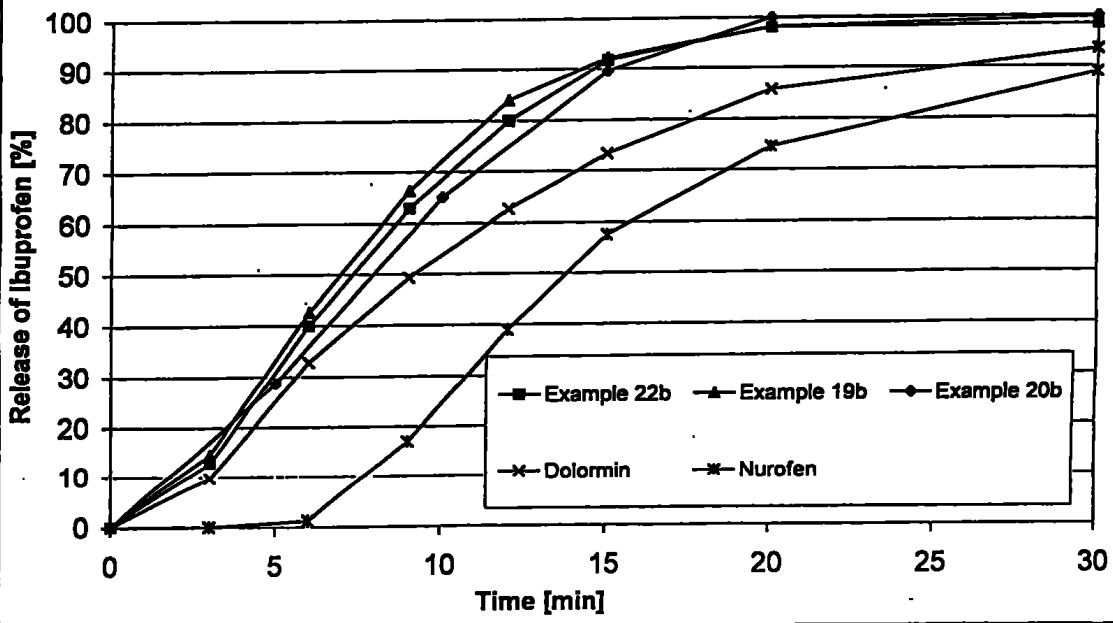
Fig. 4



8

25

Fig. 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International publication No
PCT/CH 03/00662

31

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/20

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 104 648 A (DENTON LARRY E ET AL) 14 April 1992 (1992-04-14) column 1, line 63 - column 2, line 33 column 3, line 28 - line 40 tables 1,2 claims; examples	1-34
A	EP 0 418 043 A (NICHOLAS KIWI PTY LTD) 20 March 1991 (1991-03-20) page 3, line 54 - line 57 examples	1-34
A	US 5 424 075 A (DAHER LAWRENCE J ET AL) 13 June 1995 (1995-06-13) column 1, line 1 - line 28 examples 3,4	1-34
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"Δ" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 February 2004

Date of mailing of the international search report

23/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rankin, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/CH 03/00662

32

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5104648	A	14-04-1992	US 4911921 A 27-03-1990
		AT 124257 T 15-07-1995	
		AU 629913 B2 15-10-1992	
		AU 5036990 A 24-08-1990	
		CA 2045680 A1 03-08-1990	
		DE 69020541 D1 03-08-1995	
		DE 69020541 T2 02-11-1995	
		DK 456720 T3 14-08-1995	
		EP 0456720 A1 21-11-1991	
		ES 2076358 T3 01-11-1995	
		JP 2556623 B2 20-11-1996	
		JP 4503069 T 04-06-1992	
		WO 9008542 A1 09-08-1990	
EP 0418043	A	20-03-1991	AT 117895 T 15-02-1995
		AU 638484 B2 01-07-1993	
		AU 6243190 A 21-03-1991	
		CA 2025162 A1 14-03-1991	
		DE 69016541 D1 16-03-1995	
		DE 69016541 T2 01-06-1995	
		DK 418043 T3 15-05-1995	
		EP 0418043 A1 20-03-1991	
		ES 2069019 T3 01-05-1995	
		GR 3015844 T3 31-07-1995	
		HK 83595 A 01-06-1995	
		IE 903254 A1 27-03-1991	
		NO 903950 A ,B, 14-03-1991	
		NZ 235276 A 23-12-1991	
		PT 95291 A ,B 22-05-1991	
		US 5262179 A 16-11-1993	
US 5424075	A	13-06-1995	US 5922351 A 13-07-1999
		US 5656293 A 12-08-1997	
		AU 636810 B2 06-05-1993	
		AU 1317992 A 15-10-1992	
		CA 2061520 A1 28-09-1992	
		EP 0505872 A1 30-09-1992	
		JP 5112445 A 07-05-1993	
		KR 238550 B1 01-02-2000	
WO 0006125	A	10-02-2000	IT MI981774 A1 31-01-2000
		AT 234609 T 15-04-2003	
		AU 5158699 A 21-02-2000	
		BE 1012510 A3 07-11-2000	
		CA 2338896 A1 10-02-2000	
		DE 69906084 D1 24-04-2003	
		DE 69906084 T2 11-12-2003	
		WO 0006125 A1 10-02-2000	
		EP 1100470 A1 23-05-2001	
		ES 2192854 T3 16-10-2003	
		FR 2781672 A1 04-02-2000	
		GR 99100254 A 29-02-2000	
		IE 990557 A1 05-04-2000	
		NL 1012533 C2 15-03-2000	
		NL 1012533 A1 01-02-2000	
		US 6197336 B1 06-03-2001	

33

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
29 de Abril de 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/035024 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 9/20

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/CH2003/000662

(22) Fecha de Presentación Internacional:
9 de Octubre de 2003 (09.10.2003)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
1703/02 14 de Octubre de 2002 (14.10.2002) CH

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US: ROCHE CONSUMER HEALTH AG [CH/CH]; Wurmleweg, CH-4303 Kaiseraugst (CH).

(72) Inventores: GRUBER, Peter; Bächelhurst 13b, 79249 Merzhausen (DE). REHER, Markus; Hebelweg 11, 79410 Badenweiler (DE).

(74) Agente: A. BRAUN BRAUN HERITER ESCHMANN AG; Holbeinstrasse 38 - 38, CH-4051 (CH).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con el informe de búsqueda internacional

— antes del vencimiento del límite de tiempo para corregir las reivindicaciones y a ser visto a publicar en el evento de recibir tales correcciones.

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT

(54) Título: FORMA DE ADMINISTRACION DE IBUPROFENO SODICO

57) Resumen: una tableta no efervescente de ibuprofeno que comprende un núcleo de tableta y, de ser deseado, una cubierta de azúcar o película, en donde el núcleo de tableta, basado en el peso del núcleo de tableta, consiste de 50 a 100% en peso de hidrato de ibuprofeno de sodio y de 50 a 0% en peso de material componente auxiliar y no contiene lubricante ni desintegrante, y en donde el hidrato de ibuprofeno de sodio tiene un contenido de agua de 8 a 16% en peso, preferiblemente de 11 a 16% en peso, posee suficiente dureza, es comparablemente pequeño y lleva a un incremento particularmente rápido en los niveles de la sangre y por lo tanto a un efecto analgésico acelerado. Contrario a la doctrina actual el hidrato de ibuprofeno de sodio que tiene un contenido apropiado de agua es suficientemente compresible.

34

BAYER CONSUMER CARE AG

Caso BHC 05 1 010

Forma de administración de ibuprofeno sódico

28 35

- 2 -

La presente invención se refiere a una formulación de tableta no efervescente para la administración oral de ibuprofeno sódico y a un procedimiento para la fabricación de la misma.

5 El ibuprofeno, es decir el ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico, es un medicamento conocido de propiedades analgésicas, antiflogísticas y antipiréticas, que se destina n especial al tratamiento de enfermedades inflamatorias y dolores, por ejemplo enfermedades reumáticas, cefaleas,
10 migrañas, dolores de muelas, dolores de espalda, dolores musculares, dolores postoperatorios, etcétera. La forma terapéuticamente eficaz es el S(+)-ibuprofeno, mientras que el enantiómero R(-) es prácticamente inactivo, pero en parte se transforma en el cuerpo en la forma eficaz S(+). A pesar
15 de que en los últimos años se han lanzado al mercado algunos preparados, que contienen el ibuprofeno en la forma S(+), la verdad es que el ibuprofeno sigue utilizándose mayormente en forma racémica.

Un aspecto fundamental en especial en el tratamiento
20 del dolor consiste en lograr un efecto rápido. Para conseguirlo, el ingrediente activo tiene que liberarse y resorberse con rapidez, lo cual en el caso de formas de administración sólidas presupone además que estas se descomponen rápidamente en el tracto gastrointestinal. Por
25 otro lado, las formas de administración sólidas tienen que ser lo suficientemente pequeñas para que pueden ingerirse sin problemas.

37 36

Sin embargo, en el caso del ibuprofeno se presenta una serie de problemas de formulación. Por un lado, las dosis unitarias de las formulaciones de ibuprofeno contienen por ejemplo cantidades de principio activo equivalentes a 200 mg, 5 400 mg, 600 mg u 800 mg de ibuprofeno racémico, es decir, la porción de principio activo de una tableta tiene que ser alto, para que esta pueda ser siendo fácil de tragar. Por otro lado, las formulaciones deben contener adyuvantes idóneos en una cantidad suficiente, para que las 10 formulaciones puedan prensarse fácilmente en las máquinas habituales de fabricación de tabletas, no deben pegarse a los moldes de las tabletas y deben proporcionar tabletas de disgregación rápida y dureza suficiente. La consecución de un efecto rápido viene dificultada por el hecho de que el 15 ibuprofeno es difícilmente soluble en medios ácidos, en especial en el ácido gástrico, por lo cual se demora considerablemente la disgregación y la resorción del principio activo.

Los principios activos de un intervalo de fusión bajo, 20 como el ibuprofeno, pueden provocar problemas de producción durante la fabricación de tabletas debido a los fenómenos de sinterización y de pegado sobre las dos mitades (cuño y matriz) de las prensas de las tabletas. El pegado puede subsanar añadiendo cantidades grandes de agentes antiadhe- 25 sivos. Pero, las mezclas finales resultan más propensas a la hidrofugación, ralentizándose la liberación del principio activo. Para evitar y lograr mezclas pulverulentas de buena fluidez, aptas para el prensado de tabletas, se propone en el

38 37

- 4 -

documento WO-A-93/23026 mezclar en seco 100 partes de ibuprofeno o de otros ácidos 2-arilpropiónicos con 50-500 partes de compuestos de calcio, por ejemplo el hidrogenofosfato cálcico, el carbonato cálcico o el hidróxido cálcico y
5 prensarlos junto con los adyuvantes y/o excipientes habituales para obtener las tabletas.

En cambio, en el documento EP-A1-0 478 838 para mejorar la idoneidad para el prensado se propone transformar la totalidad o una parte del ibuprofeno en la sal cálcica y
10 granular o convertir en tabletas el producto resultante, empleando para ello los adyuvantes y excipientes habituales, por ejemplo celulosa microcristalina, acelerantes de disgregación, deslizantes y lubricantes. Con arreglo al documento EP-A1-0 478 838, el principio activo, aparte de la
15 sal cálcica, puede contener también una porción de ibuprofeno o de una sal amónica, sódica o potásica del mismo; las sales amónica y alcalinas, en función de porción de las mismas que se halle presente, pueden mejorar la solubilidad pero al mismo tiempo vuelven a incrementar el carácter higroscópico y
20 la pegajosidad. Sin embargo, la sal cálcica, empleada para aumentar el intervalo de fusión y para mejorar la idoneidad para el prensado de tabletas, es difícilmente soluble, con lo cual se retarda la disgregación y la resorción.

Para evitar problemas secundarios, en el documento JP-
25 A-63 198 620 se propone utilizar el ibuprofeno junto con un antiácido (glicinato de aluminio, hidrogenocarbonato sódico, lactato de aluminio y/o un coprecipitado de hidróxido magné-

29 38

- 5 -

sico y sulfato potásico) y/o un material de revestimiento (coating) para la mucosa.

En el documento US-A-4 834 966 se describe el uso de bicarbonato sódico en una composición soluble en agua, que puede dar lugar a una bebida de sabor agradable y que contiene del 33 al 46 % en peso de ibuprofeno, del 34 al 51 % en peso de L-arginina y del 9 al 29 % en peso de bicarbonato sódico.

Por el documento US-A-5 262 179 se conocen también formulaciones de bolsita soluble en agua, no efervescente, que contienen una sal potásica, sódica, de arginina o de lisina de ibuprofeno y, para enmascarar el sabor del ibuprofeno en solución acuosa, un bicarbonato, un hidrogenofosfato o un citrato tribásico de un metal alcalino. Las formulaciones publicadas se obtienen por simple mezcla de los componentes y contienen en cada caso alrededor del 50 % en peso o más de otros auxiliares, en especial dextrosa, y solamente un 20 % en peso o menos de la sal de ibuprofeno.

En el documento EP-A1-0 607 467 se describen comprimidos de S(+)-ibuprofeno de liberación rápida, que contienen del 0,1 al 10,0 % en peso de sales inorgánicas básicas, por ejemplo carbonato sódico, hidrogenofosfato disódico o carbonato potásico, o hidróxidos alcalinos diluidos. Durante el proceso de fabricación de los comprimidos, los últimos provocan una ligera disolución del S(+)-ibuprofeno, haciéndolo ligeramente pegajoso, de modo que se puede prescindir del uso de aglutinantes adicionales. Los comprimidos pueden dotarse de los recubrimientos habituales, en especial recu-

brimientos protectores, recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o recubrimientos retard. Si se desea, los comprimidos recubiertos pueden prensarse por los métodos convencionales para obtener tabletas, que por cada 400 mg de S(+)-ibuprofeno contienen de 73 a 410 mg, con preferencia de 240 a 260 mg de auxiliar de prensado de tabletas, por ejemplo celulosa microcristalina, almidón, croscarmelosa sódica, estearato magnésico, etc. No obstante, la liberación rápida del principio activo en tampón fosfato (pH 7,2), indicada en el documento EP-A1-0 607 467, con arreglo al capítulo XXII de la farmacopea estadounidense (USP), no permite sacar ninguna conclusión acerca de la rapidez de resorción de tales formas farmacéuticas en condiciones "in-vivo", ya que la solubilidad del ibuprofeno y de sus enantiómeros depende en gran manera del pH. El ibuprofeno pasa rápidamente a la solución a pH 7,2, debido a que forma sales, sin embargo en un pH ácido resulta poco soluble. En el estómago existe un pH ácido, en el tramo superior del intestino raramente se alcanzan valores de pH de 7. Esto se traduce en que el ibuprofeno pasa paulatinamente a la solución en tramos posteriores del intestino, gracias a la formación de sales, por consiguiente no se posible una elevación rápida del nivel de principio activo en el organismo.

Por el documento WO-A-97/30699 se conoce también una tableta no efervescente que contiene un medicamento de ibuprofeno en una cantidad por lo menos del 35 % en peso, un material excipiente, que consta de un componente de relleno prensable combinado con un componente "explosivo" y además,

4/ 40

- 7 -

en un material excipiente, un carbonato o bicarbonato de metal alcalino en una cantidad suficiente, de modo que la forma de administración presenta una dureza comprendida entre 6,5 y 15 kp y un período de disgregación de menos de 10 minutos, con la condición de que el medicamento de ibuprofeno no es una sal cálcica del ibuprofeno combinada con una sal alcalina del ibuprofeno. Según la publicación del WO-A-97/30699, los carbonatos y bicarbonatos alcalinos, que normalmente no se utilizan como materiales prensables, serían idóneos para aumentar la idoneidad para el prensado de las composiciones que contienen una carga de relleno prensable combinada con un "explosivo".

El medicamento ibuprofeno en la forma de administración correspondiente al documento WO-A-97/30699 puede ser ibuprofeno, uno de sus enantiómeros o una sal o un hidrato del mismo. La forma de dosificación parece ser especialmente ventajosa para la formulación de las sales alcalinas, difícilmente prensable, y sobre todo de la sal sódica, que se ha descrito como coposa, blanda, pegajosa, muy mal prensable e incluso poco idónea para la granulación. En calidad de carga de relleno se emplea con preferencia un derivado de celulosa, en especial la celulosa microcristalina, y como "explosivo" con preferencia la croscarmelosa sódica o un glicolato de almidón-sodio. La formulación descrita puede contener otros auxiliares, por ejemplo diluyentes, lubricantes o mejoradores de la fluidez, y poseer una cubierta de azúcar o pelicular. La mayoría de ejemplos de formulación publicados contienen un 50 % en peso de ibuprofeno sódico

42/41

- 8 -

dihidratado y un 50 % en peso de auxiliares, a saber: celulosa microcristalina y eventualmente lactosa en calidad de cargas de relleno; polvinilpirrolidona, reticulada o croscarmelosa sódica en calidad de "explosivos"; estearato magnésico, ácido esteárico o aceite vegetal como lubricantes; 5 carbonato o bicarbonato alcalino y eventualmente talco o dióxido de silicio en calidad de mejoradores de la fluidez.

Los preparados de ibuprofeno que pueden adquirirse en el mercado (p.ej. el NUROFEN, Boots) contienen el principio 10 activo mayormente en forma de ácido, pero este ácido se disuelve mal en medios ácidos, por ejemplo en el estómago y en el tramo superior del intestino. Se han efectuado muchos intentos para acelerar la formación de un nivel suficiente en la sangre, con el fin de lograr un efecto rápido de alivio 15 del dolor. Estos intentos han desembocado en una serie de formulaciones de tabletas lanzadas al mercado que, en lugar del ibuprofeno difícilmente soluble en el intervalo de pH del ácido gástrico, contienen ibuprofeno lisinato (p.ej. DOLORMIN, Woelm Pharma GmbH & Co., Bad Honnef, Alemania) o 20 ibuprofeno arginato (p.ej. DOLO-SPEDIFEN 200, Inpharzam AG, Cadempino, Suiza). Pero los aminoácidos lisina y arginina son muy caros y, de este modo, encarecen las formulaciones en cuestión. El uso de estas sales implica además el empleo de cantidades de principio activo mucho mayores y, por ello, 25 aumenta también el peso por tableta, porque p.ej. la cantidad equivalente a una dosis de 200 mg de ibuprofeno se sitúa, en el caso del ibuprofeno lisinato, en 342 mg y, en el caso del ibuprofeno arginato, en 369 mg. Por ejemplo, las tabletas de

43 42

- 9 -

DOLORMIN equivalentes a una dosis de 200 mg o de 400 mg de ibuprofeno tienen un peso de 400 mg o de 800 mg por tableta; la tableta que lleva una dosis de 400 mg es una tableta oblonga de dimensiones muy considerables: 19,3 mm de longitud, 8,6 mm de anchura y 6,6 mm de altura, que muchos pacientes ya no son capaces de engullir sin problemas. La tableta de DOLO-SPEDIFEN 200, equivalente a una dosis de 200 mg de ibuprofeno, tiene un peso de 610 mg por tableta, por esta razón ya no es viable la tableta equivalente a la dosis doble. Por consiguiente, el uso del ibuprofeno lisinato o del ibuprofeno arginato es una alternativa al uso del ibuprofeno que es viable únicamente en el caso de las dosis baja, con todo resulta una alternativa cara.

Se comercializan también cápsulas de gelatina blanda (SPALT LIQUA, Whitehall-Much, Münster, Alemania) que, para facilitar la resorción rápida, contienen 200 mg de ibuprofeno disuelto con la adición de una pequeña cantidad de hidróxido potásico. Sin embargo, para fabricar las cápsulas se necesita un equipamiento especial y caro, del que solo disponen unas pocas empresas especializadas. Dado que las cápsulas no se pueden partir, la dosificación no siempre se puede adaptar a las necesidades individuales. Las cápsulas correspondientes a 400 mg de ibuprofeno no se fabrican por el momento, si existieran serían muy grandes y difíciles de tragar.

Se conocen las sales amónica y alcalinas de ibuprofeno, que son sustancias pegajosas, higroscópicas y difíciles de prensar. Sobre todo la sal sódica, por su estructura cerosa, resulta extremadamente difícil de prensar y también difícil

de granular (K.D. Rainsford, "Ibuprofen: A critical bibliographic review", editorial Taylor & Francis, 1999, ISBN-0-7484-0694-8, página 75). Esta es la razón por la que hasta ahora no se hayan comercializado tabletas que contengan
5 ibuprofeno sódico.

Es, pues, un objeto de la presente invención desarrollar una formulación de tabletas que pueda fabricarse a escala industrial, que permita una liberación y una resorción rápidas del principio activo y que pueda incorporarse a
10 tabletas de tamaño relativamente pequeño.

Este objeto se realiza con una tableta no efervescente para la administración oral del ibuprofeno sódico, que consta de un núcleo de tableta y si se desea una cubierta de azúcar o pelicular sobre dicho núcleo, en la que el núcleo tiene del
15 50 al 100 % en peso de ibuprofeno sódico hidratado y del 50 al 0 % en peso de componentes auxiliares, porcentaje referido al peso total de dicho núcleo, y no contiene lubricante ni "explosivo" alguno, teniendo el ibuprofeno sódico hidratado un contenido de agua del 8 al 16 % en peso, porcentaje
20 referido a dicho producto hidratado.

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que la idoneidad del ibuprofeno sódico para el prensado de tabletas depende en gran manera de este contenido de agua y que, en contrario de las opiniones dominantes hasta el momento, es
25 posible fabricar tabletas de dureza suficiente y tiempos de disgregación cortos, que contienen relativamente poca cantidad de adyuvantes o nada en absoluto, en el supuesto de que se emplee un ibuprofeno sódico hidratado de un contenido

en agua comprendido entre el 8 y el 16 % en peso, con preferencia entre el 11 y el 16 % en peso y de que se controle exactamente el contenido en agua. En virtud de las propiedades de compresión particularmente malas, descritas en el estado de la técnica, y de la estructura cerosa, el experto en la materia normalmente no realizaría ensayos para fabricar tabletas prácticamente libres de auxiliares, sino que añadiría cantidades relativamente grandes de cargas de relleno y "explosivos" comprimibles, con el fin de lograr propiedades aceptables de compresión y de disgregación.

Ha sido totalmente sorprendente, por tanto, que con un contenido idóneo de agua se puedan fabricar incluso tabletas de ibuprofeno sódico hidratado puro.

En las figuras se representa lo siguiente.

La figura 1 representa la dureza y el tiempo de disgregación de una tableta de la invención en función de la fuerza de prensado que se aplica para la fabricación de dicha tableta.

La figura 2 representa los perfiles de disolución de las tabletas en ácido clorhídrico 0,1 M (pH 1,2) en el método del agitador de paletas (paddle) que gira a 50 rpm.

La figura 3 representa los perfiles de disolución de las tabletas de la invención, provistas de cubierta pelicular, en ácido clorhídrico 0,1 M (pH 1,2) por el método del agitador de paletas (paddle) a 100 rpm frente a una tableta de Dolormin con cubierta pelicular y una tableta de Nurofen con cubierta pelicular.

La figura 4 representa los perfiles de disolución de las tabletas de la invención, provistas de cubierta pelicular, en un tampón McIlvain (pH 3,5) por el método del agitador de paleta (paddle) que gira a 100 rpm por comparación con una tableta de Dolormin con cubierta pelicular y con una tableta de Nurofen con cubierta pelicular.

La figura 5 representa los perfiles de disolución de tabletas de la invención, provistas de cubierta pelicular, en el tampón de la farmacopea de Estados Unidos (USP) 7,2) por el método del agitador de paletas (paddle) que gira a 50 rpm frente a una tableta de Dolormin con cubierta pelicular y una tableta de Nurofen con cubierta pelicular.

El ibuprofeno sódico puede ser fundamentalmente anhidro o bien estar presente en forma monohidratada o dihidratada o en una mezcla de estas formas. La forma anhidra y la forma monohidratada son higroscópicas y absorben agua para generar la forma dihidratada. Por ejemplo, el ibuprofeno sódico anhidro en una humedad relativa del aire del 25 % absorbe espontáneamente hasta un 13,6 % en peso de agua. Por consiguiente, si se emplea la forma monohidratada se obtendría una tableta higroscópica y se necesitaría un envase muy estanco; de lo contrario, la tableta absorbería gran cantidad de agua, se reblandecería y tendría tendencia a soltar una capa superior en forma de tapa. En el caso de las tabletas con cubierta pelicular, la dilatación de la tableta por la absorción de agua sería tan grande que reventaría dicha cubierta pelicular.

47 46

- 13 -

En cambio, la forma dihidratada prácticamente ya no es higroscópica y a temperatura ambiente con una humedad relativa del aire del 90 % absorbe menos del 0,5 % de agua. Por ejemplo, el ibuprofeno sódico hidratado que tenga un contenido de agua del 13-14 % en peso ya no absorbe más agua a pesar de que se guarde de forma abierta a 40°C y una humedad relativa del 75 % durante 6 meses. Es muy frecuente que las fabricantes de ibuprofeno sódico dihidratado lo suministren con un contenido de agua que no corresponde a la forma dihidratada, ya que esta forma durante el secado entre 40 y 50°C cede fácilmente agua de cristalización y se convierte fácilmente en la forma monohidratada. Este hecho pone de manifiesto la importancia del control exacto del contenido en agua y puede explicar igualmente la razón por la que en el estado de la técnica no se haya reconocido la dependencia que existe entre la aptitud para el prensado de tabletas y el contenido de agua.

Si el contenido de agua del ibuprofeno sódico hidratado se sitúa por debajo del 11 % en peso, será difícil fabricar tabletas de dureza suficiente y no propensas a formar tapas (inglés: capping; alemán: Deckeln)) y evitar que se peguen a los moldes de prensado. Si el contenido de agua se sitúa entre el 8 y el 11 % en peso, estos inconvenientes se pueden compensar fácilmente añadiendo adyuvantes idóneos. En cambio, si el contenido de agua del ibuprofeno sódico hidratado se sitúa en el 5 % en peso o menos, ya no se podrá fabricar la tableta con pocos auxiliares.

48 47

- 14 -

De modo sorprendente se ha encontrado además que la dureza y los periodos de disgregación de la tableta de la invención son prácticamente independientes de la presión aplicada al prensar la tableta, aunque falte un "explosivo".

5 En la figura 1 se representa gráficamente la dureza medida con una máquina Schleuniger de medición de dureza y los tiempos de disgregación en agua medidos a 37°C en función de la fuerza de prensado para una tableta de la invención, compuesta por 512,5 mg de ibuprofeno sódico hidratado
10 (contenido de agua entre el 13 y el 14 % en peso), 50 mg de polivinilpirrolidona K25 y 99,5 mg de hidrogenocarbonato sódico. Se aprecia que un aumento de la fuerza de prensado de 20 a 50 kN se traduce en un aumento insignificante de la dureza y del tiempo de disgregación. Debido a este hecho
15 sorprendente puede excluirse prácticamente el riesgo de que, aplicando una fuerza de prensado demasiado alta, se obtengan tabletas de dureza excesiva y de propiedades mermadas de disgregación y de liberación, lo cual facilita todavía más la fabricación de las tabletas de la invención.

20 Se ha encontrado además de modo sorprendente que las tabletas de la invención pueden fabricarse sin añadir un lubricante interno, como podría ser el estearato magnésico, el estearato cálcico, el ácido esteárico, los triglicéridos de ácidos grasos, etcétera. Como es sabido, a las mezclas de
25 partida para el prensado de tabletas normalmente se les añaden lubricantes, para que la masa no se pegue al molde de prensado y no sea demasiada alta la fricción en el momento de desmoldear o expulsar las tabletas. Si no se utiliza un

49 148

- 15 -

lubricante se tropieza normalmente con graves deficiencias en el prensado de tabletas, que provocan el paro de las prensas y las tabletas resultan inservibles, ya que sufren deterioros en el momento de la expulsión de la máquina. Es, por tanto, 5 totalmente sorprendente que se pueda prescindir de lubricante en la fabricación de las tabletas de la invención y que se hayan podido prensar millones de tabletas en las prensas habituales sin tener que añadir ningún lubricante interno. De hecho se ha constatado que con la adición de lubricantes 10 clásicos, como el estearato magnésico, incrementa incluso el riesgo de que la mezcla prensada se pegue a la superficie de la prensa (la superficie del cuño). Además, los lubricantes suelen ser hidrófugos y podrían empeorar la idoneidad para el prensado y la disgregación de las tabletas. Por consiguiente, 15 las formulaciones de tabletas de la invención no contienen cantidades importantes (es decir, contienen menos del 0,1 % en peso) de lubricantes en el núcleo y, con preferencia, están totalmente exentas de lubricantes internos.

Se ha puesto de manifiesto además que, a raíz de 20 prescindir de lubricantes internos, ya no es necesario añadir un "explosivo" a la mezcla que se convierte en tabletas. De este modo se reduce todavía más la porción de auxiliares, pudiendo incluso prescindirse completamente de ellos. La solubilidad en agua del ibuprofeno sódico hidratado es en 25 realidad tan grande que no se puede seguir mejorando la disgregación de la tableta con la adición de los "explosivos" habituales o de combinaciones de cargas de relleno, por ejemplo celulosa microcristalina, con "explosivos". Por lo

~~SD~~ 49

- 16 -

tanto, las formulaciones de tabletas de la invención de modo conveniente no contienen cantidades significativas (es decir, contienen menos del 0,1 % en peso) de "explosivos" o cargas de relleno de carácter explosivo, por ejemplo polivinilpirrolidona reticulada, silicatos de magnesio y aluminio, celulosa microcristalina, almidones, almidones-carboximetilcelulosa sódica, etc. y, con preferencia, están totalmente exentos de tales aditivos.

Los tiempos de disgregación de las tabletas de la invención se sitúan por lo general netamente por debajo de los 10 minutos, por ejemplo en el intervalo de 2 a 7 minutos. Por la gran solubilidad en agua del ibuprofeno sódico hidratado y por haber prescindido de lubricantes internos, las tabletas de la invención dan lugar a una liberación y resorción rápidas del principio activo y, con ello, a una elevación rápida del nivel del mismo en la sangre y de su concentración en el sitio deseado. Se ha encontrado además que las tabletas de la invención, en especial cuando contienen un componente básico, pueden dar lugar en medio ácido a soluciones claramente sobresaturadas, lo cual favorece todavía más la resorción rápida. La presente invención permite, pues, alcanzar con mayor rapidez un nivel eficaz en sangre y concentraciones en los sitios deseados que los medicamentos conocidos de ibuprofeno y, por consiguiente, un efecto analgésico inicial más rápido y además la consecución más rápida del nivel máximo en sangre y de las concentraciones en los sitios deseados. Mediante numerosos estudios "in vivo" se ha confirmado que el nivel máximo en sangre no

50
5X

se alcanza con las formulaciones convencionales de ibuprofeno hasta pasadas 1,5 horas de la administración. En cambio, con las tabletas de la invención sin "explosivo" ya se alcanza el nivel máximo en sangre al cabo de 35 minutos. Por lo tanto, las tabletas de la invención permiten un alivio especialmente rápido del dolor y reducen el riesgo de que el paciente, en vista de la lentitud con que se inicia el efecto analgésico, opte por tomar una segunda tableta.

Prescindir de lubricantes y "explosivos" y reducir o prescindir de otros adyuvantes en las formulaciones de tabletas de la presente invención permite reducir notablemente el peso y el tamaño de las tabletas. La cantidad de ibuprofeno sódico dihidratado, equivalente a 200 mg de ibuprofeno, es de 256 mg, por lo tanto la diferencia de peso con respecto al ibuprofeno insoluble no es demasiado grande, en cambio se logra una reducción sustancial de peso con respecto al ibuprofeno lisinato y al ibuprofeno arginato solubles, incluso en lo referente al principio activo. Por lo tanto, las tabletas de la invención se resorben rápidamente y tienen un tamaño relativamente pequeño.

La fabricación de las tabletas puede efectuarse por un método de por sí conocido con las prensas convencionales, la fracción de adyuvantes puede mantenerse pequeña y los costes de principio activo son menores que en el caso del lisinato y del arginato, por todo ello las tabletas de la invención pueden fabricarse con una ventaja económica especial.

El término "núcleo de tableta" denota en el marco de la presente invención una tableta sin cubierta de azúcar o pelicular.

En el marco de esta invención, el término "ibuprofeno
5 sódico hidratado" comprende tanto la sal sódica del ibuprofeno racémico, como las sales sódicas de los enantiómeros S(+)-ibuprofeno y R(-)-ibuprofeno y de las mezclas de estos enantiómeros. Se emplea con preferencia el S(+)-ibuprofeno
10 sódico hidratado y, en especial, el ibuprofeno sódico hidratado racémico. El contenido en agua de la forma hidratada se sitúa de modo conveniente entre el 8 y el 16 % en peso, con preferencia entre el 11 y el 16 % en peso, porcentaje referido al peso de la forma hidratada; es preferido en especial un contenido de agua del 12,5 al 15 %
15 en peso, en particular del 13 al 14 % en peso. Por el contenido de agua existente según la invención, la forma hidratada en la mayoría de casos está presente sobre todo o totalmente en forma dihidratada. Una pequeña cantidad de forma monohidratada apenas molesta, mientras que un aumento
20 de la cantidad de la forma monohidratada conlleva un empeoramiento creciente de la idoneidad para el prensado de tabletas, que hasta cierto punto puede compensarse con la adición de materiales auxiliares.

En el marco de la presente invención se determina en
25 cada caso el contenido en agua del ibuprofeno sódico hidratado en cada caso como pérdida por secado a 105°C, ya que el agua de cristalización se pierde por completo a esta temperatura.

23 52

La porción de ibuprofeno sódico hidratado en las formulaciones de tabletas de la invención puede situarse de modo conveniente entre el 50 y el 100 % en peso, con preferencia entre el 60 y el 100 % en peso y con preferencia especial entre el 70 y el 100 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta. En consecuencia, la porción de auxiliares dentro del núcleo de la tableta se sitúa de modo conveniente entre el 50 y el 0 % en peso, con preferencia entre el 40 y el 0 % en peso y con preferencia especial entre el 30 y el 0 % en peso.

Según una forma preferida de ejecución, el núcleo de las tabletas puede estar formado fundamentalmente por ibuprofeno sódico hidratado y estar fundamentalmente exento de adyuvantes, es decir, contener con preferencia menos del 0,1 % en peso de adyuvantes o no contener adyuvante alguno. En esta forma de ejecución, el contenido en agua del ibuprofeno sódico hidratado debería situarse con preferencia entre el 11 y el 16 % en peso, siendo preferido un contenido en agua del 12,5 al 15 % en peso y preferido en especial un contenido en agua del 13 al 14 % en peso. Por otro lado, la tableta debería tener una dureza (medida en una máquina Schleuniger de ensayo de dureza) con preferencia por lo menos de 30 N, con preferencia especial por lo menos de 40 N.

No obstante, en general se prefiere el uso en el núcleo de la tableta de una porción pequeña, por lo menos del 0,1 % en peso de adyuvantes, que está presente de modo conveniente mezclado con el ibuprofeno sódico hidratado. En el caso de núcleos de tabletas que contienen auxiliares, la cantidad de

34 53

ibuprofeno sódico hidratado pueda situarse de modo conveniente entre el 50 y el 99,9 % en peso, con preferencia entre el 60 y el 99,9 % en peso y con preferencia especial entre el 70 y el 99,9 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta. Por lo tanto, la porción de auxiliares dentro del núcleo de la tableta se sitúa de modo conveniente entre el 50 y el 0,1 % en peso, con preferencia entre el 40 y el 0,1 % en peso y con preferencia especial entre el 30 y el 0,1 % en peso.

Los auxiliares que pueden utilizarse en el núcleo de las tabletas pueden ser compuestos fundamentalmente solubles en agua o difícilmente solubles o insolubles en agua. Por ejemplo, en ocasiones se desea emplear en la mezcla para el prensado de tabletas un aglutinante insoluble, por ejemplo el dióxido de silicio. No obstante, por lo general se prefiere utilizar en el núcleo de las tabletas sobre todo o exclusivamente auxiliares solubles en agua. En el marco de la presente invención se denominan "solubles en agua" los compuestos que a 25°C se disuelven en agua en una concentración por lo menos del 1 % en peso.

La porción de auxiliares (que con preferencia pueden ser solubles en agua) puede situarse con preferencia entre el 7 y el 40 % en peso, en especial entre el 15 y el 30 % en peso y sobre todo entre el 20 y el 25 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta. Por consiguiente, la cantidad de principio activo dentro del núcleo de la tableta puede situarse con preferencia entre el 60 y el 93 %

en peso, en especial entre el 70 y el 85 % en peso y sobre todo entre el 75 y el 80 % en peso.

En calidad de componente auxiliar del núcleo de las tabletas son idóneos con preferencia las cargas de relleno y/o los auxiliares básicos. El núcleo de la tableta puede contener además, si se desea, una pequeña cantidad de tensioactivo.

Los auxiliares básicos que se emplean con preferencia son aquellos compuestos que a 25°C en una concentración del 1 % en peso en agua dan lugar a una solución o a una suspensión acuosa con un pH por lo menos de 7,5. Son ejemplos de auxiliares básicos que pueden emplearse con preferencia las sales alcalinas, las sales alcalinotérreas y las sales amónicas, por ejemplo en forma de carbonatos, hidrogenocarbonatos, fosfatos, hidrogenofosfatos, óxidos, hidróxidos, citratos, tartratos, acetatos o propionatos, en especial las sales básicas sódicas, potásicas o amónicas, por ejemplo el hidrogenocarbonato sódico, el hidrogenocarbonato potásico, el carbonato sódico, el carbonato potásico, el carbonato amónico, el citrato trisódico, el tartrato disódico, el tartrato dipotásico, el óxido de magnesio, el óxido de calcio, el hidróxido de magnesio, el hidróxido de cálcico, el carbonato magnésico, el carbonato cálcico, el hidrogenofosfato disódico, el hidrogenofosfato dipotásico, el fosfato trisódico, el fosfato tripotásico, el fosfato tricálcico, el acetato sódico, el acetato potásico, el propionato sódico, etc., los aminoácidos básicos, por ejemplo la lisina y la arginina, etc. Por lo general se prefieren los auxiliares

básicos solubles en agua, por ejemplo el hidrogenocarbonato
sódico, el hidrogenocarbonato potásico, el carbonato sódico,
el carbonato potásico, el citrato trisódico y el fosfato tri-
sódico. Pueden utilizarse con preferencia especial el hidro-
5 genocarbonato sódico, el hidrogenocarbonato potásico o una
mezcla de ambos, en especial el hidrogenocarbonato sódico.

Los auxiliares básicos favorecen la formación de una
micromedio ligeramente básico sobre la superficie de la
tableta y probablemente por esta razón contrarrestan la
10 precipitación rápida del ibuprofeno en el estómago. La
cantidad de auxiliares básicos en el núcleo de la tableta
puede situarse, si los hay, con preferencia entre el 5 y el
30 % en peso, en especial entre el 6 y el 25 % en peso,
porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta. Se
15 utilizan por lo general por ejemplo del 8 al 20 % en peso de
auxiliares básicos, en especial del 13 al 17 % en peso. Si el
auxiliar básico es un hidrogenocarbonato, por ejemplo el
hidrogenocarbonato sódico o potásico, entonces la porción del
mismo puede situarse con preferencia en menos de 1
20 equivalente molar, por ejemplo de 0,2 a 0,8 equivalentes
molares, porción referida al ibuprofeno sódico hidratado.

En calidad de cargas de relleno del núcleo de las
tabletas son idóneos en general los auxiliares que mejoran la
idoneidad para el prensado. Sin embargo, en general se
25 prefieren las cargas de relleno neutras o ligeramente ácidas,
que mejoran la aptitud para el prensado, en especial aquellas
que no tienen efecto tampón. En el marco de la presente
invención, la expresión "cargas de relleno neutras o

56

- 23 -

ligeramente ácidas" comprende sobre todo las cargas de relleno que a 25°C y en una concentración del 1 % en peso en agua dan lugar a una solución o una suspensión acuosa, con un pH comprendido entre 4 y 7,5. Se utilizan con preferencia las

5 cargas de relleno solubles en agua. Son ejemplos de cargas de relleno que pueden emplearse con preferencia los azúcares, por ejemplo la sacarosa, la glucosa, la fructosa y la lactosa, las hexosas, por ejemplo la manita, la xilita, la maltita y la sorbita, los almidones hidrolizados o descom-

10 puestos por acción enzimática, por ejemplo la maltodextrina, las ciclodextrinas, por ejemplo la β - y la γ -ciclodextrina, la polivinilpirrolidona no reticulada (soluble en agua), los polivinilalcoholes, los polietilenglicoles, los polipropilenglicoles, las sales alcalinas, alcalinotérreas y amónicas de

15 ácidos orgánicos o inorgánicos, sobre todo las sales sódicas, potásicas, magnésicas y cálcicas, tales como el cloruro sódico, el cloruro potásico, el cloruro magnésico, el sulfato sódico, el sulfato potásico, el sulfato magnésico, el dicitrato trimagnésico, el dicitrato tricálcico, el lactato

20 cálcico, el gluconato cálcico, el hidrogenofosfato cálcico, etcétera. Son cargas de relleno especialmente preferidas las hexosas, como la sorbita y la manita, la polivinilpirrolidona sin reticular, la maltodextrina y el cloruro sódico, en especial la polivinilpirrolidona no reticulada solubles en

25 agua, que además parece ser idónea para retrasar la precipitación del ibuprofeno en el estómago. En calidad de polivinilpirrolidonas no reticuladas, solubles en agua, son idóneas por ejemplo las Povidonas K25-K90 (BASF, Alemania),

38 57

- 24 -

por ejemplo la Povidona K25 y la Povidona K29-32 (nota: povidona es una abreviación de polivinilpirrolidona).

La porción de cargas de relleno en el núcleo de las tabletas pueden situarse, si las hay, con preferencia entre el 1 y el 25 % en peso, en especial entre el 3 y el 20 % en peso y sobre todo entre el 5 y el 15 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta.

La formulación de tabletas de la invención puede contener cargas de relleno o auxiliares básicos o las dos cosas. Si el núcleo de las tabletas contiene tanto cargas de relleno como auxiliares básicos, entonces las cantidades óptimas podrán situarse eventualmente por debajo de las cantidades indicadas anteriormente. Por consiguiente, la cantidad total de carga de relleno y de auxiliares básicos se sitúa de modo conveniente como máximo en un 50 % en peso, con preferencia como máximo en un 40 % en peso y con preferencia especial como máximo en un 30 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta.

Según una forma de ejecución especialmente preferida, la formulación de tabletas de la invención en calidad de componente auxiliar contiene hidrogenocarbonato sódico y/o hidrogenocarbonato potásico y polivinilpirrolidona no reticulada. La formulación puede contener con preferencia del 5 al 15 % en peso, en especial del 5 al 10 % en peso de polivinilpirrolidona no reticulada y del 7 al 20 % en peso, en especial del 12 al 18 % en peso de hidrogenatocarbonato sódico y/o hidrogenocarbonato potásico, porcentajes referidos al peso del núcleo de la tableta. Con preferencia, el núcleo

24 50

- 25 -

de la tableta no contiene otros auxiliares, es decir, el núcleo de la tableta puede constar con preferencia de ibuprofeno sódico hidratado, polivinilpirrolidona no reticulada e hidrogenocarbonato sódico y/o potásico.

5 Si se desea, la mezcla que se prensa en tabletas puede contener como auxiliar un tensioactivo, por ejemplo el dodecilsulfato sódico. La porción de tensioactivo, si lo hay, se supera por lo general el 2 % en peso y puede situarse por ejemplo entre el 0,1 y el 2 % en peso, con preferencia en
10 torno al 1 % en peso, porcentajes referidos al peso del núcleo de la tableta. Sin embargo, la adición de un tensioactivo por lo general no es necesaria, razón por la cual los núcleos de las tabletas de la invención pueden estar con preferencia exentos de tensioactivos. Por consiguiente,
15 el componente auxiliar puede constar de un auxiliar básico y/o una carga de relleno neutra o ligeramente ácida que mejore la idoneidad para el prensado, es decir, el núcleo de la tableta consta con preferencia del ibuprofeno sódico hidratado y un auxiliar básico y/o una carga de relleno
20 neutra o ligeramente ácida que mejore la aptitud para el prensado.

Si el contenido en agua del ibuprofeno sódico hidratado se sitúa por debajo del 11 % en peso, es decir en el intervalo comprendido entre el 8 y el 11 % en peso, entonces
25 es indicado por lo general una porción relativamente alta de auxiliares con el fin de contrarrestar el empeoramiento de las propiedades del ibuprofeno sódico hidratado. Por consiguiente, en este caso deberá darse preferencia en

general a una porción de auxiliares, en especial de cargas de relleno y/o auxiliares básicos, del 30 al 50 % en peso, porcentaje referido al núcleo de la tableta.

Las tabletas de la invención pueden contener el principio activo ibuprofeno sódico hidratado en las dosis habituales y dado la porción baja de auxiliares son posibles además las dosis elevadas. Las tabletas de la invención pueden contener, por tanto, por ejemplo de 128 a 1024 mg de ibuprofeno sódico hidratado (equivalentes a una cantidad de 10 100 a 800 mg de ibuprofeno), siendo preferidas en general las dosis comprendidas en el intervalo de 256 mg a 768 mg, en especial de 256 mg a 512 mg.

Las formulaciones de tabletas de la invención pueden estar recubiertas con preferencia por una cubierta de azúcar o pelicular, en calidad de materiales de recubrimiento son 15 idóneos en principio todos los materiales habituales de tipo azúcar o peliculares. El grosor de la cubierta no es crítico; no obstante, la cantidad de recubrimiento se sitúa en general solamente entre el 1 y el 10 % en peso, con preferencia entre 20 el 3 y el 6 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta.

Las tabletas de la invención pueden fabricarse prensando el ibuprofeno sódico hidratado, si es necesario mezclado con el auxiliar, para obtener núcleos de tabletas y, 25 si se desea, recubriendo los núcleos de las tabletas con una cubierta de azúcar o pelicular. El prensado de las tabletas puede realizarse por métodos ya conocidos en las prensas habituales. De igual manera puede aplicarse la eventual

cubierta de azúcar o pelicular por métodos habituales y de por sí conocidos: Sin embargo, durante la fabricación debería tenerse en cuenta que el contenido en agua del ibuprofeno sódico hidratado debe situarse dentro de los límites
5 definidos anteriormente.

En general es preferido granular el ibuprofeno sódico hidratado seco antes del prensado de las tabletas, si se desea junto con el auxiliar o una parte del auxiliar. Si el ibuprofeno sódico hidratado presenta una densidad aparente
10 superior a 0,35 ml/g, entonces si se desea se puede prescindir de la granulación. Para determinar la densidad aparente se llena lentamente y con cuidado una probeta graduada de 250 ml con una cantidad de producto pesada exactamente, sin agitar la probeta. Al final, si fuera
15 necesario, se allana el producto vertido en la probeta con un pincel de pelo en la superficie de la columna y se lee el volumen que ocupa el producto. La densidad aparente es el cociente entre el volumen leído y al peso de la sustancia introducida en la probeta.

20 Si se utilizan auxiliares, en especial cargas de relleno y/o un auxiliar básico, estos pueden mezclarse antes de la granulación o bien antes del mezclado final, inmediatamente antes del prensado de las tabletas o bien puede utilizarse una parte de auxiliares para el granulado y
25 añadirse el resto a la mezcla final. Si la tableta contiene carga de relleno y un auxiliar básico, entonces es preferido en general añadir la carga de relleno a la granulación, mientras que el auxiliar básico se añade a la mezcla final.

La invención se refiere además a un método para lograr un efecto analgésico de acción rápida, que consiste en la fabricación de las tabletas de la invención y en su administración a un paciente que sufre dolor.

5 La invención se ilustra con mayor detalle mediante los ejemplos siguientes. En los ejemplos, el Kollidon CL (Hoechst, Alemania) es una polivinilpirrolidona reticulada, insoluble en agua; las Povidonas K25-K90 (BASF, Alemania) son polivinilpirrolidonas no reticuladas, solubles en agua; la
10 Dimeticona (Wacker, Alemania) designa un aceite de silicona; la Hypromellose 2910, 6 y 15 mPas (Shin Etsu, Japón), designa una hidroxipropilmetilcelulosa soluble en agua; el Makrogol 4000 y el Makrogol 6000 (Hoechst, Alemania) designan un polietilenglicol de alto peso molecular, de consistencia
15 cerosa, soluble en agua, con peso molecular medio de 4000 y 6000, respectivamente; el dióxido de titanio (Schweizerhalle, Suiza) es un pigmento blanco insoluble en agua.

Ejemplo 1

a) En un mezclador convencional se mezclan durante 10
20 minutos de forma homogénea 256,25 kg de ibuprofeno sódico dihidratado y 25,0 kg de Povidona K25. Se compacta esta mezcla en un molino de rodillos (roller compactor) y se tritura el material compactado pasándolo a través de un tamiz de 1,0 mm de ancho de malla. Las porciones de tamaño de grano
25 inferior a 0,25 mm se vuelven a compactar y triturar pasándolo por el tamiz.

En un mezclador convencional se mezclan durante 10 minutos 49,85 kg de hidrogenocarbonato sódico, tamizado a

través de un tamiz de 0,71 mm de ancho de malla, y el material compactado. La mezcla final resultante se prensa en una prensa rotatoria (rotary press) provisto de 16 cuños con una capacidad media de producción horaria de 50.000 tabletas.

- 5 Las tabletas ovales, biconvexas, obtenidas tienen un peso de 331 mg, una longitud de 11,7 mm, una anchura de 7,7 mm y una altura de 4,6 mm.

Para determinar la dureza de las tabletas se mide la fuerza necesaria para romper la tableta entre las mordazas motorizadas de una máquina Schleuniger de ensayo de dureza. 10 La dureza media (valor promedio de 10 mediciones) es de 78 N.

El período de disgregación de las tabletas se determina por el método descrito en la Farmacopea Europea, 4ª edición, capítulo 2.9.1, página 191, empleando agua (pH 7) como medio 15 de disgregación. El período de disgregación de las tabletas (valor promedio de 6 mediciones) es de 5,2 minutos.

b) En una máquina de recubrir con cubierta lisa se cargan 331 kg de las tabletas obtenidas y se rocían por pulverización con una solución de 3,5 kg de Hypromellose 20 2910, 0,75 kg de lactosa monohidratada y 0,75 kg de Makrogol 6000 en 100 kg de agua y 40 kg de etanol (del 96 %) situándose la temperatura del producto entre 35 y 42°C y después se aíslan. En las mismas condiciones se rocían por pulverización los núcleos de las tabletas de cubierta peli- 25 cular aisladas con una suspensión de 2,8 kg de Hypromellose 2910, 3,6 kg de lactosa monohidratada, 1,0 kg de Makrogol 4000 y 2,6 kg de dióxido de titanio en 56 kg de agua y 24 kg de etanol (del 96 %). Se tratan las tabletas de cubierta

pelicular secas con una solución de pulido, compuesta por 2 kg de Makrogol 6000 y 17 kg de agua. El peso final de las tabletas con cubierta pelicular es de 348 mg.

Ejemplo 2

5 Del mismo modo descrito en el ejemplo 1 se fabrican 331 kg de la mezcla final para prensar en tabletas. Esta mezcla se prensa de modo similar al ejemplo 1 en tabletas oblongas, biconvexas, con una ranura de partición sobre una de las caras, estas tabletas se procesan para obtener tabletas de
10 cubierta pelicular del mismo modo que se describe en el ejemplo 1. Los núcleos de las tabletas tiene un peso de 662 mg, una longitud de 17,3 mm, una anchura de 8,3 mm, una altura de 5,0 mm y un contenido en ibuprofeno sódico dihidratado de 543 mg (equivalentes a 400 mg de ibuprofeno
15 ácido); la dureza media se sitúa en 98 N y el período medio de disgregación es de 5,7 minutos. El peso final de las tabletas con cubierta pelicular es de 696 mg.

Ejemplos de 3 a 50

a) De modo similar al descrito en el ejemplo 1a se fa-
20 brican las formulaciones de tabletas indicadas en la tabla 1.

Para fabricar el granulado, en un mezclador convencional se añaden al ibuprofeno sódico hidratado en 10 minutos los excipientes (auxiliares A) empleados eventualmente en la granulación seca, la mezcla resultante o el ibuprofeno sódico
25 hidratado sin auxiliares se compactan en un molino de cilindros (roller compactor), el material compactado se tritura pasándolo a través de un tamiz de 1,0 mm de ancho de malla, las porciones de un tamaño de grano inferior a 0,25 mm

se vuelven a compactar y triturar pasándolas por dicho tamiz. En el ejemplo 41 se emplea un ibuprofeno sódico hidratado de un tamaño medio de grano de 0,1-0,2 mm y una densidad aparente superior a 0,35 g/ml y no se compacta la mezcla de
5 ibuprofeno sódico hidratado/maltodextrina, sino que se emplea directamente para el prensado de tabletas. En los ejemplos de 28 a 30 se fabrica un granulado de tamaño de grano entre 0,25 y 1,25 mm (ejemplo 28), entre 0 y 0,25 mm (ejemplo 29) o entre 0 y 1,25 mm (ejemplo 30), que se emplea para prensar
10 tabletas. Se determina en cada caso el contenido en agua del ibuprofeno sódico hidratado que se emplea en forma de pérdida por secado a 105°C.

En un mezclador convencional se mezcla durante 10 minutos el granulado resultante (tamaño de grano comprendido
15 entre 0,25 y 1,0 mm, si no se indica lo contrario) y los eventuales excipientes (auxiliares B). Se prensa la mezcla final resultante (o bien el granulado solo, en el supuesto de que no se utilicen excipientes B) en una máquina de 16 cuños que tiene una capacidad de producción horaria de 40.000 a
20 60.000 tabletas. Las tabletas ovales biconvexas resultantes tienen un peso de 300 a 350 mg, una longitud de 11,7 mm, una anchura de 7,7 mm y una altura de 4,6 mm en la máquina de prensar utilizada.

En la tabla 1 se recogen el contenido en agua del
25 ibuprofeno sódico hidratado que se emplea, la porción del ibuprofeno sódico hidratado en la formulación de tableta y los excipientes A y B empleados y sus cantidades dentro de la formulación de tabletas.

Tabla 1

Ejem- plo	% en peso de agua ^{a)}	% en peso de ibupro- feno-Na-hidratado	% en peso de auxiliar(es) A ^{b)}	% en peso de auxiliar(es) B ^{c)}	Dureza de la tableta [N]	Tiempo de dis- gregación [min]
3	13,3 %	100 %	--	--	48	4,8
4	14,2 %	100 %	--	--	53	5,6
5	12,2 %	100 %	--	--	42	4,9
6	10,5 %	100 %	--	--	38	4,6
7	11,2 %	98,5 %	--	1,5 % de estearato Mg	32	16,5
8	13,2 %	99,5 %	--	0,5 % de estearato Mg	38	12,4
9	13,2 %	89,5 %	--	10,5 % de NaHCO ₃	58	5,8
10	13,2 %	91,2 %	8,9 % de Povidona K25	--	64	7,8
11	14,1 %	91,2 %	8,9 % de Povidona K25	--	73	8,4
12	13,2 %	83,7 %	16,3 % de Povidona K25	--	89	9,6
13	13,3 %	83,4 %	7,5 % de Povidona K25	9,1 % de NaHCO ₃	68	4,0
14	13,3 %	83,4 %	7,5 % de Povidona K25	9,1 % de KHCO ₃	64	3,8
15	13,3 %	77,4 %	7,5 % de Povidona K25	15,1 % de citrato Na ₃	69	5,8

32

16	13,3 %	77,4 %	7,5 % de Povidona K25	5,1 % de Na_3PO_4	72	6,2
17	13,3 %	77,4 %	7,5 % de Povidona K25	15,1 % de Na_2CO_3	66	6,8
18	13,3 %	77,4 %	7,5 % de Povidona K25	7,5 % de NaHCO_3 , 7,6 % de KHCO_3	64	5,8
19	13,3 %	76,6 %	7,5 % de Povidona K25 1,0 % de dodecilsulfato Na	14,9 % de NaHCO_3	68	5,4
20	12,7 %	77,3 %	7,6 % de Povidona K25	15,1 % de NaHCO_3	75	5,8
21	13,3 %	83,7 %	16,3 % de maltodextrina	—	62	5,4
22	13,3 %	82,4 %	8,0 % de maltodextrina	9,6 % de NaHCO_3	66	5,9
23	13,3 %	77,3 %	7,6 % de maltodextrina	15,1 % de NaHCO_3	78	5,4
24	13,3 %	67,0 %	4,0 % de Povidona K25	10,5 % de celulosa microcrist. 15,8 % de NaHCO_3 , 2,7 % de talco	53	8,8
25	13,3 %	64,0 %	4,0 % de Povidona K25	10,5 % de celulosa microcrist. 15,8 % de NaHCO_3 , 2,7 % de talco, 3,0 % de Kollidon CL	58	8,7

67

26	13,3 %	72,0 %	28,0 % de NaHCO ₃	—	82	6,9
27	13,3 %	77,4 %	7,5 % de Povidona K25, 15,1 % de NaHCO ₃	—	69	5,1
28	12,7 %	82,3 %	8,0 % de Povidona K25 ⁰	9,7 % de NaHCO ₃	67	3,2
29	12,7 %	82,3 %	8,0 % de Povidona K25 ⁰	9,7 % de NaHCO ₃	83	3,4
30	12,7 %	82,3 %	8,0 % de Povidona K25 ⁰	9,7 % de NaHCO ₃	70	4,0
31	13,7 %	89,5 %	10,5 % de NaHCO ₃	—	61	4,7
32	12,7 %	82,3 %	8,0 % de sorbita	9,7 % de NaHCO ₃	71	4,0
33	12,7 %	89,5 %	10,5 % de sorbita	—	60	4,5
34	12,7 %	76,3 %	14,8 % de Povidona K25	8,9 % de NaHCO ₃	89	5,2
35	12,7 %	76,3 %	14,8 % de sorbita	8,9 % de NaHCO ₃	75	2,8
36	12,7 %	76,3 %	14,8 % de sorbita	8,9 % de Na ₂ CO ₃	72	2,0
37	11,2 %	85,1 %	8,3 % de sorbita	6,6 % de NaHCO ₃	68	4,3
38	6,0 %	85,1 %	8,3 % de sorbita	6,6 % de NaHCO ₃	50	4,7

- 34 -

68

68

39	6,0 %	80,8 %	8,5 % de maltodextrina	10,2 % de NaHCO ₃ 0,5 % de estearato Mg	60	7,8
40	0,5 %	75,0 %	8,3 % de Povidona K25	16,7 % de NaHCO ₃	43	4,2
41	12,7 %	82,4 %	8,0 % de maltodextrina ⁸³	9,6 % de NaHCO ₃	71	3,2
42	12,7 %	74,7 %	7,4 % de Povidona K25	14,9 % de NaHCO ₃ 3,0 de SiO ₂	89	9,5
43	12,7 %	74,7 %	7,4 % de Povidona K25	14,9 % de NaHCO ₃ 3,0 de talco	86	8,8
44	13,1 %	75,1 %	7,3 % de Povidona K25	8,8 % de NaHCO ₃ 8,8 de NaCl	72	4,4
45	13,3 %	75,1 %	7,3 % de Povidona K25	8,8 % de NaHCO ₃ 8,8 % de manita	76	4,3
46	12,7 %	77,3 %	7,6 % de Povidona K25	14,8 % de NaHCO ₃ 0,3 % de dimeticona	64	9,2
47	12,7 %	53,0 %	20,0 % de Povidona K25, 5,0 % de manita	22,0 % de NaHCO ₃	115	7,2

35

21

48	12,7 %	53,0 %	20,0 % de Povidona K25, 5,0 % de manita, 22,0 % de NaHCO ₃	—	105	7,8
49	13,2 %	70,0 %	—	15,0 % de NaCl, 15,0 % de NaHCO ₃	88	6,2
50	12,9 %	79,7 %	3,9 % de Povidona K25, 3,9 % de maltodextrina	12,5 % de NaHCO ₃	65	4,2

a) contenido en agua del ibuprofeno sódico hidratado, medida en forma de pérdida por secado a 105°C

b) auxiliar(es) del granulado

c) auxiliar(es) de prensado de tabletas

5 d) tamaño de grano del granulado entre 0,25 y 1,25 mm

e) tamaño de grano del granulado entre 0 y 0,25 mm

f) tamaño de grano del granulado entre 0 y 1,25 mm

g) sin compactar

[Handwritten signature]

Para determinar la dureza (crushing strength) de las tabletas se mide la fuerza necesaria para romper la tableta entre las mordazas motorizadas de una máquina Schleuniger de ensayos de dureza. Los valores recogidos en la tabla 1 son en
5 cada caso valores promedio de 10 mediciones.

El periodo de disgregación de las tabletas se determina por el método descrito en la Farmacopea Europea, 4ª edición, capítulo 2.9.1, página 191, empleando agua (pH 7) como medio de disgregación. En la tabla 1 se recogen los periodos de
10 disgregación de las tabletas, promedios de 6 mediciones.

La formulación del ejemplo 40 se muestra muy pegajosa con los moldes de prensado, con fuerte tendencia a la formación de una tapa (capping). Esta tendencia a la formación de una tapa se observa también en los ejemplos 7 y 39 y, en
15 parte también en los ejemplos 6, 37 y 38, hay que señalar que las formulaciones de los ejemplos 6, 38 y 39 se pegan a los moldes de prensado y la formulación 7 es parcialmente pegajosa; ambos efectos son mucho menos acusados que en el ejemplo 40. Las formulaciones de los ejemplos 42 y del 43 son pe-
20 gajosas (sin formar una tapa), lo cual se observa también en las formulaciones de los ejemplos 5, 24, 25 y 46. Las formulaciones de los ejemplos 3 y 21 son muy poco pegajosas y no tienden a formar una tapa. Las formulaciones de los ejemplos 9-20, 22, 23, 26-36, 41, 44, 45 y 47-50 presentan una ido-
25 neidad entre buena y muy buena para el prensado de tabletas (dureza, periodo de disgregación, friabilidad, aspecto de la superficie de la tableta), lográndose tabletas prácticamente perfectas con las formulaciones de los ejemplos 12, 15-20,

22, 23, 29, 34, 47 y 48. Las tabletas presentan una lisa intachable, casi sin poros y son perfectamente aptas para recibir una cubierta pelicular.

La influencia del contenido de agua se pone de manifiesto en especial en los ejemplos 3-6, en los que se prensa el principio activo puro. Se obtienen tabletas entre buenas y aceptables cuando el contenido de agua se sitúa por lo menos en el 11 % en peso. Si el contenido de agua se sitúa por debajo de este valor, las tabletas se pegan cada vez más a los moldes de prensado, alcanzan valores bajos de resistencia a la rotura (dureza) y tienden a formar una tapa. El pegado sobre los moldes de prensado puede evitarse en modo alguno con la adición de un antiadhesivo tan eficaz como el estearato de magnesio; al contrario, este aditivo reduce drásticamente la dureza de las tabletas y aumenta claramente por encima de los 10 minutos el período de disgregación de las mismas, como se ilustra en los ejemplos 7 y 8. Con la adición de cargas de relleno y auxiliares básicos solo puede compensarse en parte el efecto negativo de un contenido insuficiente de agua, como se ilustra en los ejemplos de 38 a 40.

Tal como se pone de manifiesto en los ejemplos 24 y 25, los resultados de las formulaciones de tabletas, que contienen además celulosa microcristalina, talco y eventualmente el "explosivo" Kollidon CL, son peores que los ejemplos similares que no contienen estos aditivos. Las durezas de las tabletas no mejoran con estos aditivos y los períodos de disgregación se sitúan en torno a 9 minutos.

Tal como demuestran los ejemplos restantes, cuando el

contenido de agua es suficiente y se emplean una o varias cargas de relleno y/o auxiliares básicos, se logran tabletas de resistencia mecánica suficiente, períodos de disgregación inferiores a 10 minutos, por lo general entre 2 y 7 minutos y durezas de tableta que, en función de la cantidad de auxiliares empleada, se sitúa entre 50 y 120 N.

b) De modo similar al ejemplo 1b se dotan de una cubierta pelicular las tabletas obtenidas de los ejemplos 4, 11, 13, 19-23, 30, 45, 47, 49 y 50. El peso final de las tabletas con cubierta pelicular se sitúa entre 317 y 367 mg. Se pueden realizar también con éxito cubiertas peliculares que, como agente filmógeno, contienen musgo perlado (carrageen), alcohol polivinílico e hidroxipropilmetilcelulosa además de los plastificantes habituales, como son los polietilenglicoles, citrato de trietilo y triacetina.

La biodisponibilidad de las tabletas con cubierta pelicular obtenidas en los ejemplos 19 y 22 (que en lo sucesivo se denominan ejemplos 19b y 22b) se estudia en 15 personas experimentales, empleando como formulación de referencia las tabletas de Nurofen (Boots) que contienen 200 mg de ibuprofeno. Las personas sometidas al ensayo reciben en cada caso 2 tabletas con cubierta pelicular o grageas. Los resultados del estudio de biodisponibilidad se recogen en la tabla 2.

Tabla 2

	Ejemplo 19b	Ejemplo 22b	Nurofen
$C_{\text{máx}}$ (µg/ml)	46,4 ± 8,8	47,6 ± 8,7	36,8 ± 9,4
$AUC_{0-\infty}$ (ng x h/ml)	135,6 ± 23,5	127,5 ± 25,5	130,7 ± 26,9
$t_{\text{máx}}$ (h)	0,67 ± 0,4	0,62 ± 0,3	1,4 ± 1,1

El ibuprofeno o sus sales se resorben en todo el tracto intestinal, por ello no es sorprendente que los tres preparados presenten casi los mismos valores de biodisponibilidad. Pero en los valores de $C_{\max}$ se observa que las formulaciones de la invención dan lugar a niveles más elevados en sangre. Resulta especialmente llamativa la gran diferencia en los periodos $t_{\max}$ observados hasta la consecución del nivel máximo en sangre. Las formulaciones de la invención son netamente superiores al modelo de referencia. Se logra un aumento mucho más rápido del nivel en sangre, alcanzándose el máximo unos 45 minutos antes. Este hecho es muy importante para un analgésico. La consecuencia demasiado tardía del nivel máximo en sangre puede inducir a los pacientes a tomar una segunda tableta, ya que el alivio de los dolores llega demasiado tarde.

Ejemplo 51

Ensayo de disolución

La liberación del principio activo de las tabletas obtenidas en los ejemplos de 3 a 50 y de las tabletas con cubierta pelicular se analiza con arreglo al método (del agitador de paletas) descrito en la Farmacopea Europea, 4ª edición, capítulo 2.9.3, página 194, empleando los tres medios siguientes:

- 1000 ml de ácido clorhídrico 0,1 M (jugo gástrico artificial, pH 1,2);
- 1000 ml de tampón McIlvain (pH 3,5), preparado con 702 ml de una solución acuosa 0,1 M de ácido cítrico y 298 ml de una solución acuosa 0,2 M de Na_2HPO_4 ;

- 1000 ml de tampón de la farmacopea estadounidense (USP) (pH 7,2), preparado con 50 ml de una solución acuosa 0,2 M de KH_2PO_4 y 34,7 ml de una solución acuosa 0,2 M de NaOH, enrasando con agua a 1000 ml.

5 Los perfiles de disolución de algunas formulaciones se representan gráficamente a título ilustrativo en las figuras 2-5. En la figura 2 se representan los perfiles de disolución en ácido clorhídrico 0,1 M medidos por el método del agitador de paletas (paddle) que gira a 50 rpm de tabletas no
10 recubiertas (núcleos de tabletas) de los ejemplos 13, 14, 21, 22 y 33 (en lo sucesivo y en la figura 2 se denominarán ejemplos 13a, 14a, 21a, 22a y 33a, respectivamente) y de las tabletas con cubierta pelicular del ejemplo -50 (en lo sucesivo y en la figura 2 se denominará ejemplo 50a). En las
15 figuras 3-5 se muestran los perfiles de disolución en los medios anteriores obtenido por el método del agitador de paletas de las tabletas con cubierta pelicular de los ejemplos 19, 20 y 22 (en lo sucesivo y en las figuras 3-5 se denominarán ejemplos 19b, 20b y 22b) y para comparación los
20 correspondientes perfiles de disolución de los preparados comerciales de Dolormin (Woelm Pharma, Alemania), de una tableta con cubierta pelicular que contiene 342 mg de ibuprofeno lisinato y de Nurofen (Boots, Gran Bretaña), de una gragea con cubierta de azúcar que contiene 200 mg de
25 ibuprofeno en forma de ácido; en la figura 3 se presentan los perfiles de disolución en ácido clorhídrico 0,1 M a 100 rpm; en la figura 4 se presentan los perfiles de disolución en tampón McIlvain a 100 rpm; y en la figura 5 se presentan los

perfiles de disolución en el tampón de la farmacopea USP a 50 rpm.

El ibuprofeno es un ácido orgánico, cuya solubilidad depende en gran manera del pH. En el intervalo de pH de 1 a 5, la solubilidad se sitúa netamente por debajo de 0,1 g/l. A partir de pH 6, la solubilidad aumenta notablemente por la formación de sales y a pH 7 alcanza un valor de 20 g/l. Por consiguiente, no es sorprendente que, si se mide la liberación "in vitro" a pH 7,2, se observe también una liberación rápida del principio activo en el caso de la tableta de Nurofen, que contiene el ibuprofeno en forma de ácido; sin embargo, incluso a pH 7,2 la liberación del principio activo por parte de las tabletas de la invención es más rápida que en el caso de las tabletas de ibuprofeno con cubierta pelicular Dolormin y, en especial, que en el caso de la tableta de ibuprofeno con cubierta pelicular Nurofen. No obstante, esta diferencia a pH 7,2 no es suficiente para explicar por qué el nivel máximo en sangre se alcanza con las formulaciones de la invención 45 minutos antes que con el Nurofen.

La explicación del aumento mucho más rápido del nivel en sangre que puede alcanzarse según la invención puede hallarse en el comportamiento de disolución a valores ácidos del pH (figuras 2-4). Dada la escasa solubilidad del ibuprofeno cuando el pH es inferior a 5 y del volumen limitado de medio de disolución, el principio activo no se disuelve por completo en estos ensayos. En el caso del Dolormin y del Nurofen se observa una disolución paulatina y

77 76

- 43 -

relativamente lenta, como se desprende de las figuras 3 y 4. En cambio, las formulaciones de la invención presentan un comportamiento de disolución mucho mejor, además sobre todo las tabletas de los ejemplos 20b y 22b dan lugar a soluciones muy sobresaturadas a pH 1,2 (sin alterar los valores de pH de los medios de disolución). El declive de las curvas, que se inicia al cabo de 10-20 minutos, es una consecuencia de la cristalización paulatina del ibuprofeno, con lo cual la sobresaturación disminuye gradualmente. Se supone que los fenómenos de sobresaturación desempeñan un papel importante, incluso en el caso de la excelente resorción "in vivo" observada y que, por la composición compleja de los jugos gástricos e intestinales, las sobresaturaciones pueden estabilizarse incluso de forma claramente mejor que en condiciones "in vitro".

Reivindicaciones

1. Tableta no efervescente para administración oral de ibuprofeno sódico, que consta de un núcleo y eventualmente una cubierta de azúcar o pelicular sobre dicho núcleo; el
5 núcleo de la tableta contiene del 50 al 100 % en peso de ibuprofeno sódico hidratado y del 50 al 0 % en peso del componente auxiliar, porcentajes referidos al peso del núcleo, y no contiene lubricante ni "explosivo" alguno; el
10 al 16 % en peso, porcentaje referido al ibuprofeno sódico hidratado.

2. Tableta según la reivindicación 1, en la que el contenido en agua del ibuprofeno sódico hidratado se sitúa entre el 11 y el 16 % en peso, porcentaje referido al
15 ibuprofeno sódico hidratado.

3. Tableta según la reivindicación 1 ó 2, en la que el contenido en agua del ibuprofeno sódico hidratado se sitúa entre el 12,5 y el 15 % en peso, porcentaje referido al ibuprofeno sódico hidratado.

20 4. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que el ibuprofeno sódico hidratado está presente en una cantidad del 50 al 99,9 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta.

25 5. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que el ibuprofeno sódico hidratado está presente por lo menos en una cantidad del 60 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta.

74 78

- 45 -

6. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 5, en la que el ibuprofeno sódico hidratado está presente en una cantidad comprendida entre el 60 y el 93 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta.

5 7. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 6, en la que el ibuprofeno sódico hidratado está presente por lo menos en una cantidad del 70 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta.

10 8. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que el ibuprofeno sódico hidratado está presente en una cantidad comprendida entre el 70 y el 85 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta.

15 9. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 8, en las que el componente auxiliar comprende uno o varios auxiliares básicos.

10. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 9, en la que el componente auxiliar comprende uno o varios auxiliares básicos, solubles en agua.

20 11. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 10, en la que el componente auxiliar comprende uno o varios auxiliares básicos, elegidos entre sales básicas, alcalinas, alcalinotérreas o amónicas, y aminoácidos básicos.

25 12. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 11, en la que el componente auxiliar comprende uno o varios auxiliares básicos, elegidos entre hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, citrato trisódico y fosfato trisódico.

79

13. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 12, en la que el componente auxiliar comprende por lo menos un auxiliar básico, elegido entre hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico.

5 14. Tableta según una de las reivindicaciones de 9 a 13, en la que la cantidad de auxiliar básico se sitúa entre el 5 y el 30 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta.

10 15. Tableta según una de las reivindicaciones de 9 a 14, en la que la cantidad de auxiliar básico se sitúa entre el 6 y el 25 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta.

15 16. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 15, en la que el componente auxiliar comprende una o varias cargas de relleno neutras o ligeramente ácidas, que mejoran la aptitud para el prensado.

20 17. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 16, en la que el componente auxiliar comprende una o varias cargas de relleno neutras o ligeramente ácidas, solubles en agua, que mejoran la aptitud para el prensado.

25 18. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 17, en la que el componente auxiliar comprende una o varias cargas de relleno elegidas entre azúcares, hexosas, almidones hidrolizados o descompuestos por vía enzimática, ciclodextrinas, polivinilpirrolidona no reticulada y sales neutras o ligeramente ácidas, alcalinas, alcalinotérreas o amónicas.

19. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 18, en la que el componente auxiliar comprende una o varias

cargas de relleno elegidas entre hexosas, polivinilpirrolidona no reticulada, maltodextrina y cloruro sódico.

20. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 19, en la que el componente auxiliar comprende como carga de relleno la polivinilpirrolidona no reticulada.

21. Tableta según una de las reivindicaciones de 16 a 20, en la que la cantidad de carga de relleno se sitúa entre el 1 y el 25 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta.

10 22. Tableta según una de las reivindicaciones de 16 a 21, en la que la cantidad de carga de relleno se sitúa entre el 3 y el 20 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta.

15 23. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 22, en la que el componente auxiliar comprende uno o varios auxiliares básicos y una o varias cargas de relleno neutras o ligeramente ácidas, que mejoran la idoneidad para el prensado.

20 24. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 23, en la que el componente auxiliar comprende por lo menos un auxiliar básico, elegido entre hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico y, como carga de relleno, la polivinilpirrolidona no reticulada.

25 25. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 24, en la que el componente auxiliar contiene del 5 al 15 % en peso de auxiliar básico, elegido entre hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico, y, como carga de relleno, del 7 al 20 % en peso de polivinilpirrolidona no

63/81

reticulada, porcentajes referidos al peso del núcleo de la tableta.

26. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 25, en la que el componente auxiliar consta de un auxiliar básico y/o de una carga de relleno neutra o ligeramente ácida, que mejora la idoneidad para el prensado.

27. Tableta según la reivindicación 1 ó 2, en la que el núcleo de la tableta está formado por ibuprofeno sódico hidratado, el ibuprofeno sódico hidratado tiene un contenido de agua del 11 al 16 % en peso y la dureza de la tableta es por lo menos de 30 N.

28. Tableta según la reivindicación 27, en la que el ibuprofeno sódico hidratado tiene un contenido de agua del 12,5 al 15 % en peso.

29. Tableta según la reivindicación 27 ó 28, en la que la dureza de la tableta se sitúa por lo menos en 40 N.

30. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 29, en la que el ibuprofeno sódico hidratado está presente en forma racémica.

31. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 29, en la que el ibuprofeno sódico hidratado está presente en forma de S(+)-ibuprofeno sódico hidratado.

32. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 31, en la que el núcleo de la tableta puede dotarse de una cubierta de azúcar o pelicular.

33. Tableta según una de las reivindicaciones de 1 a 32, en la que el núcleo tiene una cubierta de azúcar o

82

pelicular en una cantidad del 1 al 10 % en peso, porcentaje referido al peso del núcleo de la tableta.

34. Procedimiento para la fabricación de una tableta no efervescente destinada a la administración oral de ibuprofeno
5 sódico, que consta de un núcleo y, si se desea, de una cubierta de azúcar o pelicular sobre dicho núcleo, en el que el núcleo de la tableta contiene del 50 al 100 % en peso de ibuprofeno sódico hidratado y del 50 al 0 % en peso de componente auxiliar, porcentajes referidos al peso del
10 núcleo, y no contiene lubricante ni "explosivo" alguno, y en el que el ibuprofeno sódico hidratado lleva un contenido en agua del 8 al 16 % en peso, porcentaje referido al ibuprofeno sódico hidratado, caracterizado porque se prensa el ibuprofeno sódico hidratado, eventualmente mezclado con el
15 auxiliar, para obtener núcleos de tabletas y, si se desea, se dotan los núcleos de tableta de una cubierta de azúcar o pelicular.

Resumen

Una tableta no efervescente de ibuprofeno, que consta de un núcleo y, si se desea, de una cubierta de azúcar o pelicular, en la que el núcleo de la tableta contiene del 50 al 100 % en peso de ibuprofeno sódico hidratado y del 50 al 0 % en peso de componente auxiliar, porcentajes referidos al peso del núcleo, y no contiene lubricante ni "explosivo" alguno, y en la que el ibuprofeno sódico hidratado lleva un contenido en agua del 8 al 16 % en peso, con preferencia del 11 al 16 % en peso, dicha tableta posee una dureza suficiente, es relativamente pequeña y conduce a un aumento especialmente rápido del nivel en sangre y, por tanto, a un efecto analgésico de iniciación acelerada. En contra de la opinión dominante en la técnica anterior, el ibuprofeno sódico hidratado que tenga un contenido en agua idóneo es apropiado en grado suficiente para el prensado.

(figura 3)

84

1/5

85

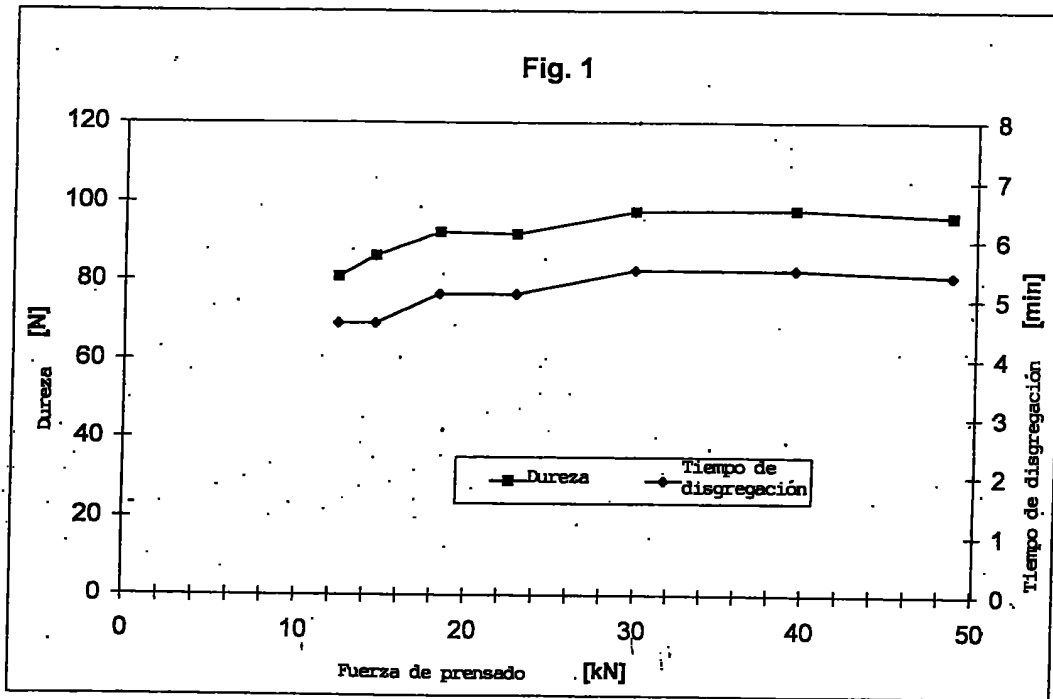
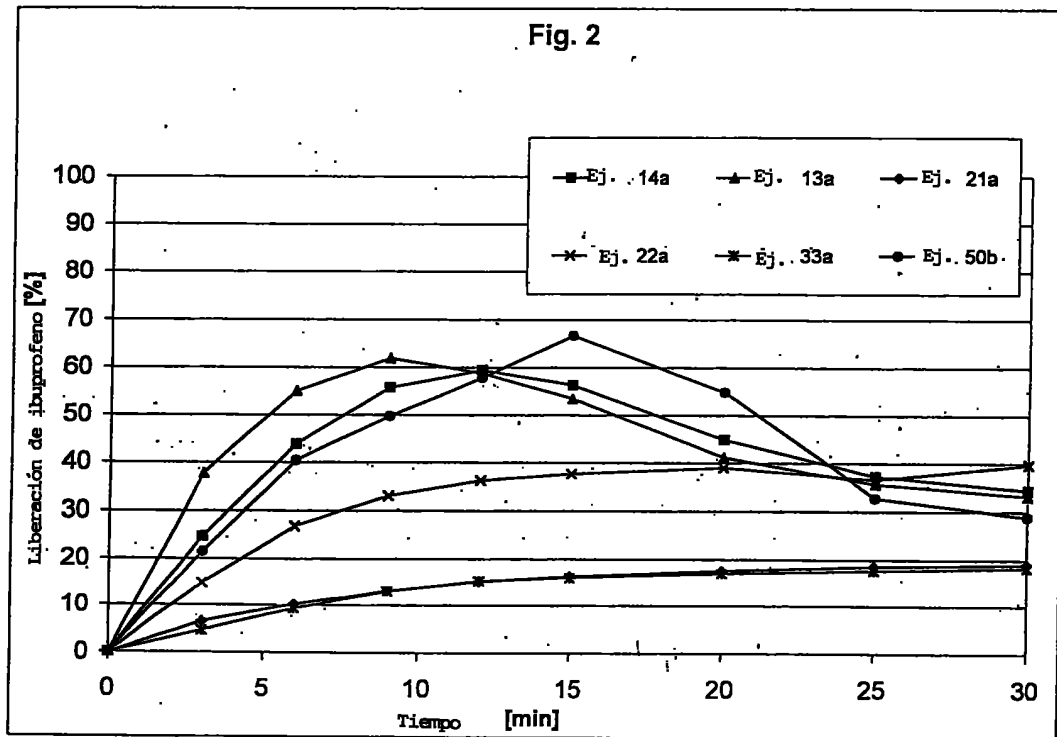


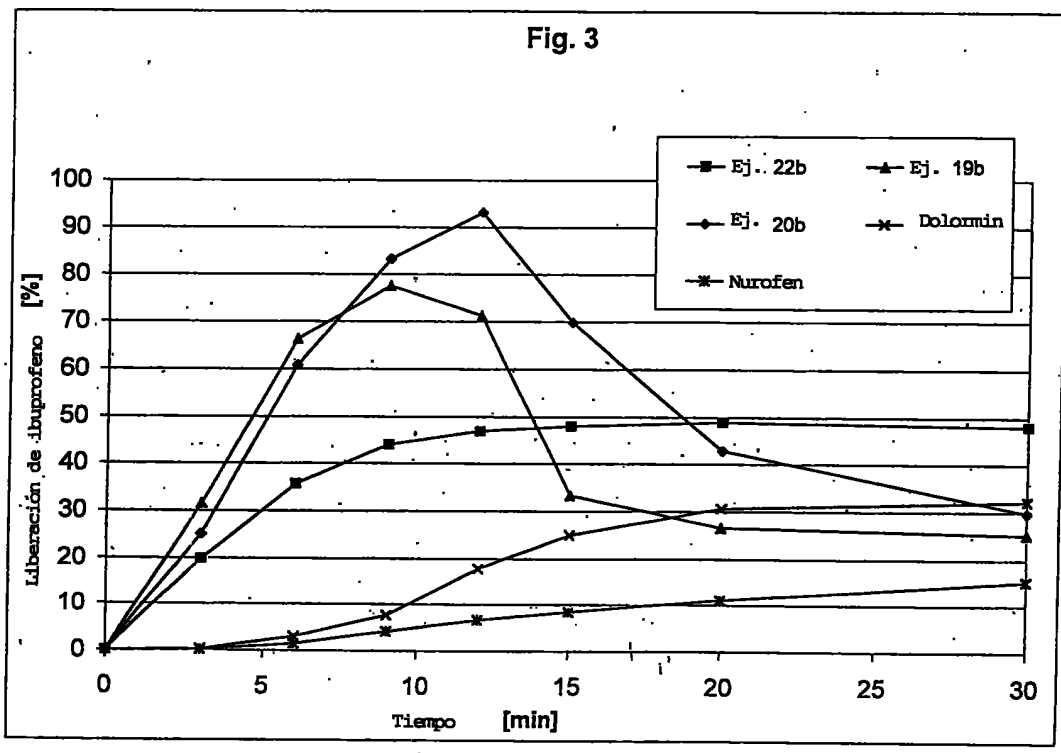
Fig. 2



A

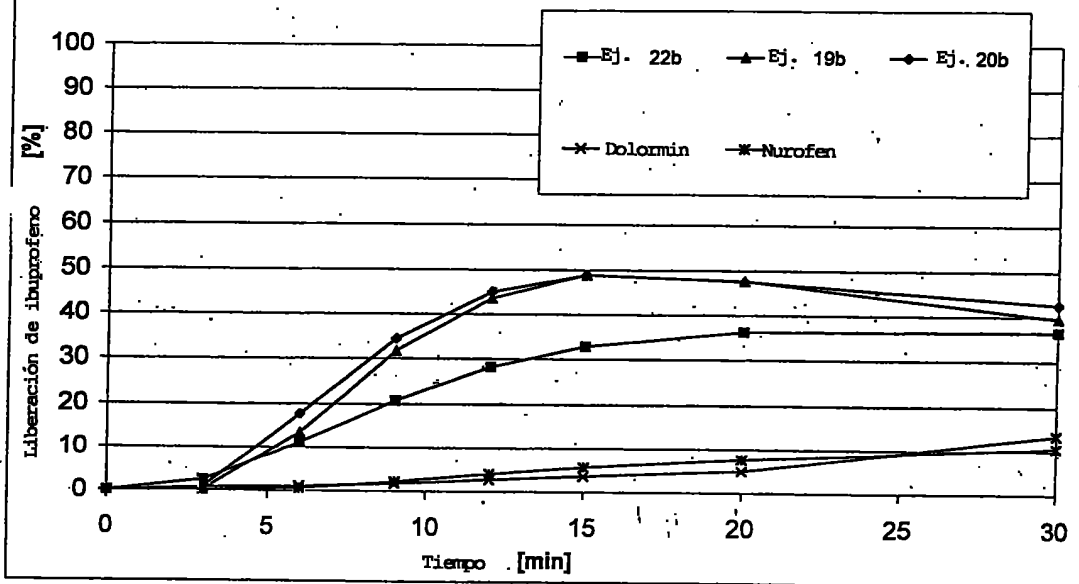
[Handwritten signature]

Fig. 3



✓

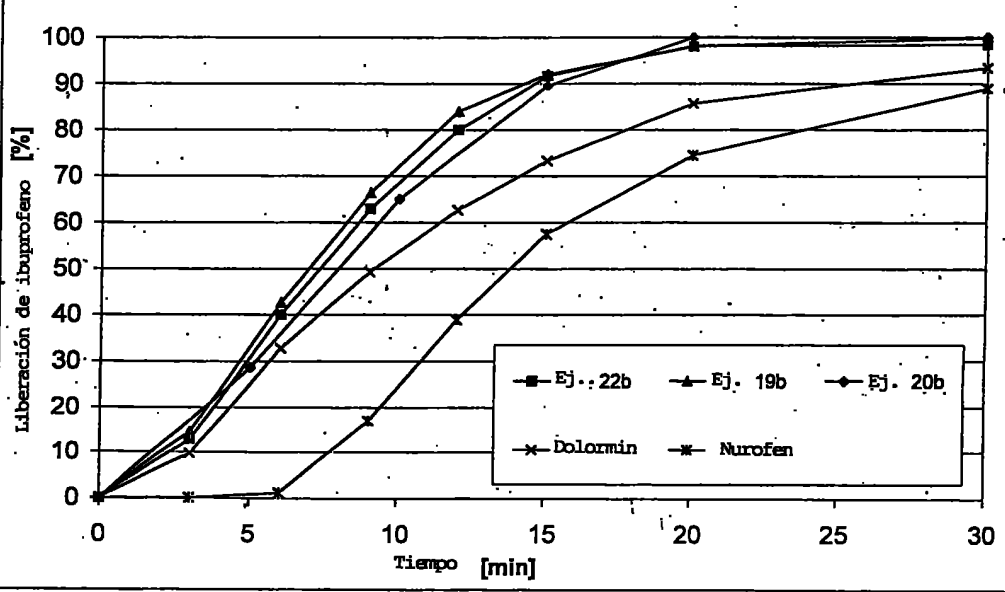
Fig. 4



12

88

Fig. 5



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ZI-Roch21571	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/CH 03/00682	International filing date (day/month/year) 09.10.2003	Priority date (day/month/year) 14.10.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/20, A61K9/20		
Applicant ROCHE CONSUMER HEALTH AG		

1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07.04.2004	Date of completion of this report 04.06.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 6818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Authorized Officer Rankin, R Telephone No. +31 70 340-4659 

90

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/CH 03/00662**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-36 as originally filed

Claims, Numbers

1-34 as originally filed

Drawings, Sheets

1-5 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

gz al

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/CH 03/00662**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 The following documents are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:
D1: US-A-5104648
- 2 **NOVELTY (Art. 33(2) PCT)**
 - 2.1 The claims 1-34 are novel over the cited art for the following reasons:
 - 2.2 D1 does not disclose the use of sodium ibuprofen and disclose the degree of the composition to be at a maximum of 2.0%. Furthermore, lubricants and glidants are used in the tablets (cf column 1, line 63 to column 2, line 33; column 3, lines 28-40; tables 1 and 2, claims and examples)
- 3 **INVENTIVE STEP (Art. 22(3) PCT)**
 - 3.1 Document D1 discloses (cf column 1, line 63 to column 2, line 33; column 3, lines 28-40; tables 1 and 2, claims and examples) the use of ibuprofen in the manufacture of tablets with a high content of ibuprofen. The ibuprofen content of the tablets is 90%. The differences between the tablets of the current application and that of D1 are that in D1 the maximum moisture is 2.0%, there is no mention of the use of ibuprofen sodium. Tablets of D1 further contains glidants and lubricants.
 - 3.2 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing an alternative high-ibuprofen content tablet formulation.
 - 3.3 The proposed solution is to employ the sodium salt of ibuprofen having a water content of between 8 and 16%
 - 3.4 This solution is considered inventive since the applicant has found that in contrast to previous disclosures, the sodium salt of ibuprofen is suitable to tableting only when a sodium ibuprofen hydrate is used. Prior art teaches that sodium ibuprofen has poor compression properties due to the waxy nature of this substance. In the light of this discovery, high-content ibuprofen tablets may be produced even in the absence of other excipients.
 - 3.4.1 Claims 1-34 are therefore inventive (Art. 33(3) PCT).

94
a3

**TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado ZI - Roch21571	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/CH 03/00662	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 09.10.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 14.10.2002
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K9/20, A61K9/20		
Solicitante ROCHE CONSUMER HEALTH AG		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.
2. Este INFORME comprende un total de **4** hojas, incluye esta portada
- ☐ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base a este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas al PCT).

Estos anexos comprenden en total de hojas.

3. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

- I ☒ Base del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☐ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
- IV ☐ Uniformidad deficiente de la invención
- V ☒ Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
- VI ☐ Ciertos documentos enumerados
- VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 07.04.2004	Fecha de la preparación de este informe 04.06.2004
Nombre y dirección postal de la IPEA Oficina Europea de Patentes - P.B. Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk - Países Bajos Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Empleado Autorizado Rankin, R. Teléfono No. +31 70 340 - 4659

I. Base para este reporte.

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se referencian en éste reporte como "entregadas originalmente" y nos anexadas a este reporte ya que no contienen enmendaduras (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas

1 – 36 como se entregaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1 – 34 como se entregaron originalmente

Dibujos, Páginas

1 – 5 como se entregaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos anteriormente marcados estaban disponibles o fueron suministrados a esta oficina en el idioma en el que se entregó la solicitud internacional, a menos que se diga lo contrario en este punto. Estos elementos estaban disponibles o fueron entregados a esta oficina en el siguiente idioma _____ los cuales son

- ☐ El idioma de la traducción entregada para propósitos de la búsqueda internacional (Regla 23.1 (b)).
- ☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3 (b)).
- ☐ El idioma de la traducción entregada para propósitos del examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3

3. respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácidos divulgados en esta solicitud internacional, el examen preliminar internacional se realizó sobre la base de la secuencia:

- ☐ contenida en la solicitud en forma impresa
- ☐ entregada junto con la solicitud internacional en una forma legible en un computador
- ☐ suministrada subsiguientemente a esta oficina de forma escrita
- ☐ suministrada subsiguientemente a esta oficina en forma legible en un computador
- ☐ la declaración que la secuencia escrita suministrada no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional como se entregó ha sido suministrada
- ☐ La declaración que la información registrada en la forma legible a computador es idéntica a la secuencia escrita ha sido suministrada.

4. ☐ Las correcciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos:
- ☐ los dibujos, hojas:

INFORME DEL EXAMEN

PRELIMINAR INTERNACIONAL

No de Solicitud Internacional

PCT/CH 03/00662

- 5 ☐ Este informe ha sido admitido como el (algunas de) las correcciones no hubieran sido hechas, ya que se considera que estas van más allá de la divulgación preliminar, como se indica el Apartado Suplementario (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas enmiendas debe ser referenciada bajo el asunto 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, de ser necesarias:

V. Declaración concluyente bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1 – 34
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1 – 34
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1 – 34
	No: Reivindicaciones

2. CITAS Y EXPLICACIONES

Ver hoja aparte

PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA APARTE

Re Ítem V:

Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración

- 1 Se hace referencia a los siguientes documentos en esta comunicación; se adhiere a la numeración en el resto del proceso:
D1: US-A-5104648
- 2 **NOVEDAD /Art. 33(2) del PCT)**
 - 2.1 Las reivindicaciones 1 – 34 son novedosas por sobre el arte previo citado por las siguientes razones:
 - 2.2 D1 no divulga el uso de ibuprofeno de sodio y divulga que deba fijarse el grado de composición a un máximo de 2.0%. Además, Se usan lubricantes y deslizantes en las tabletas (ver columna 1, línea 63 a columna 2, línea 33; columna 3, líneas 28 – 40; tablas 1 y 2, y reivindicaciones y ejemplos).
- 3 **NIVEL INVENTIVO (Art. 22(3) del PCT)**
 - 3.1 El documento D1 (ver columna 1, línea 63 a columna 2, línea 33; columna 3, líneas 28 – 40; tablas 1 y 2, y reivindicaciones y ejemplos) el uso de ibuprofeno en la fabricación de tabletas con un alto contenido de ibuprofeno. El contenido de ibuprofeno de las tabletas es del 90%. Las diferencias entre las tabletas de la presente solicitud y las de D1 son que en D1 la humedad máxima es del 2.0%, no se menciona el uso de ibuprofeno de sodio. Las tabletas de D1 además contienen deslizantes y lubricantes.
 - 3.2 El problema a resolver por la presente invención puede entonces considerarse como proporcionar una formulación en tableta de alto contenido de ibuprofeno.
 - 3.3 La solución propuesta es la de emplear sal de sodio del ibuprofeno que tenga un contenido de agua de entre 8 y 16%.
 - 3.4 Esta solución se considera inventiva porque el solicitante ha encontrado que en contraste con las divulgaciones previas, la sal de sodio del ibuprofeno es apropiada para hacer tabletas solo cuando se usa el hidrato de ibuprofeno de sodio. El arte previo enseña que el ibuprofeno de sodio tiene malas propiedades de compresión debido a la naturaleza cerosa de esta sustancia. A la luz del descubrimiento, se pueden producir tabletas con un alto contenido de ibuprofeno incluso en ausencia de otros excipientes.
 - 3.4.1 Por lo tanto las reivindicaciones 1 – 34 son inventivas (Art.33(3) del PCT).

26 97

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EPA

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference ZI-Roch21571	
International application No. PCT/CH03/00662	International filing date (day/month/year) 09.10.2003	(Earliest) Priority date (day/month/year) 14.10.2002	
Title of invention Dosage form of sodium ibuprofen			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ROCHE CONSUMER HEALTH AG Wurmisweg CH-4303 Kalseraugst Switzerland		Telephone No. +41 61 687 47 03	
		Facsimile No. +41 61 688 13 95	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) GRUBER, Peter Bächelhurst 13b DE-79249 Merzhausen Germany Inventor only			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) REHER, Markus Hebelweg 11 DE-79410 Badenweiler Germany Inventor only			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)A. Braun Braun Héritier Eschmann AG
Holbelnstrasse 36 - 38
CH-4051 Basel
Switzerland

Telephone No.

+41 61 295 57 00

Facsimile No.

+41 61 271 52 68

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English.....

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

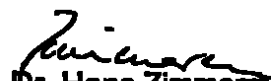
- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☒ other (specify): Letter with request for detailed international preliminary examina |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

A. Braun Braun Héritier Eschmann AG
Holbelnstrasse 36 - 38
CH-4051 Basel
Switzerland

Basel, April 1, 2004


Dr. Hans Zimmermann

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

CHAPTER II

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/CH03/00662	For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference ZI-Roch21571	Date stamp of the IPEA	
Applicant ROCHE CONSUMER HEALTH AG		
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES		
1. Preliminary examination fee	EUR 1'530.00	P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EUR 129.00	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1'659.00	
	TOTAL	
MODE OF PAYMENT		
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	
☐ cheque	☐ revenue stamps	
☐ postal money order	☐ coupons	
☐ bank draft	☐ other (specify):	
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)		
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.	IPEA/ EPA	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	Deposit Account No.: 2811.0004	
	Date: April 1, 2004	
	Name: Dr. Hans Zimmermann	
	Signature: <i>Hans Zimmermann</i>	

PATENT COOPERATION TREATY

101

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

A. BRAUN BRAUN HERITIER ESCHMANN AG
Holbeinstrasse 36-38
CH-4051 Basel
SwitzerlandDate of mailing (day/month/year)
03 November 2003 (03.11.03)Applicant's or agent's file reference
ZI-Roch21571International application No.
PCT/CH03/00662International publication date (day/month/year)
Not yet published

Applicant

ROCHE CONSUMER HEALTH AG

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
09 October 2003 (09.10.03)Priority date (day/month/year)
14 October 2002 (14.10.02)

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
14 Octo 2002 (14.10.02)	1703/02	CH	14 Octo 2003 (14.10.03)

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

Facsimile No. (41-22) 338.89.95

Authorized officer

A. LEDO PONTES

Telephone No. (41-22) 338.7048

005845188

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/CH2003/000662

PCT

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

A. BRAUN BRAUN HERITIER ESCHMANN AG
Holbeinstrasse 36-38
CH-4051 Basel
SwitzerlandDate of mailing (day/month/year)
02 March 2005 (02.03.2005)Applicant's or agent's file reference
ZI-Roch21571International application No.
PCT/CH2003/000662

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
09 October 2003 (09.10.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

ROCHE CONSUMER HEALTH AG
Wurmisweg
CH-4303 Kaiseraugst
SwitzerlandState of Nationality
CHState of Residence
CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

BAYER COSUMER CARE AG
Peter Merian-Strasse 84
CH-4052 Basel
SwitzerlandState of Nationality
CHState of Residence
CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.80

Authorized officer

Soumia SAADALLAH

Telephone No. (41-22) 338 8421

PATENT COOPERATION TREATY

103

PCT

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

A. BRAUN BRAUN HERITIER ESCHMANN AG
Holbeinstrasse 36-38
CH-4051 Basel
SwitzerlandDate of mailing (day/month/year)
11 March 2005 (11.03.2005)Applicant's or agent's file reference
ZI-Roch21571International application No.
PCT/CH2003/000662

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
09 October 2003 (09.10.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

BAYER COSUMER CARE AG
Peter Merlan-Strasse 84
CH-4052 Basel
SwitzerlandState of Nationality
CHState of Residence
CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

BAYER CONSUMER CARE AG
Peter Merlan-Strasse 84
CH-4052 Basel
SwitzerlandState of Nationality
CHState of Residence
CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The spelling of applicant's name has been corrected.

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

☐ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.80

Authorized officer

Soumia SAADALLAH

Telephone No. (41-22) 338 8421

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) ZI-Roch21571

Box No. I TITLE OF INVENTION
Dosage form of sodium ibuprofen

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ROCHE CONSUMER HEALTH AG
Wurmisweg
CH-4303 Kaiseraugst
Switzerland

Telephone No.
+41 61 687 47 03

Facsimile No.
+41 61 688 13 95

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

This person is applicant for the purposes of: ☒ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

GRUBER, Peter
Bächelhurst 13b
DE-79249 Merzhausen
Germany

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent ☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

A. Braun Braun Héritier Eschmann AG
Holbeinstrasse 36-38
CH-4051 Basel
Switzerland

Telephone No.
+41 61 295 57 00

Facsimile No.
+41 61 271 52 68

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

105

105

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> REHER, Markus Hebelweg 11 DE-79410 Badenweiler Germany	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HU Hungary | ☒ PG Papua New Guinea |
| ☒ AL Albania | ☒ ID Indonesia | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ IL Israel | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IN India | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IS Iceland | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ JP Japan | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BB Barbados | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LK Sri Lanka | ☒ SY Syrian Arab Republic |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LR Liberia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☒ LS Lesotho | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LT Lithuania | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LU Luxembourg | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LV Latvia | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ MA Morocco | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DE Germany | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Denmark | ☒ MG Madagascar | ☒ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☐ US United States of America |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MW Malawi | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ EE Estonia | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ ES Spain | ☒ MZ Mozambique | ☒ YU Serbia and Montenegro |
| ☒ FI Finland | ☒ NI Nicaragua | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ ZM Zambia |
| ☒ GD Grenada | ☒ NZ New Zealand | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |
| ☒ GM Gambia | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ .EG Egypt

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

See Notes to the request form

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
(a) In paper form, the following number of sheets:	1. ☒ fee calculation sheet	1
request (including declaration sheets) : 5	2. ☒ original separate power of attorney	1
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 36	3. ☐ original general power of attorney	:
claims : 6	4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:
abstract : 1	5. ☐ statement explaining lack of signature	:
drawings : 5	6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)	1
Sub-total number of sheets : 53	7. ☐ translation of international application into (language):	:
sequence listings :	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:
tables related thereto :	9. ☐ sequence listings in computer readable form (Indicate type and number of carriers)	:
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):	:
Total number of sheets : 53	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column	:
(i) ☐ sequence listings	10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (Indicate type and number of carriers)	:
(ii) ☐ tables related thereto	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	:
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	:
(i) ☐ sequence listings	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:
(ii) ☐ tables related thereto	11. ☐ other (specify):	:
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the		
☐ sequence listings:		
☐ tables related thereto:		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		
Figure of the drawings which should accompany the abstract: 3	Language of filing of the international application: English	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

A. Braun Braun Héritier Eschmann AG
 Holbeinstrasse 36-38
 CH-4051 Basel (Switzerland)

Basel, 08 October 2003

Hans Zimmermann
 Dr. Hans Zimmermann

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For receiving Office use only

International Application No.

Applicant's or agent's
file reference

ZI-Roch21571

Date stamp of the receiving Office

Applicant

ROCHE CONSUMER HEALTH AG

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE 100.- T

2. SEARCH FEE 1383.- S

International search to be carried out by
(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FEE

Basic Fee

Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets } 53
Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets }

b1 first 30 sheets 650.- b1

b2 23 x 15.- = 345.- b2
number of sheets in excess of 30 fee per sheet

b3 additional component (only if sequence listings and/or tables related thereto are filed in computer readable form under Section 801(a)(i), or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii)):

400 x fee per sheet = b3

Add amounts entered at b1, b2 and b3 and enter total at B 995.- B

Designation Fees

The international application contains 97 designations.

5 x 140.- = 700.- D
number of designation fees payable (maximum 5) amount of designation fee

Add amounts entered at B and D and enter total at I 1695.- I

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the sum of the amounts entered at B and D.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) P

5. TOTAL FEES PAYABLE 3178.-

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

TOTAL

☐ The designation fees are not paid at this time.

MODE OF PAYMENT

☒ authorization to charge deposit account (see below) ☐ postal money order ☐ cash ☐ coupons
☐ cheque ☐ bank draft ☐ revenue stamps ☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

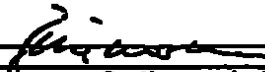
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.
☐ Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO/ IGE

Deposit Account No.: 500444

Date: 08 October 2003

Name: Dr. Hans Zimmermann

Signature: 

114110

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
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 se 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 o 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 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 de trazado		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()

Firma Responsable: 

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05044513 00000009 Folios: 119
Fecha (AFD): 2025-05-10 16:49:31
Tramite : 011 PAT-PROTECT 379 FASE FMT 411 PRESENTA
Recepcion: 0020 DIVISION DE MEJORA PRODUCTOS

Folio 444

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Oficio N°

05835

ASUNTO:	Radicación N°	05-44513
	Solicitud Internacional	PCT/CH2003/00662
	Fecha límite inicio fase nacional	14/05/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- El solicitante de la publicación internacional es ROCHE CONSUMER HEALTH AG, lo cual no coincide con los datos citados en fase nacional por lo tanto debe aclarar, o adecuar los documentos para tal fin.
- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k Decisión 486).
- 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.

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 Única N° 10 de 2001.

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 15 JUL 2005

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Corredor: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia