

Q.F.

pel

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21 EXPEDIENTE No

06-48855

54 TITULO

FORMA NO EFFERVESCENTE DE NAPROXENO DE SODIO QUE COMPRENDE BICARBONATO DE SODIO I A

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K9/00, 31/192, A61P24/00

71 SOLICITANTE

BAYER CONSUMER CARE AG

DOMICILIO

CH-4052 Basel SUIZA

74 APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22 SANTAFE DE BOGOTA, D C

1/102

PETITORIO

AS: 101.116



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-048855-00000-0000
Fec: 2005-05-22 17:45:34 Dep. 2020 NUECREACIONES
TILA 11 PATENTEYS
EVE: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folio: 103

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

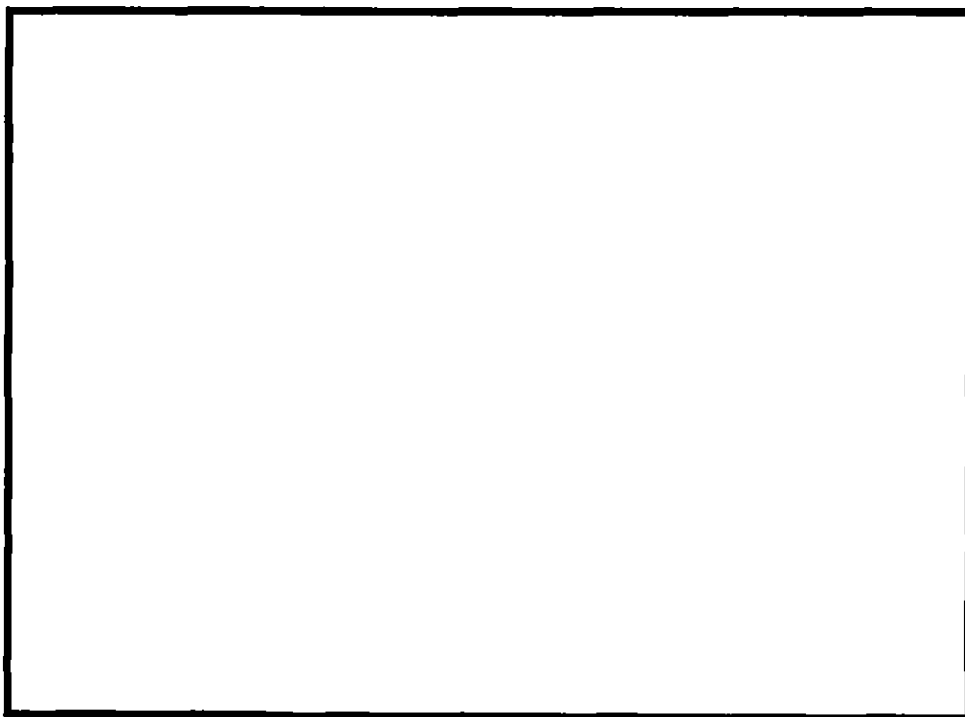
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER CONSUMER CARE AG Dirección: Peter Merian - Strasse 84, CH-4052 Basel, SUIZA Nacionalidad o Domicilio: SUIZA Lugar de Constitución: SUIZA Teléfono: Fax E-mail		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 <u>80.410.337</u> TP <u>57492</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Peter Gruber, Martin Siegmund Dirección: Bâchelhurst 13b, D-79249 Merzhausen, Alemania; Kaemdelweg 1, D-79618 Rheinfelden, Alemania (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Alemania (Respectivamente)		
5 PCT (88) Solicitud Internacional No. <u>PCT/CH2004/000655</u> Fecha <u>29-10-2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/041938 A1</u> Fecha <u>12-05-2005</u>			
Título (54): <u>FORMA NO EFERVESCENTE DE NAXOPRENO DE SODIO QUE COMPRENDE BICARBONATO DE SODIO I.A.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K9/20, 31/192, A61P29/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>CH</u>	(32) Fecha <u>30-10-2003</u>	(31) Número de Solicitud <u>1848/03</u>
9 Comprobante de pago No. <u>06-33.598</u> Fecha <u>17-05-2006</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

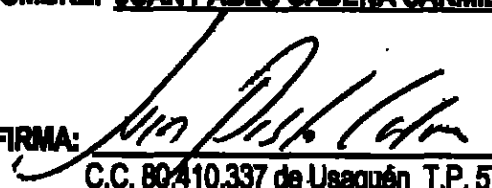
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- ☐ Documento de cesión del Invenio 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 acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 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 SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 33,598
FECHA : MAYO 5 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-048855- -00000-0000
Fec: 2006-05-22 17:46:24 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 103

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIBARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	44793127	05/05/2006	34,500,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BRAUN BRAUN, A., HERITIER ESCHMANN
AG
Holbeinstrasse 36-38
CH-4051 Basel
SwitzerlandDate of mailing (day/month/year)
13 April 2005 (13.04.2005)Applicant's or agent's file reference
ZI-22267woInternational application No.
PCT/CH2004/000655International filing date (day/month/year)
29 October 2004 (29.10.2004)

IMPORTANT NOTIFICATION

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 CONSUMER CARE AG
Peter Merlan-Str. 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

Evelyne DURAND

Telephone No. (41-22) 338 8238

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 May 2005 (12.05.2005)

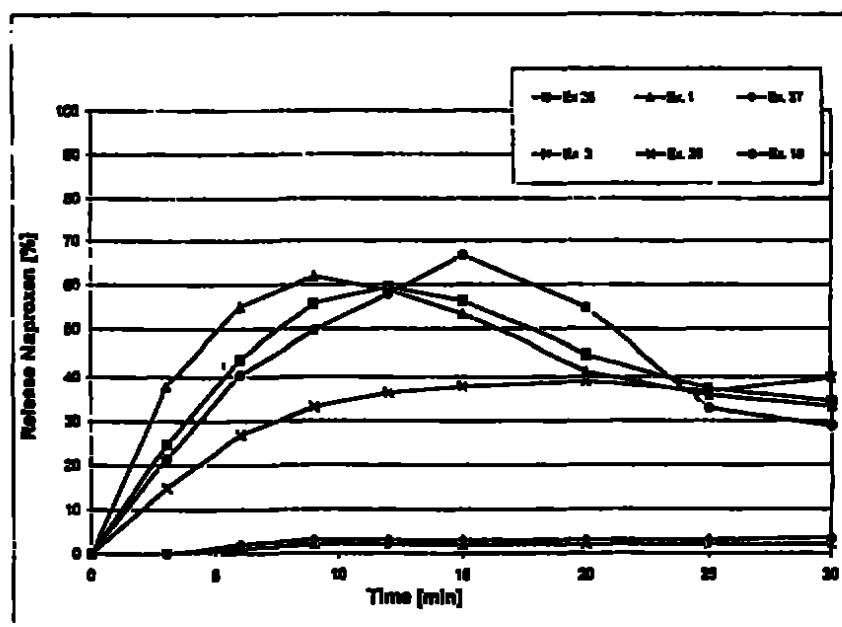
PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/041938 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/20, 31/192
- (21) International Application Number: PCT/CH2004/000655
- (22) International Filing Date: 29 October 2004 (29.10.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 1848/03 30 October 2003 (30.10.2003) CH
- (71) Applicant (for all designated States except US): BAYER CONSUMER CARE AG [CH/CH]; Peter Merian-Str. 84, CH-4052 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): GRUBER, Peter [DE/DE]; Bachelhurst 13b, 79249 Merzhausen (DE); SIEGMUND, Martin [DE/DE]; Kaerndelweg 1, 79618 Rheinfelden (DE).
- (74) Agent: DRAUN BRAUN, A., HERITIER ESCHMANN AG; Holheimstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GU, HK, HN, 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, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SJ, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

[Continued on next page]

(54) Title: NON-EFFERVESCENT FORM OF SODIUM NAPROXEN COMPRISING I.A. SODIUM HYDROGEN CARBONATE



(57) Abstract: A non effervescent tablet of sodium naproxen, 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 30 to 99% by weight sodium naproxen and 70 to 1% by weight auxiliary agent component, comprising at least one basic auxiliary agent, possesses a sufficient hardness, is comparatively small and leads to a particularly rapid increase in blood level and thereby to an accelerated onset of analgesic effect.

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

ning of each regular issue of the PCT Gazette.

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

NON-EFFERVESCENT FORM OF SODIUM NAPROXEN COMPRISING I.A. SODIUM HYDROGEN CARBONATE

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

5 Naproxen, i.e. (S)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionic acid is a known medicine with analgesic, antiphlogistic and antipyretic properties, that in particular is employed for the treatment of inflammatory diseases and against pain, such as rheumatic diseases, headaches, migraines, toothaches, back
10 aches, muscle pain, post-operative pain and the like. The extended effect of naproxen with protracted headaches and ongoing muscle and limb pain is an especial advantage.

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

The formulations must however contain suitable auxiliary agents in sufficient quantities, so that the formulations can be compressed in the usual tabletization machinery, do not stick to tabletization tools and result in
25 rapidly disintegrating tablets with sufficient hardness. Moreover, the achievement of a rapid onset of the effect is made more difficult by the fact that naproxen is virtually

insoluble in acidic media, in particular in gastric acid, whereby the dissolution and resorption of the active ingredient can be considerably delayed.

Therefore, there have been attempts to improve the
5 solubility of naproxen acid.

In WO 97/18245 therefore a complex of naproxen (acidic form) and β -cyclodextrin was produced. The ratio between the active ingredient and the β -cyclodextrin is however so unfavourable that no swallowable tablets can be produced from
10 it. In addition it is not certain whether in vivo the naproxen is sufficiently rapidly dissolved out of the β -cyclodextrin-complex and is absorbed. In any case it must be assumed that the release of the naproxen from the complex is subject to considerable fluctuations depending on the pH
15 conditions, the ion concentrations etc. in the gastrointestinal tract.

In DE 4410470 a composition of naproxen with 0.8 - 1.5 mol arginine and 0 - 0.7 mol of basic auxiliary agent is described, each based on 1 mol naproxen. Preferred drug forms
20 consist of granulates, which are dissolved in water before they are taken. Through the basic pH of the solution, a corresponding salt gradually forms from the naproxen. This dissolution process definitely does not take place in this way with a corresponding tablet in the stomach in the
25 presence of gastric acid. Since the auxiliary agents are highly water soluble, they are preferably buffered from the gastric acid, before they bring the poorly soluble naproxen into solution. In addition such a formulation leads to very large, difficult to swallow tablets and is very expensive as

a consequence of the addition of 0.8 - 1.5 mol equivalent arginine.

Therefore there are also film tablets already available on the market, which contain the sodium salt of naproxen in the presence of customary auxiliary agents in the tablet core, such as microcrystalline cellulose, disintegrants and magnesium stearate. The active ingredient release is however very poor at pH 1.2 (cf. Fig. 2 and Example 27).

10 In addition it has been tried to further improve the compressibility and the solubility of the naproxen through spray drying of naproxen or sodium naproxen (US 5470580). Also, however, tablets with sodium naproxen and spray dried mannitol (CA 2363528) have been created, in which the spray-
15 dried mannitol likewise supposedly improves the dissolution process of the active ingredient.

In US 2002/187195 soft gelatine capsules are described, which contain polyethylene glycol, sodium propionate and a co-solvent such as dimethylisosorbide.
20 Aspirin or naproxen are named as preferred active ingredients.

All of the above described formulations have, as well as the already mentioned disadvantages, the main disadvantage that the dependence of the dissolution process on the
25 physiological conditions in the stomach and the achievement of a reproducible dissolution have been paid little attention. Thus, for example, sodium naproxen precipitates immediately in the presence of acid as a fatty hydrophobic

mass, which delays the further disintegration process of the tablet core, as well as the dissolution process of the active ingredient. Instead the fatty, precipitated, hydrophobic acid form of naproxen gradually forms naproxen crystals, which
5 however go too slowly into solution in the transition into the duodenum and the resultant pH increase in there. While naproxen rapidly goes into solution at pH 7.4 through salt formation, pH values of 7 are however not achieved in the duodenum. This leads to the fact that the naproxen is
10 gradually dissolved only in the deeper intestinal regions and thereby a rapid build up of the active ingredient level is not possible.

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

The object is achieved through a non-effervescent tablet for oral administration of sodium naproxen, comprising
20 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 30 to 99% by weight of sodium naproxen and 70 to 1% by weight of auxiliary agent component, comprising at least a basic auxiliary agent.

25 Generally tablet formulations are preferred, in which the tablet core, based on the weight of the tablet core, consists of 30 to 95% by weight of sodium naproxen and 70 to 5% by weight of auxiliary agent component. The sodium salt of naproxen can be present in the tablet formulations according

to the invention in essentially water free form or in the form of a hydrate, e.g. as dihydrate; typically the water content of the sodium salt of naproxen can be approximately 0.05 to 14% by weight, based on the weight of the hydrate.

- 5 The auxiliary agent component can contain one or more basic auxiliary agents, preferably their total amount, based on the weight of the tablet core, is at least about 5% by weight.

Surprisingly it was found that the ability of sodium naproxen to be tabletized depends on its water content and, 10 contrary to current opinion, it is possible to produce tablets with sufficient hardness and short disintegration times, that in addition to sodium naproxen only must contain a low proportion of basic auxiliary agent, if a sodium naproxen is used with a water content of 0.05 to 14% by 15 weight, preferably 6 to 12.5% by weight and the water content is precisely controlled. Due to the poor compression properties and the waxy nature, a person skilled in the art would normally never try to produce a tablet that is largely free of auxiliary agent, but would add comparatively high 20 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, to permit to produce tablets which almost exclusively consist of 25 sodium naproxen and contain only a very low proportion of basic auxiliary agent.

In graphical form

Fig. 1 shows the hardness and the disintegration time of a tablet according to the invention in relation to the

compression force used in the tabletization process,

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

In principle sodium naproxen can be practically water free, or can exist as the monohydrate 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 naproxen spontaneously takes up to about 12.5% by weight of water already at a relative humidity level of 43% RH. Therefore, if the anhydrate or monohydrate were used, a hygroscopic tablet would therefore result, which would need a very thick packing material. Surprisingly, it was furthermore found that the hardness and disintegration time of the tablets according to the invention, also in the absence of a classic disintegrant, are largely independent of the compression pressure used in the tabletization. Figure 1 illustrates in graphical form the hardness measured by means of a Schleuniger Hardness Tester and the disintegration time measured in water at 37°C in relation to the compression force used for a tablet according to the invention, consisting of 251.4 mg (corresponding to 220 mg water free sodium naproxen) sodium naproxen dihydrate (water content of 12.5 to 14% by weight), 50 mg polyvinylpyrrolidone K25 and 50 mg sodium hydrogen carbonate. As is apparent, an increase of the compression force used from 20 to 50 kN only leads to an insignificant increase of the hardness and the disintegration 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 could result from the use of too much pressure, which additionally facilitates the production of the tablets according to the invention.

5 Furthermore, it was unexpectedly found that the tablets according to the invention can be produced without the addition of an inner lubricant such as magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, fat triglycerides and the like. As is known, lubricants must usually be added
10 to the tablet mixtures, so that there is no sticking to the tabletization tools and so that 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
15 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 according to the invention and that by using customary tablet presses,
20 millions of tablets could be pressed without any addition of an inner lubricant. Moreover, the customary lubricants are hydrophobic and decrease the compressibility and the disintegration properties. Therefore, the tablet formulations according to the invention preferably do not contain
25 significant quantities (i.e. less than 0.1% by weight) of lubricants in the tablet core, and they are advantageously completely free of inner lubricants.

If however the sodium naproxen possesses only a very low water content (of e.g. less than about 1% by weight), it
30 is advisable to add in about 0.1 to 5% by weight of lubricant

and/or glidant, based on the weight of the tablet core. Typically in such cases the proportion of lubricant (such as magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid or fat-triglyceride) can be 0.5 to 1.0 % by weight and the proportion of glidant (e.g. talcum) about 2 to 3% by weight.

Further with the elimination of inner lubricants, it has turned out that it is also not required to add a disintegrant to the tablet mix. The proportion of auxiliary agents can thereby be further reduced or fillers can even be completely eliminated. The water solubility of the sodium naproxen is actually so great, that the disintegration of the tablet can hardly be further improved through the addition of customary disintegrants or combinations of fillers such as microcrystalline cellulose with disintegrants. Therefore, the tablet formulations according to the invention preferably 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.

If the sodium naproxen has only a very low water content, it is advisable to also use in addition to lubricants and/or glidants auxiliary agents which improve the compressibility to tablets, such as microcrystalline cellulose.

The disintegration times of the tablets according to the 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 naproxen and the elimination of an inner lubricant, the tablets according to the 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 tablets according to the invention which contain at least about 5% by weight of basic component can lead to significantly supersaturated solutions in acidic medium, which additionally aids a rapid resorption. In comparison to known naproxen medicines, the present invention therefore achieves more rapidly effective blood levels and thereby an accelerated onset of the analgesic effect. It thereby lessens the danger that the patient prematurely takes another tablet as a result of a too slow onset of the analgesic effect.

The elimination of lubricants and disintegrants and the reduction or elimination of further auxiliary agents in the tablet formulations according to the invention enables a significant decrease of the tablet weight and size. Since the quantity of sodium naproxen equivalent to 200 mg naproxen is only 220 mg, the weight difference to the insoluble naproxen is not too great, even if a sodium naproxen with about 12.5% by weight water (sodium dihydrate naproxen) is utilised in view of the better compressibility. In this case the quantity of sodium dihydrate naproxen equivalent to 200 mg naproxen is only 250 mg. Consequently, the tablets according to the invention are rapidly resorbed, as well as being comparatively small..

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

In the context of the present invention the stated water content of the sodium naproxen was determined in each case as loss on drying at 105°C. Thereby the water of crystallisation and further adsorbed water is completely
5 lost.

The proportion of sodium naproxen in the tablet formulations according to the invention, is preferably about 30 to 95% by weight, especially preferably about 60 to 95% by weight, and typically about 70 to 93% by weight, in
10 particular about 70 to 85% by weight, based on the weight of the tablet core. Correspondingly the proportion of auxiliary agent in the tablet core is preferably about 70 to 5% by weight, especially preferably about 40 to 5% by weight and typically about 30 to 7% by weight, in particular about 30 to
15 15% by weight.

According to one embodiment of the present invention, the tablet core can essentially consist of sodium naproxen and basic auxiliary agent. Preferably here the proportion of basic auxiliary agent is at least about 5% by weight, based
20 on the weight of the tablet core. Further the water content of the sodium naproxen in this embodiment should be preferably about 10 to 14% by weight, a water content of about 11 to 13% by weight, in particular about 11.5 to 12.5% by weight, being especially preferred. In addition the
25 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.

In general, it is however preferred to employ in the tablet core a low proportion of at least about 0.1% by weight

of one or more further auxiliary agents in addition to one or more basic auxiliary agents, which preferably can be present in a total amount of at least about 5% by weight, based on the weight of the tablet core. The proportion of sodium naproxen is in this case preferably at most about 94.9% by weight, based on the weight of the tablet core.

In principle, the auxiliary agents that can be used in the 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 or an insoluble filler, native and microcrystalline celluloses, starches, modified starches, calcium phosphate and silicon oxide and/or a disintegrant, such as croscarmellose, crospovidone and crosslinked sodium carboxymethyl starch. In general, it is however preferred to use predominately or exclusively water soluble auxiliary agents 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. Especially preferred is the use of the water soluble auxiliary agent povidone as further auxiliary agent in addition to the basic auxiliary agent.

The total proportion of such auxiliary agents (which preferably can be water soluble), can, including the basic auxiliary agent, preferably be about 7 to 70% by weight, especially preferably about 20 to 40% by weight, and in particular about 25 to 35% by weight, based on the weight of the tablet core. The proportion of sodium naproxen in the tablet core can thereby preferably be about 30 to 93% by weight, especially preferably about 60 to 80% by weight and

in particular about 65 to 75% by weight.

Preferably suitable as the auxiliary agent in the tablet core beside the basic auxiliary agents are fillers. Furthermore, if desired, the tablet core can contain one or
5 more ionic or non-ionic tensides, for example sodium lauryl sulphate, sodium dodecyl sulphate, polysorbate or saccharose monopalmitate. The proportion of tensides, if present, can be for example about 0.1 to 10% by weight, based on the weight of the tablet core, however it preferably does not lie over
10 about 5% by weight.

Preferably suitable basic auxiliary agents are such materials that 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
15 auxiliary agents 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,
20 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
25 hydroxide, magnesium carbonate, calcium 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.
30 In general, the water soluble, basic auxiliary agents 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 agents aid the formation of a basic micro milieu on the tablet surface and thereby presumably counteract a rapid precipitation of the acid naproxen in the acidic stomach. The proportion of the basic auxiliary agent in the tablet core can preferably be 5 to 70% by weight, in particular about 10 to 30% by weight, based on the weight of the tablet core. Typically, about 15 to 25% by weight of basic auxiliary agent is mostly used, for example about 18 to 22% by weight.

As filler in the tablet core generally auxiliary agents that improve the compressibility are suitable. However preferred are in general neutral to weakly acidic fillers that improve the compressibility, preferably those that do not have a buffering effect. In the context of the present 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 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, and sorbitol, hydrolysed or enzymatically split starch such as maltodextrin, cyclodextrins such as β - and γ -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 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 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 naproxen in the stomach. 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 filler in the tablet core can, if present, in general amount to about 1 to 50 by weight, based on the weight of the tablet core. Preferred are generally about 3 to 30% by weight, in particular about 10 to 25% by weight and typically about 15 to 20% by weight.

The tablet formulation according to the invention can contain fillers and basic auxiliary agents or only basic auxiliary agents. If the tablet core contains fillers as well as basic auxiliary agents, the optimal quantity can occasionally be a little lower than the aforementioned quantities. Furthermore the total quantity of filler and basic auxiliary agents expediently amounts to at the most about 70% 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 an especially preferred embodiment, the tablet formulation according to the invention contains as the
5 basic component sodium hydrogen carbonate and/or potassium hydrogen carbonate and as water soluble filler non-crosslinked polyvinylpyrrolidone. Preferably the formulation can contain, based on the weight of the tablet core, about 5 to 20% by weight, in particular about 7 to 15% by weight, of
10 non-crosslinked polyvinylpyrrolidone and about 5 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 can contain in addition saccharose palmitate for example in a quantity of about 2.5% by weight.
15 Preferably the tablet core can consist of sodium naproxen, non-crosslinked polyvinylpyrrolidone, sodium hydrogen carbonate and/or potassium hydrogen carbonate and, if desired, saccharose palmitate.

With this preferred embodiment the disintegration of
20 the tablet core in the acidic stomach is accelerated through the hydrogen carbonates, since the tablets react like a effervescent tablet. The polyvinylpyrrolidone as auxiliary agent that prevents crystallisation supports the formation of oversaturated solutions of naproxen and delays its
25 crystallisation. The effervescence effect in the presence of tensides leads to foam with a large surface area. The formation from massive agglomerates of precipitated naproxen to larger, poorly soluble naproxen crystal agglomerates are thereby avoided and thus its re-dissolution is accelerated
30 with the reaching of the duodenum.

If desired, the tablet mixture can also therefore contain a tenside such as sodium dodecylsulfate as auxiliary agent. However, the proportion of tenside, if present, is in general not over about 5% by weight and can for example be
5 about 0.1% to 5% by weight, preferably about 0.1 to 3 % by weight, typically about 2% by weight, based on the weight of the tablet core. The addition of a tenside is however not mandatory, which is why the tablet core according to the invention may preferably also be free of tenside. If the
10 water content of the sodium naproxen is in the range between 0.05 and 6% by weight, a comparatively high proportion of auxiliary agent is in general indicated, in order to counteract the reduction of the tableting properties of the sodium naproxen. Therefore in this case in general a
15 proportion of auxiliary agent, in particular filler and basic auxiliary agent, of about 30 to 50% by weight, based on the weight of the tablet core, is preferred.

The tablets according to the invention can contain the active ingredient sodium naproxen in conventional dosages,
20 high doses also being possible due to the low proportion of auxiliary agent. Therefore the tablets according to the invention can contain for example about 110 mg to 660 mg of sodium naproxen (based on the water free sodium naproxen; corresponding to 100 mg to 600 mg naproxen), in which dosages
25 in the range of about 220 mg to 440 mg are preferred.

In one embodiment the present invention provides a tablet comprising sodium naproxen, sodium hydrogen carbonate, microcrystalline cellulose, croscarmellose, talcum, and magnesium stearate. In another embodiment the present
30 invention provides a tablet comprising 50 to 60 % by weight

14

of sodium naproxen, 15 to 25 % by weight of sodium hydrogen carbonate, 15 to 25 % by weight of microcrystalline cellulose, 2 to 6 % by weight of croscarmellose, 1 to 5 % by weight of talcum, and 0.5 to 2.2 % by weight of magnesium stearate. In still another embodiment the present invention provides a tablet comprising 55 to 65 % by weight of sodium naproxen, 10 to 25 % by weight of sodium hydrogen carbonate, 2 to 15 % by weight of microcrystalline cellulose, 2 to 6 % by weight of croscarmellose, 1 to 5 % by weight of talcum and 0.5 to 2.2 % by weight of magnesium stearate. In yet another embodiment the present invention provides a tablet comprising 55 to 65 % by weight of sodium naproxen, 10 to 25 % by weight of sodium hydrogen carbonate, 5 to 10 % by weight of hydroxy propyl cellulose, 2 to 15 % by weight of microcrystalline cellulose, 2 to 6 % by weight of croscarmellose, 1 to 5 % by weight of talcum, and 0.5 to 2.2 % by weight of magnesium stearate.

The tablet formulations according to the 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 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.

The tablets according to the invention can be produced by compressing a mixture of the sodium naproxen and the auxiliary agent component 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. In general it is preferred that, prior to tabletization, sodium naproxen is granulated in dry form, optionally together with the auxiliary agent or a part of the auxiliary agent. Preferably for tabletization a granulate with a granular size of about 0.25 to 1.25 mm, in particular about 0.4 to 1.0 mm can be used, or the tablet core of the tablets according to the invention can consist of a granulate with this granular size. If the sodium naproxen has a bulk volume of at least 0.4 ml/g the granulation can be dispensed with, if desired. 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.

Basic auxiliary agents, and fillers which may optionally be used can be admixed either before the granulation, or just be admixed to the final mixture directly prior to tabletization, or a part of both components 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 agent, in general it is preferred, to add the filler already in the granulation and the basic auxiliary agent 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 according to the 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; 5 Povidone K25-K90 (BASF, Germany) denotes water soluble, non-crosslinked polyvinylpyrrolidones; Hypromellose 2910, 6 and 15 mPas (Shin Etsu, Japan) is a water soluble hydroxypropylmethyl cellulose; Magrogol 4000 and Magrogol 6000 (Hoechst, Germany) is a highly polymerised, waxy and 10 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

15 a) 231.0 kg sodium naproxen were mixed homogenously in a conventional mixer with 30.0 kg Povidone K25 and 3.0 kg sodium lauryl sulphate for 10 minutes. This mixture was compacted in a roller compactor, and the compacted material was broken over a sieve with the mesh width of 1.0 mm. 20 Portions with a granular size under 0.4 mm were once more compacted and broken.

50.0 kg sodium hydrogen carbonate and 2.0 kg magnesium stearate, sieved through a sieve with mesh width of 0.71 mm, were mixed in a conventional mixer with the compacted 25 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 316 mg, a length of 11.5 mm, a width of 7.5 mm and a height of 4.5 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 hardness (mean from 10 measurements) was 58 N.

5 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 average disintegration time of the tablets (mean from 6 measurements)
10 was 5.2 minutes.

 b) 316 kg of the obtained tablets were loaded in a Glatt 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
15 product temperature of 35°C to 42°C, and isolated. Under the same conditions, the isolated film tablet cores were sprayed with 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
20 tablets were treated with a polishing solution of 2 kg Magrogol 6000 and 17 kg water. The final weight of the film tablets was 333 mg. The film tablets contained 220 mg water free sodium naproxen, corresponding to 200 mg naproxen.

 In an analogous way, film coatings were successfully
25 implemented, which contained as film forming agent carrageenan, polyvinyl alcohol and hydroxypropylmethyl cellulose as well as customary softeners such as polyethylene glycols, triethyl citrate and triacetin.

Example 2

As described in Example 1, 316 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 processed to film tablets as described in Example 1. The tablet cores had a weight of 632 mg, a length of 17.0 mm, a width of 8.0 mm, a height of 5.0 mm and a content of water free sodium naproxen of 440 mg (corresponding to 400 mg naproxen); the average hardness was 78 N and the average disintegration time was 5.7 minutes. The final weight of the film tablets was 666 mg.

Examples 3-28

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

To produce the granulate, the sodium naproxen (with diverse water contents) was mixed with the excipients used in dry granulation (auxiliary agents A), if any, in a conventional mixer for 10 minutes, the obtained mixture or, as the case may be, the sodium naproxen used without auxiliary agents 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 0.4 mm were once more compacted and broken. In Example 25, a sodium naproxen with a mean particle size of 0.1 - 0.2 mm and a bulk volume of 0.4 g/ml was used and without prior compaction this was directly used for tableting. In the Examples 20 - 22, a granulate with a granular size of 0.4 - 1.25 mm (Example 20), 0 - 0.25 mm (Example 21) or 0 - 1.25 mm (Example 22) was produced and used in tabletization.

The obtained granulate (granular size in the range of 0.4 to 1.0 mm, if not otherwise indicated) was mixed in a conventional mixer with auxiliary agents (auxiliary agents B), if any, for 10 minutes. The obtained final mixture was
5 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 285-345 mg, a length of 11.5 mm, a width of 7.5 mm and a height of about 4.0 -5.0 mm.

The water content of the sodium naproxen used, the
10 proportion of the sodium naproxen in the tablet formulation, as well as the auxiliary agents A and B used and their proportions in the tablet formulation are compiled in Table 1. To determine the hardness (crushing strength) of the tablets, the necessary force to crush the tablets between the
15 motorised jaws of a Schleuniger Hardness Tester was measured. The values reported in Table 1 are in each case the mean of 10 measurements.

Table 1

Example	% by weight of water ^{a)}	% by weight of Na Naproxen ^{b)}	% by weight of auxiliary agent(s) A ^{b)}	% by weight of auxiliary agent(s) B ^{c)}	Tablet hardness [N]	Disintegration time [min]
3	13.8%	95.0%	-	5.0% NaHCO ₃	36	3.2
4	0.1%	94.0%	-	5.0% NaHCO ₃ , 1.0% Mg-Stearate	31	3.8
5	8.3%	94.5%	-	5.0% NaHCO ₃ , 0.5% Mg-Stearate	32	4.4
6	11.4%	93.5%	-	5.0% NaHCO ₃ , 1.5% Mg-Stearate	27	7.4
7	0.3%	95.0%	-	5% NaHCO ₃	22	4.2
8	3.3%	85.6%	8.9% Povidone K25	5.0% NaHCO ₃ , 0.5% Mg-Stearate	48	5.8
9	1.8%	83.5%	7.5% Povidone K25	9.0% KHCO ₃	44	3.6
10	1.8%	77.4%	7.5% Povidone K25	15.1% Na ₃ -Citrate	49	5.6
11	1.8%	77.4%	17.5% Povidone K25	5.1% Na ₃ PO ₄	73	7.1
12	1.8%	77.4%	7.5% Povidone K25	15.1% Na ₂ CO ₃	54	6.9
13	1.8%	77.4%	7.5% Povidone K25	7.5% NaHCO ₃ , 7.6% KHCO ₃	53	5.2
14	1.8%	76.0%	7.5% Povidone K25, 1.0% Na-dodecyl sulphate	14.9% NaHCO ₃ , 0.6% Mg-Stearate	66	5.0
15	12.7%	67.3%	7.6% Povidone K25	25.1% NaHCO ₃	76	5.0

Example	% by weight of water ^{a)}	% by weight of Na Naproxen ^{b)}	% by weight of auxiliary agent(s) A ^{b)}	% by weight of auxiliary agent(s) B ^{c)}	Tablet hardness [N]	Disintegration time [min]
16	6.8%	73.7%	12.0% Maltodextrin	4.3% PVP, 10.0% NaHCO ₃	60	5.6
17	1.8%	66.0%	4.0% Povidone K25	10.5% microcryst. cellulose, 10.8% NaHCO ₃ , 3.7% Talc, 5.0% Crospovidone	64	5.7
18	8.3%	53.2%	14.0% Povidone K25, 1.5% sodium lauryl sulphate, 3.5% Saccharose palmitate	7% Maltodextrin 20.8% NaHCO ₃	77	6.6
19	3.8%	31.0%	10.5% PVP K25, 37.5% NaHCO ₃	1.0% Mg-Stearate, 20.0% NaHCO ₃	59	4.8
20	1.8%	64.9%	8.0% Povidone K25 ^{d)} , 2.4% sodium lauryl sulphate	9.7% NaHCO ₃ , 10% microcryst. cellulose, 4% Crospovidone, 1% Mg-Stearate	73	5.4
21	1.8%	64.9%	8.0% Povidone K25 ^{e)} , 2.4% sodium lauryl sulphate	9.7% NaHCO ₃ , 10% microcryst. cellulose, 4% Crospovidone, 1% Mg-Stearate	35	8.1

Example	% by weight of water ^{a)}	% by weight of Na Naproxen ^{b)}	% by weight of auxiliary agent(s) A ^{b)}	% by weight of auxiliary agent(s) B ^{c)}	Tablet hardness [N]	Disintegration time [min]
22	1.8%	64.9%	8.0% Povidone K25 ^{d)} , 2.4% sodium lauryl sulphate	9.7% NaHCO ₃ , 10% microcryst. cellulose, 4% Crospovidone, 1% Mg-Stearate	58	6.3
23	2.7%	67.3%	18.0% Sorbitol	9.7% NaHCO ₃ , 4% Maize starch, 1% Mg-Stearate	71	6.0
24	10.8%	75.1%	7.3% Povidone K25	8.8% NaHCO ₃ , 8.8% NaCl	62	5.9
25	2.7%	43.0% ^{e)}		20.0% Povidone K25, 10.0% Mannitol, 22.0% NaHCO ₃ , 5.0% Talc	87	6.2
26	0.1%	55.0%	12.5% NaHCO ₃ , 23.5% microcryst. cellulose, 4% Croscarmellose, 4.0% Talc 0.6% sodium lauryl sulphate	1.4% Mg-Stearate	85	7.2
27 ^{d)}	9.5%	ca. 75.6%	ca. 19.0% microcryst. cellulose, ca. 2.4% Povidone K25	ca. 1.0% Mg-Stearate ca. 2.0% Talc	62	11.1
28	13.8%	100.0%	-	-	3.2	13.4

- a) Water content of the sodium naproxen, measured as loss on drying at 105°C
- b) Auxiliary agent(s) in the sodium naproxen granulate
- c) Tabletization auxiliary agent(s)
- d) Granular size of the granulate in the range of 0.40 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 (sodium naproxen, bulk density 0.4 g/ml)
- h) % by weight of sodium naproxen refers to the active ingredient with the water content indicated in each case
(Example: 70% by weight of sodium naproxen with 13.2% by weight water = 60.76% by weight sodium naproxen, water-free)
- i) sodium naproxen film tablet on the European market

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

5 disintegration times listed in Table 1 are in each case the mean of 6 measurements.

The tablets according to the invention according to Example 3 can be produced in a slow running tablet press. The tablets only have a hardness of only 36 N and show sporadic

10 tendency to capping. Interesting is their active ingredient release at pH 1.2 (Fig. 2) in comparison to the Examples 27 and 28. Examples 27 and 28 differentiate themselves from Example 3 through the fact that the tablets do not contain basic auxiliary agent. The superiority of the formulation

15 according to the invention shows itself in the reduction of the disintegration time from 13.4 to 3.2 minutes and in particular with the dissolution test in artificial gastric juice (Fig. 2), where the oversaturation is favoured. An

20 approximately 15 times higher concentration of dissolved naproxen (in oversaturated form, about 39%, instead of 2.5%) arises. This result is likewise confirmed by Example 27. Admittedly through the addition of microcrystalline cellulose and Povidone K25 a higher breaking strength and a marginally improved disintegration is achieved, however the

25 oversaturation essential for the blood level increase is decisively reduced compared to the Example 3.

The tablets according to the Examples 3 -6 contain sodium naproxen with various drying losses. No addition of a lubricant is necessary with high drying losses. If too much

magnesium stearate is added (Example 6), the tablet hardness falls under 30 N. Also the tablets according to Example 7 are no longer producible with sufficient hardness owing to the low water content of the sodium naproxen.

- 5 The tablets according to the Examples 8-16 result in all cases in sufficient tablet hardness and favourable disintegration times. The basic component can be compacted with the sodium naproxen, as well as also added to the final mixture. All basic auxiliary agents are shown to be suitable.
- 10 Preferred are however basic auxiliary agents such as potassium hydrogen carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate and sodium carbonate. The positive influence of the Povidone K25 on sufficiently hard and abrasion resistant tablets is unmistakeable.
- 15 The tablets of the Examples 17, 20-23 and 26 contain basic auxiliary agent as well as insoluble fillers such as microcrystalline cellulose and disintegrants such as crospovidone, maize starch and croscarmellose. Beside Povidone K25, sorbitol was also found to be suitable, in
- 20 order to be compacted together with sodium naproxen. The results with regard to hardness and disintegration times show that the microcrystalline cellulose only delivers an inconsiderable contribution for the achievement of harder tablets, and that its combination with typical disintegrants
- 25 in comparison to expectations does not significantly foster the disintegration. This is associated apparently with the highly water soluble sodium naproxen which is present in excess.

Advantageous is the utilisation of tensides, such as

sodium lauryl sulphate and saccharose monopalmitate or the combination of both tensides. In artificial gastric juice a very fine-pored foam arises through the interplay from escaping carbon dioxide and tenside, which prevents the agglomeration of the precipitated naproxen. Example 18 (Fig. 2) achieved correspondingly the highest oversaturation with almost 70% dissolved naproxen.

Example 19 illustrates a tablet with comparatively low active ingredient content of 31%. The polyvinylpyrrolidone and the active ingredient are preferably compacted in this case together with a fraction of the sodium hydrogen carbonate and the remainder of the basic component added to the final mixture.

In Example 25, mannitol and povidone aid the formation of a sodium naproxen mix, which is able to be tabletized well, which is further mixed with sodium hydrogen carbonate and talc and pressed to tablets. A pre-requisite for the direct pressing of the sodium naproxen to tablets is however its bulk density of at least 0.4 g/ml.

Example 29 (Dissolution Test)

The active ingredient release from the tablets obtained in the preceding Examples was tested by means of the method described in the European Pharmacopoeia, 4th edition, Chapter 2.9.3, page 194, (Paddle Equipment) in 1000 ml of a 0.1 M hydrochloric acid (artificial gastric juice, pH 1.2).

The dissolution profiles of some formulations are graphically presented in Figure 2 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 cores) according to Examples 1, 3, 18, 26, 27 and 28. Naproxen is an organic acid with a strong pH dependent solubility. In the pH range of 1-5 the solubility clearly lies under 0.1 g/l. Only above pH 6 does it greatly increase as a consequence of salt formation and it reaches a value of about 20 g/l at pH 7.4. If the in vitro release is measured at pH 7.4, it is not surprising that for all tablets, a rapid active ingredient release is observed. The in vitro test at pH 7.4 reveals however practically nothing about the behaviour in vivo, since the tablets firstly arrive in the acidic stomach and even in the upper small intestine pH values of 7.4 are unusually high. Therefore the release results at pH 7.4 corresponding Pharmacopoeia are not reported.

Surprisingly with the tablets according to the invention at pH 1.2 oversaturations with up to about 70% dissolved naproxen can be achieved, such as Examples 1, 18 and 26 illustrate. As well it should be expressly mentioned that the pH value of the dissolution medium in each case was practically not changed by the basic auxiliary agent and remained below pH 1.3.

The decline of the curves incipient after about 10-20 minutes is a consequence of the gradual crystallisation of the naproxen under in vitro conditions, whereby, the oversaturation is gradually broken down. It is certain that the oversaturation phenomenon plays an important role under in vivo resorption and that oversaturations are stabilised through the complex composition of the gastric and intestinal juices clearly better than under in vitro conditions.

In addition it must be taken into account that under in vivo conditions oversaturation phenomenon in the stomach are if anything strengthened through the use according to the invention of sodium naproxen with acid buffering basic auxiliary agents, as well as possible crystallisation delaying auxiliary agents, such as polyvinylpyrrolidone. In addition the resorption can be further accelerated through combination of CO₂-forming basic auxiliary agents with tenside, whereby a fine foam arises, which through its large surface very finely divides potentially precipitating, amorphous naproxen and rapidly goes into solution again with the higher pH values in the duodenum, whereby this is available for immediate resorption.

Example 30

116.504 kg of sodium naproxen, 8.473 kg of crosscarmellose sodium, 2.118 kg of talc, 39.717 kg of sodium hydrogen carbonate and 37.811 kg of microcrystalline cellulose are weighed and filled through a vibration sieve of 1.5 mm mesh size into a 1200 L tank in this order. The ingredients are blended for 20 minutes with a speed of 6 rpm.

2.915 kg of magnesium stearate is weighed and sieved through a 1 mm sieve. It is added to the above described pre-blend. After the addition of magnesium stearate the pre-blend is blended for a further 5 minutes with the same blending speed.

After blending the pre-blend is compacted on an industrial scale roller compactor with a fixed gap-size. The compaction force is adjusted to 35-40 kN to achieve a suitable granule structure. The screen size of the granulator

is a 1.0 mm sieve. Particles finer than 100 μ m are separated by a vibration sieve and are directly recycled by a vacuum transport into the feeding hopper of the compactor and are compacted again.

- 5 After the compaction step the granules are blended for 5 minutes to make them homogeneous. After this, the remainder of talc (4.1 kg) and magnesium stearate (1.538 kg) are added to the granules and blended for additional 5 minutes.

10 The final blend is used for tableting on a rotary tableting machine. Tablets with a final weight of 400 mg and a hardness of 80-120 N are achieved.

15 After tableting a coating solution is prepared by dispersing 6.144 kg of Opadry Blue HP into 24.576 kg of purified water: this solution is stirred for 2 hours before use. Into a coating pan, this solution is sprayed onto the cores until the tablet mass reaches 410 mg.

Claims

1. Non-effervescent tablet for oral administration of sodium naproxen comprising a tablet core and, if desired, a sugar or film coat on the tablet core, wherein the tablet
5 core consists of 30 to 99% by weight of sodium naproxen and 70 to 1% by weight of auxiliary agent component, comprising at least one basic auxiliary agent, based on the weight of the tablet core.
2. Tablet as claimed in claim 1, wherein the tablet core
10 consists of 30 to 95% by weight of sodium naproxen and 70 to 5% by weight of auxiliary agent component, based on the weight of the tablet core.
3. Tablet as claimed in claim 1 or 2, wherein the tablet
15 core consists of 60 to 95% by weight of sodium naproxen and 40 to 5% by weight of auxiliary agent component, based on the weight of the tablet core.
4. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein
20 the tablet core consists of 70 to 93% by weight of sodium naproxen and 30 to 7% by weight of auxiliary agent component, based on the weight of the tablet core.
5. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 4, wherein the sodium naproxen has a water content of 0.05 to 14% by weight.
6. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 5, wherein
25 the sodium naproxen has a water content of 6 to 12.5% by

weight.

7. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 6, wherein the auxiliary agent component comprises one or more basic auxiliary agents in a total quantity of at least 5% by weight, based on the weight of the tablet core.
8. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 7, wherein the auxiliary agent component comprises one or more basic auxiliary agents in a total quantity of 10 to 30% 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 agent component comprises one or more basic auxiliary agents in a total quantity of 15 to 25% by weight, based on the weight of the tablet core.
10. Tablet as claimed in any one of the claims 1 to 9, wherein the basic auxiliary agent is water soluble.
11. Tablet as claimed in any one of the claims 1 to 10, wherein the basic auxiliary agent is 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 basic auxiliary agent is 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 basic auxiliary agent is selected from sodium hydrogen carbonate and potassium hydrogen carbonate.

14. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 13, wherein the auxiliary agent component comprises one or more neutral
5 to weakly acidic fillers that improve the compressibility.

15. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 14, wherein the auxiliary agent component comprises one or more water soluble, neutral to weakly acidic fillers that improve the compressibility.

10 16. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 15, wherein the auxiliary agent 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
15 salts, neutral to weakly acidic alkaline earth metal salts, and neutral to weakly acidic ammonium salts.

17. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 16, wherein the auxiliary agent component comprises one or more fillers, selected from hexoses, non-crosslinked polyvinylpyrrolidone,
20 maltodextrin and sodium chloride.

18. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 17, wherein the auxiliary agent component comprises non-crosslinked polyvinylpyrrolidone as filler.

19. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 18, wherein
25 the auxiliary agent component comprises one or more non-water soluble fillers that improve the compressibility and the

tablet disintegration.

20. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 19, wherein the auxiliary agent component comprises one or more fillers, selected from native and microcrystalline celluloses,
5 starches, modified starches, calcium phosphates and silicon oxide.
21. Tablet as claimed in any one of claims 14 to 20, wherein the proportion of filler is 1 to 50% by weight, based on the weight of the tablet core.
- 10 22. Tablet as claimed in any one of claims 14 to 21, wherein the proportion of filler is 3 to 30% by weight, based on the weight of the tablet core.
23. Tablet as claimed in any one of claims 14 to 22, wherein the proportion of filler is 10 to 25% by weight, based on the
15 weight of the tablet core.
24. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 23, wherein the auxiliary agent component comprises at least one basic auxiliary agent, selected from sodium hydrogen carbonate and potassium hydrogen carbonate, and non-crosslinked
20 polyvinylpyrrolidone as filler.
25. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 24, wherein the auxiliary agent component comprises, based on the weight of the tablet core, .5 to 20% by weight of basic auxiliary agent, selected from sodium hydrogen carbonate and potassium
25 hydrogen carbonate, and 5 to 20% by weight of non-crosslinked polyvinylpyrrolidone as filler.

26. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 25, wherein the auxiliary agent component comprises a disintegrant.

27. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 26, wherein the auxiliary agent component comprises a disintegrant

5 selected from croscarmellose, crospovidone and crosslinked sodium carboxymethyl starch.

28. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 27, wherein the auxiliary agent component comprises one or more lubricants and/or glidants.

10 29. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 25, wherein the tablet core does not contain any lubricant and does not contain any glidant.

30. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 29, wherein the auxiliary agent component contains one or more ionic or
15 non-ionic tensides.

31. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 30, wherein the auxiliary agent component contains one or more tensides, selected from sodium lauryl sulphate, sodium dodecyl sulphate, polysorbate and saccharose monopalmitate.

20 32. Tablet as claimed in claim 30 or 31, wherein the proportion of tenside is 0.1 to 5% by weight, based on the weight of the tablet core.

33. Tablet as claimed in any one of claims 1 to 32, wherein the tablet core consists of a granulate with a granular size
25 distribution from 0.25 to 1.25 mm.

34. Tablet as claimed in any one of the claims 1 to 33, wherein the hardness of the tablet core is at least 30 N.

35. Tablet as claimed in any one of the claims 1 to 34 with a content of sodium naproxen of 110 to 660 mg, based on the
5 water-free sodium naproxen.

36. Tablet as claimed in any one of the claims 1 to 13 and 33 to 35, wherein the tablet core consists of sodium naproxen and basic auxiliary agent.

37. Tablet as claimed in claim 1, comprising sodium
10 naproxen, sodium hydrogen carbonate, microcrystalline cellulose, croscarmellose, talc, and magnesium stearate.

38. Tablet as claimed in claim 37, comprising 50 to 60 % by weight of sodium naproxen, 15 to 25 % by weight of sodium hydrogen carbonate, 15 to 25 % by weight of microcrystalline
15 cellulose, 2 to 6 % by weight of croscarmellose, 1 to 5 % by weight of talc, and 0.5 to 2.2 % by weight of magnesium stearate.

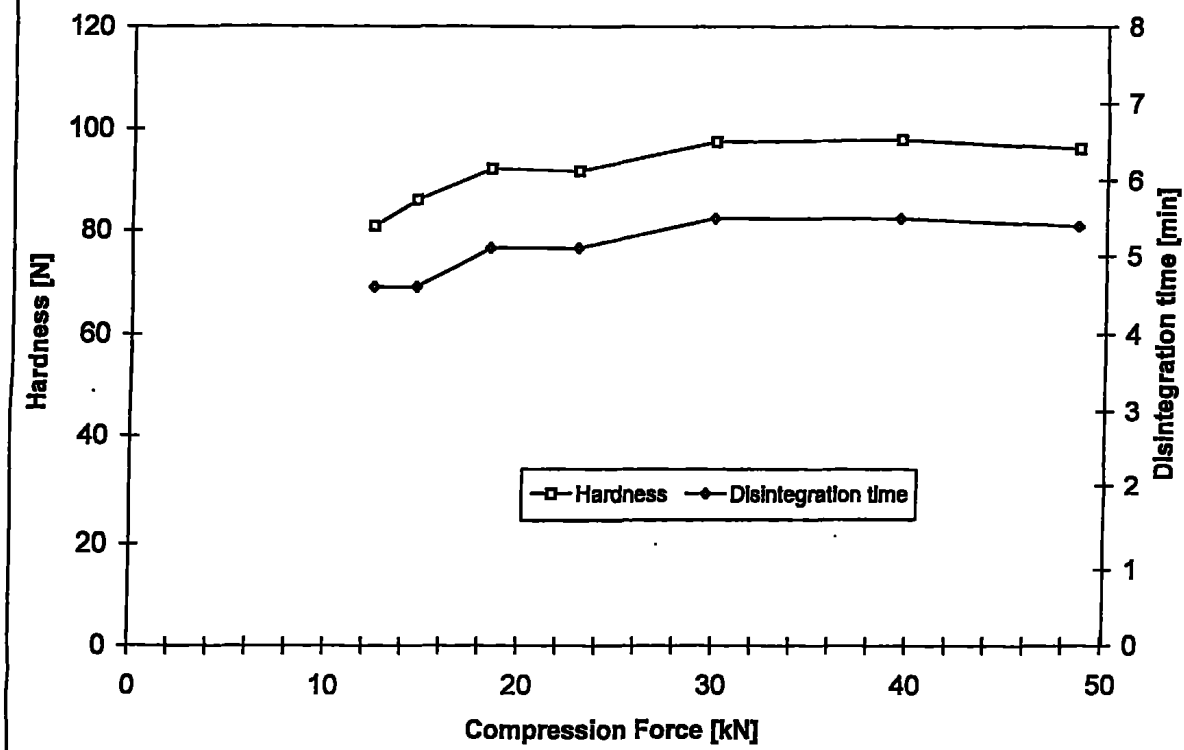
39. Tablet as claimed in claim 37, comprising 55 to 65 % by weight of sodium naproxen, 10 to 25 % by weight of sodium
20 hydrogen carbonate, 2 to 15 % by weight of microcrystalline cellulose, 2 to 6 % by weight of croscarmellose, 1 to 5 % by weight of talc, and 0.5 to 2.2 % by weight of magnesium stearate.

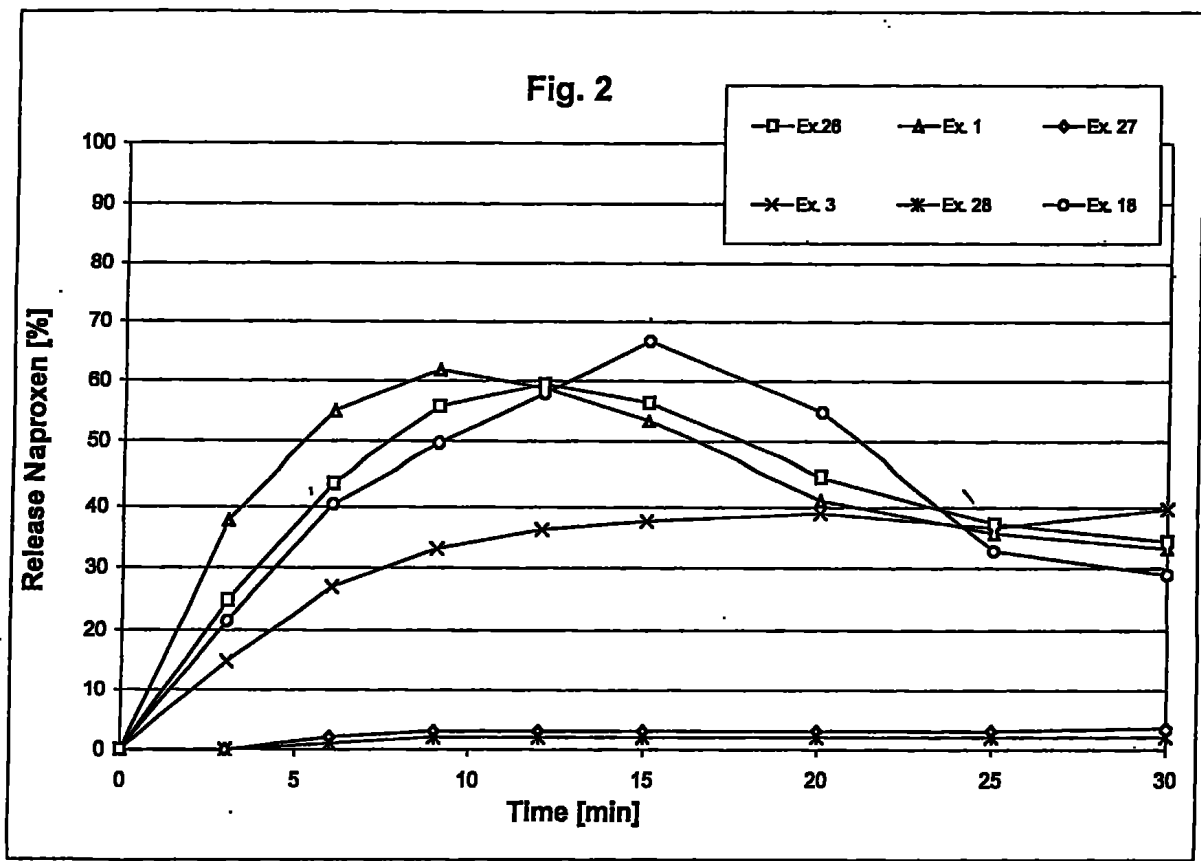
40. Tablet as claimed in claim 39, comprising 55 to 65 % by
25 weight of sodium naproxen, 10 to 25 % by weight of sodium hydrogen carbonate, 5 to 10 % by weight of hydroxyl propyl

cellulose, 2 to 15 % by weight of microcrystalline cellulose, 2 to 6 % by weight of croscarmellose, 1 to 5 % by weight of talc, and 0.5 to 2.2 % by weight of magnesium stearate.

41. Process for producing a non-effervescent tablet for oral
5 administration of sodium naproxen comprising a tablet core
and, if desired, a sugar or film coat on the tablet core,
wherein the tablet core consists of 30 to 99% by weight
sodium naproxen and 70 to 1% by weight auxiliary agent
component, comprising at least one basic auxiliary agent,
10 based on the weight of the tablet core, characterized in that
a mixture the sodium naproxen and the auxiliary agent
component is compressed into the tablet cores and, if
desired, the tablet cores are coated with a sugar or film
coat.

Fig. 1





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CH2004/000655

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20 A61K31/192

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, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 165 506 A (JAIN ET AL) 26 December 2000 (2000-12-26) claims 1,3	1-41
X	US 5 034 416 A (SMITH ET AL) 23 July 1991 (1991-07-23) column 5; example 13	1-41
X	US 6 284 274 B1 (MERRILL SONYA ET AL) 4 September 2001 (2001-09-04) claims 4,5	1-41
X	WO 02/083105 A (ZAGROS PHARMA INC; JAMALI, FAKHREDDIN) 24 October 2002 (2002-10-24) page 3, lines 23-29 page 3, lines 33,34 page 9, lines 31-34 paragraph bridging page 5 and page 6 -/-	1-41

☒ 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim 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.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2005

Date of mailing of the international search report

28/02/2005

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 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baumgärtner, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/CH2004/000655

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/083110 A (ZAGROS PHARMA, INC; JAMALI, FAKHREDDIN) 24 October 2002 (2002-10-24) page 3, line 2 page 4, lines 4-18 page 6, line 30 - page 7, line 4 page 9, lines 21,22 page 13 - page 14, example 2, formulation 2	1-41
X	WO 97/30699 A (THE BOOTS COMPANY PLC; PRICE, IAN, ASHLEY) 28 August 1997 (1997-08-28) claim 1 page 20; example 1	1-41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH2004/000655

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6165506	A	26-12-2000	AT 219932 T	15-07-2002
			AU 5677099 A	27-03-2000
			CA 2342309 A1	16-03-2000
			DE 69902046 D1	08-08-2002
			DE 69902046 T2	27-02-2003
			EP 1109536 A1	27-06-2001
			JP 2002524413 T	06-08-2002
			WO 0013672 A1	16-03-2000
US 5034416	A	23-07-1991	US 4873231 A	10-10-1989
			US 5173287 A	22-12-1992
US 6284274	B1	04-09-2001	US 6077538 A	20-06-2000
			US 5948787 A	07-09-1999
WO 02083105	A	24-10-2002	CA 2455274 A1	24-10-2002
			EP 1379226 A2	14-01-2004
			WO 02083105 A2	24-10-2002
			WO 02083110 A2	24-10-2002
			US 2002192161 A1	19-12-2002
			US 2003008003 A1	09-01-2003
			US 2003026834 A1	06-02-2003
WO 02083110	A	24-10-2002	WO 02083110 A2	24-10-2002
			CA 2455274 A1	24-10-2002
			EP 1379226 A2	14-01-2004
			WO 02083105 A2	24-10-2002
			US 2002192161 A1	19-12-2002
			US 2003008003 A1	09-01-2003
			US 2003026834 A1	06-02-2003
WO 9730699	A	28-08-1997	AT 273696 T	15-09-2004
			AU 722991 B2	17-08-2000
			AU 1793797 A	10-09-1997
			BG 64165 B1	31-03-2004
			BG 102744 A	31-05-1999
			CA 2246344 A1	28-08-1997
			CN 1215989 A	05-05-1999
			CZ 9802617 A3	11-11-1998
			DE 69730314 D1	23-09-2004
			WO 9730699 A2	28-08-1997
			EP 0881899 A2	09-12-1998
			HU 9901454 A2	30-08-1999
			JP 2000507922 T	27-06-2000
			NO 983825 A	20-10-1998
			NZ 331416 A	28-02-2000
			PL 328465 A1	01-02-1999
			RU 2182000 C2	10-05-2002
			SK 114298 A3	11-01-1999
			US 2002034540 A1	21-03-2002
			ZA 9701446 A	25-11-1997

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

(18) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



NOTA: Este documento es una traducción de la versión original en alemán.

(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de mayo de 2005 (12.05.2005)

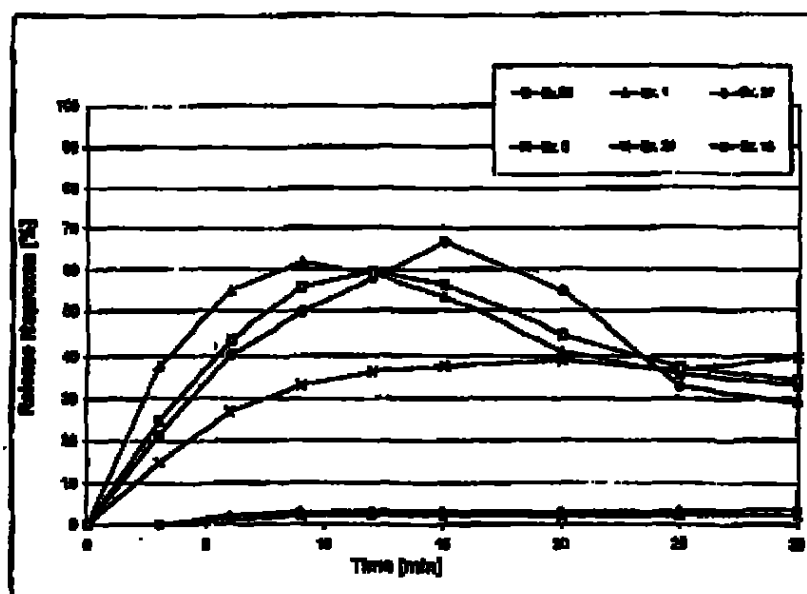
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/041938 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 9/20, 31/192
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/CH2004/000586
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 29 de octubre de 2004 (29.10.2004)
- (25) Lenguaje de entrega: Inglés
- (26) Lenguaje de Publicación: Inglés
- (30) Datos de la Prioridad: 1848/3 30 de octubre de 2003 (30.10.2003) CH
- (71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): BAYER CONSUMER CARE AG [CH/CH]; Peter-Marian-Str. 84, CH-4052 Basel (CH).
- (72) Inventores:
- (75) Inventores/Solicitantes (solo para US): GRUBER, Peter [DE/DE]; Bächelhurst 13b, 79249, Merzhausen (DE). SIEGMUND, Martin [DE/DE]; Kaerndelweg 1, 79616 Rheinfelden (DE)
- (74) Agente: BRAUN BRAUN, A., HERITIER ESCHMANN AG; Holbeinstrasse 38-38, CH-4051 Basel (CH).
- (81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para todo tipo de protección nacional disponible): 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, MAMD, 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 (a menos que se indique lo contrario para todo tipo de protección regional disponible): 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, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declaraciones bajo la Regla 4.17:
— del inventor (Regla 4.17(M)) solo para US

[Continúa en la siguiente página]

(54) Título: FORMA NO EFERVESCENTE DE NAXOPRENO DE SODIO QUE COMPRENDE BICARBONATO DE SODIO I.A.



(57) Resumen: Una tableta no efervescente de naxopreno de sodio, que comprende un núcleo de tableta y, si se desea, un recubrimiento o película de azúcar, en donde el núcleo de la tableta, en base al peso del núcleo de la tableta, consiste de 30 a 99% en peso de naxopreno de sodio y de 70 a 1 % en peso de un componente de agente auxiliar, que comprende al menos un agente auxiliar básico, posee dureza suficiente, y es comparativamente pequeño y lleva a un incremento particularmente alto en el nivel en la sangre y por lo tanto a una activación acelerada del efecto analgésico.

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

13: 10/1/11
24

Bayer Consumer Care AG

CASE BHC 05 1 012

FORMA DE PRESENTACIÓN DEL NÁPROXENO SÓDICO

Descripción

La presente invención hace referencia a una formulación de comprimidos no efervescente para la administración del naproxeno sódico y a un procedimiento para su fabricación.

5 El naproxeno, es decir el ácido (S)-2-(6-metoxi-2-naftil)própiónico es un principio activo conocido con propiedades analgésicas, antiflogísticas y antipiréticas, que se emplea especialmente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y dolores, como las enfermedades reumáticas,
10 los dolores de cabeza, migrañas, dolores de muelas, dolores de espalda, dolores de músculos, dolores postoperatorios y similares. Por lo tanto, la acción prolongada del naproxeno en los dolores de cabeza congénitos y los dolores constantes de músculos y articulaciones es una ventaja.

15 Otro punto esencial especialmente en el tratamiento del dolor es la obtención de un efecto de acción rápida. Para conseguirlo, el principio activo debe ser rápidamente liberado y reabsorbido, lo que en el caso de formas de presentación sólidas presupone que éstas se desintegren
20 rápidamente en el tracto gastrointestinal. Por otro lado, las formas de presentación sólidas deben ser suficientemente pequeñas como para que puedan ingerirse sin problemas.

Sin embargo, las formulaciones deben contener las sustancias auxiliares apropiadas en una cantidad suficiente,
25 para que las fórmulas de las máquinas de comprimidos habituales sean fácilmente comprimibles, no se adhieran a las

herramientas y den lugar a unos comprimidos rápidamente disgregables con dureza suficiente. La obtención de un efecto de acción rápida se ve dificultada por que el naproxeno en un medio ácido, especialmente en los ácidos gástricos, es
5 prácticamente insoluble, de manera que la disolución y resorción del principio activo puede verse retardada considerablemente.

Por lo tanto en los ensayos no hace falta mejorar la solubilidad del ácido naproxénico.

10 En la WO 97/18245 se ha fabricado un complejo de naproxeno (forma ácida) y β -ciclodextrina. La relación entre la sustancia activa y la β -ciclodextrina es, sin embargo, tan
poco favorable que no pueden fabricarse comprimidos masticables. Además, no es seguro que el naproxeno in vivo se
15 disuelva y sea reabsorbido de un modo suficientemente rápido del complejo de β -ciclodextrina. En cualquier caso, de todo ello puede deducirse que la liberación del naproxeno del complejo, que depende de las condiciones del pH, de las concentraciones iónicas etc., está sometida a unas
20 considerables oscilaciones en el tracto gastrointestinal.

En la DE 4410470 se ha descrito una composición de naproxeno con 0,8-1,5 moles de arginina y 0-0,7 moles de sustancias auxiliares básicas, que se refieren a 1 mol de naproxeno. Las formas farmacéuticas preferidas constan de
25 granulados, que se disuelven en agua antes de su ingestión. Con ello se forma la sal correspondiente debido al pH básico

de la solución de naproxen . Seguramente, este proces de disolución no tiene lugar en unos comprimidos en el estómago en presencia del ácido gástrico. Puesto que las sustancias auxiliares son difícilmente solubles en agua, serán
5 preferiblemente tamponadas por el ácido gástrico, antes de disolver el naproxeno tan difícilmente soluble. Además, dicha fórmula conduce a unos comprimidos muy grandes, difíciles de tragar, y debido al aditivo de 0,8-1,5 equivalentes molares de arginina resulta muy cara.

10 Sin embargo, existen en el mercado comprimidos que contienen la sal de naproxeno sódico en presencia de sustancias auxiliares corrientes en el núcleo de los comprimidos, como la celulosa microcristalina, materias explosivas y estearato de magnesio. La liberación del
15 principio activo es muy mala a pH 1,2 (compárese con la figura 2 y el ejemplo 27).

Además, se ha intentado mejorar notablemente la unión a presión y la solubilidad del naproxeno mediante el secado por pulverización del naproxeno o del naproxeno sódico (US
20 5470580). También se han fabricado comprimidos con naproxen sódico y manitol secado por pulverización (CA 2363538), de manera que el manitol secado pulverizando pueda mejorar asimismo el proceso de disolución del principio activo.

En la US 2002/187195 se han descrito cápsulas de
25 gelatina blanda, que contienen polietilenglicol, propionato sódico y un Cosolvente como la isosorbida de dimetilo. Como

principios activos preferidos se mencionan la aspirina o el naproxeno.

Todas las fórmulas anteriormente mencionadas tienen además de los inconvenientes ya mencionados, el inconveniente principal de que a la dependencia del proceso de disolución de las condiciones fisiológicas en el estómago y a la obtención de una disolución reproducible se le presta muy poca atención. Así por ejemplo, el naproxeno sódico en presencia de ácido precipita inmediatamente como una masa hidrófoba grasa, que retarda el posterior proceso de disgregación del núcleo del comprimido así como el proceso de disolución de la sustancia activa. En lugar de ello se forman de nuevo paulatinamente unos cristales de naproxeno, que son de la forma ácida hidrófoba del naproxeno precipitado tipo graso, que se disuelven demasiado lentamente al pasar al duodeno y por ello aumenta el pH. Mientras que el naproxeno a pH 7,4 se disuelve rápidamente debido a la formación de la sal, en el duodeno no se alcanzan valores de pH de 7. Esto hace que el naproxeno se disuelva primero paulatinamente en las zonas del intestino más profundas y por tanto no sea posible una disposición rápida del nivel de principio activo.

La invención se basa en el cometido de preparar una fórmula de comprimidos que pueda fabricarse desde el punto de vista técnico de la producción, que confirme una liberación y resorción rápida del principio activo y permita unos tamaños de comprimidos comparativamente pequeños.

El cometido se resuelve mediante un comprimido no efervescente para la administración oral del naproxeno sódico, que consta de un núcleo de comprimido y si se desea de un revestimiento de azúcar o de película para el núcleo del comprimido, de manera que el núcleo del comprimido conste de un 30 hasta un 99% en peso de naproxeno sódico y de un 70 hasta un 1% en peso de componentes auxiliares, que incluyan al menos un aditivo básico, respecto al peso del núcleo del comprimido.

En general, se prefieren fórmulas de comprimidos en las cuales el núcleo del comprimido, respecto al peso del núcleo del comprimido, conste de un 30 hasta de un 95% en peso de naproxeno sódico y de un 70 hasta un 5% en peso del componente auxiliar. La sal sódica de naproxeno puede presentarse en las fórmulas de comprimidos según la invención en una forma esencialmente anhidra o en forma de un hidrato, por ejemplo, como dihidrato; típicamente el contenido en agua de la sal sódica de naproxeno puede ser del 0,05 hasta del 14% en peso respecto al peso del hidrato. El componente auxiliar puede contener una o varias sustancias auxiliares básicas; preferiblemente, la cantidad total es como mínimo de un 5% en peso respecto al peso del núcleo del comprimido.

Sorprendentemente se ha descubierto que la capacidad de comprimir del naproxeno sódico depende del contenido en agua y que es posible, contrariamente a la teoría de uso habitual, fabricar comprimidos con suficiente dureza y tiempos cortos

de disgregación, que puedan contener además del naproxeno
sódico meramente una proporción escasa en aditivo básico, si
se emplea un naproxeno sódico con un contenido en agua del
0,05 hasta del 14% en peso, preferiblemente del 6 hasta del
5 12,5% en peso, y el contenido en agua es controlado con
precisión. Debido a las malas propiedades de compresión y a
la estructura tipo cerosa el especialista normalmente n
intenta fabricar un comprimido sin sustancias auxiliares,
sino que probablemente añade grandes cantidades de sustancias
10 de relleno y disgregantes que puedan comprimirse, obteniendo
con ello unas propiedades de disgregación y compresión muy
útiles. Por tanto resultaba sorprendente que pudieran
fabricarse comprimidos con un contenido adecuado de agua, que
contuvieran casi exclusivamente naproxeno sódico y solamente
15 una parte insignificante de aditivo básico.

- En la representación gráfica se muestran las
- Figura 1 La dureza y el tiempo de disgregación de un com-
primido conforme a la invención, en función de la
fuerza de compresión empleada en la fabricación
20 del comprimido
- Figura 2 El perfil de disolución de los comprimidos con-
forme a la invención y de las fórmulas comparativas
en ácido clorhídrico 0,1 M(pH 1,2) es de 50 UpM
según el método Paddle.
- 25 El naproxeno sódico puede ser prácticamente anhidro o
bien presentarse como mono- o dihidrato o como mezcla de

ambas formas. La forma anhidra y el monohidrato son higroscópicas y absorben agua al formar el dihidrat . Por ejemplo, el naproxeno sódico anhidro absorbe de un modo espontáneo hasta aproximadamente un 12,5% en peso de agua a una humedad del aire relativa del 43% r.F. Al emplear el anhidrato o del monohidrato se obtiene un comprimido higroscópico, que necesita un envase más grueso. Sorprendentemente, se ha descubierto que la dureza y los tiempos de disgregación de los comprimidos conforme a la invención son independientes también de la presión que se emplea en la fabricación del comprimido, en presencia de un disgregante clásico. La figura 1 muestra en una representación gráfica la dureza que se puede medir por medio de un medidor de dureza Schleuniger y los tiempos de disgregación medidos en agua a 37°C en función de la fuerza de compresión para un comprimido según la invención, que consta de 251,4 mg (lo que corresponde a 220 mg de naproxeno sódico anhidro) de naproxeno sódico dihidratado (contenido en agua del 12,5 hasta del 14% en peso), 50 mg de polivinilpirrolidona K 25 y 50 mg de bicarbonato sódico. Como resulta evidente, un aumento de la fuerza de compresión de 20 a 50 kN lleva únicamente a un incremento de la dureza y del tiempo de disgregación insignificante. Debido a este hallazgo sorprendente puede excluirse prácticamente del todo el peligro de que, debido al empleo de una presión de compresión demasiado alta, puedan formarse comprimidos con una dureza

demasiado elevada y unas propiedades de liberación y disgregación perjudiciales, lo que dificultaría adicionalmente la producción de comprimidos conforme a la invención.

5 Además, se ha descubierto sorprendentemente que pueden fabricarse comprimidos conforme a la invención sin aditivo de un lubricante como el estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido estearínico, triglicéridos grasos y similares. Se sabe que a las mezclas deben añadirse habitualmente
10 elementos lubricantes para que no lleguen a adherirse a las herramientas o máquinas de comprimidos y el roce o la fricción al expulsar los comprimidos no sea demasiado alto. Sin emplear un lubricante normalmente se producen trastornos considerables en los comprimidos, que tienen como
15 consecuencia que deban ajustarse las presiones de la fabricación y los comprimidos sean inútiles ya que al salir de la máquina resultan dañados. Por ello resultaba totalmente sorprendente que para la fabricación de comprimidos conforme a la invención se renunciara al lubricante y en las prensas
20 de producción de comprimidos habituales millones de comprimidos pudieran ser comprimidos sin un lubricante interno. Además los lubricantes usuales son hidrófobos e empeoran la capacidad de compresión y las propiedades de disgregación. Las fórmulas de comprimidos conforme a la
25 invención no contienen ninguna cantidad significativa (es decir menor de un 0,1% en peso) de lubricante en el núcleo

del comprimido y están totalmente libres de lubricantes internos.

Sin embargo, si el naproxeno sódico posee únicamente un contenido en agua muy escaso (inferior, por ejemplo, a un 1% en peso) se recomienda emplear aproximadamente un 0,1 hasta un 5% en peso de lubricante y /o de deslizante, respecto al peso del núcleo del comprimido. Lo más típico en dichos casos puede ser que la proporción de lubricante (como estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico o triglicéridos grasos) sea del 0,5 hasta del 1,0% en peso y la proporción de deslizante (por ejemplo, talco) sea del 2 hasta del 3% en peso.

Además se ha demostrado que si se renuncia al lubricante interno tampoco es necesario añadir a la mezcla de comprimidos un disgregante. Con ello disminuye la proporción de sustancias auxiliares o bien se renuncia del todo a los materiales de relleno. La solubilidad en el agua del naproxeno sódico es realmente tan grande que no sirve apenas mejorar la disgregación del comprimido mediante la adición de un disgregante convencional o bien las combinaciones de materiales de relleno como la celulosa microcristalina con disgregantes. Las fórmulas de comprimidos conforme a la invención no contienen preferiblemente ninguna cantidad significativa (es decir menor de un 1% en peso) de disgregante o materiales de relleno con propiedades disgregantes, como la polivinilpirrolidona reticulada, los

silicatos de magnesio y aluminio, la celulosa microcristalina, el almidón, los almidones de carboximetilcelulosa sódica etc., y están preferiblemente libres de dichas sustancias.

5 Si el naproxeno sódico tiene un contenido muy escaso en agua, se recomienda emplear además de lubricantes y /o medios deslizantes, sustancias auxiliares que mejoren la capacidad de compresión de los comprimidos como la celulosa microcristalina.

10 Los tiempos o periodos de disgregación de los comprimidos conforme a la invención son en general claramente inferiores a los 10 minutos, normalmente entre 2 y 7 minutos. Debido a la elevada solubilidad en agua del naproxeno sódico y al abandono o renuncia del disgregante interno, los
15 comprimidos conforme a la invención conducen a una liberación especialmente rápida y a una resorción del principio activo y con ello a un aumento veloz del nivel de sangre y de la concentración de zona activa. Además se ha descubierto que los comprimidos conforme a la invención, que al menos
20 contienen un 5% en peso de componentes básicos, pueden conducir en un medio ácido a disoluciones claramente sobresaturadas, donde se requiere además una resorción rápida. La presente invención facilita con ello, en comparación con los conocidos medicamentos de naproxeno, que
25 se consiga rápidamente un nivel sanguíneo eficaz y con ello un efecto analgésico de acción acelerada. Disminuye así el

peligro de que el paciente, como consecuencia de una entrada lenta del efecto analgésico se tenga que tomar tr comprimido antes de tiempo.

El abandono del disgregante y del lubricante y de la
5 reducción o eliminación de otras sustancias auxiliares en las fórmulas de comprimidos conforme a la invención permiten una reducción clara de los pesos de los comprimidos y de sus tamaños. Puesto que la cantidad equivalente a 200 mg de Naproxeno equivale únicamente a 220 mg de naproxeno sódico,
10 la diferencia de peso respecto al naproxeno insoluble no es demasiado grande, incluso cuando debido a la buena capacidad de compresión se emplea un naproxeno sódico con un 12,5% en peso de agua (naproxeno sódico dihidratado). En este caso, la cantidad equivalente a 200 mg de naproxeno es únicamente de
15 unos 250 mg de naproxeno sódico dihidratado. Los comprimidos conforme a la invención son consecuentemente tan reabsorbibles rápidamente como comparativamente pequeños.

La expresión "núcleo del comprimido" se refiere en el ámbito de la presente invención a un comprimido sin azúcar ni
20 película de revestimiento.

En el ámbito de la presente invención, se ha estimado el contenido en agua del naproxeno sódico como una pérdida de sequedad a 105°C. Con ello se elimina el agua cristalina y el agua absorbida.

25 La parte de naproxeno sódico en las fórmulas de comprimidos conforme a la invención puede ser preferiblemente

del 30 hasta del 95% en peso, respecto al peso del núcleo del comprimido, en particular del 60 hasta del 95% en peso, y típicamente del 70 hasta del 93% en peso, especialmente del 70 hasta del 85% en peso. Según ello, la parte de sustancia
5 auxiliar en el núcleo del comprimido es preferiblemente del orden del 70 hasta del 5% en peso, muy especialmente del 40 hasta del 5% en peso, y típicamente del 30 hasta del 7% en peso, en particular del 30 hasta del 15% en peso.

Conforme a una forma de ejecución de la presente
10 invención, el núcleo de comprimidos puede constar básicamente de naproxeno sódico y de una sustancia auxiliar básica. Preferiblemente la proporción de sustancia auxiliar básica es como mínimo de un 5% en peso respecto al peso del núcleo del comprimido. Además, el contenido en agua del naproxeno sódico
15 en esta forma de ejecución debería ser preferiblemente de un 10 hasta de un 14% en peso, de un 11 hasta de un 13% en peso, en especial de un 11,5 hasta de un 12,5% en peso. Además el comprimido debería presentar una dureza de comprimido (medida según el medidor de dureza Schleuniger) de cómo mínimo unos
20 30 N, en especial de cómo mínimo 40 N.

En general, se prefiere sin embargo emplear en un núcleo del comprimido además de una o varias sustancias auxiliares básicas, que preferiblemente pueden presentarse en una cantidad total de al menos un 5% en peso, respecto al pes
25 del núcleo del comprimido, un porcentaje pequeño de cómo mínimo un 0,1% en peso de una o varias sustancias auxiliares.

La proporción de naproxeno sódico es en este caso preferiblemente más elevada, del orden del 94,9% en peso, respecto al peso del núcleo del comprimido.

Las sustancias auxiliares que se emplean en el núcleo del comprimido pueden ser sustancias básicamente solubles en agua o bien difícilmente solubles en agua o bien totalmente insolubles. Por ejemplo, puede desearse ocasionalmente emplear un aglutinante insoluble en la mezcla de comprimidos o bien un material de relleno insoluble, celulosas nativas y microcristalinas, almidones, almidón modificado, fosfato cálcico y dióxido de silicio y /o un lubricante como la croscarmelosa, crospovidona y el carboximetilalmidón sódico reticulado. En general, se prefiere emplear sustancias auxiliares predominantemente o exclusivamente solubles en agua en el núcleo del comprimido. Como "soluble en agua" se entiende aquellas sustancias en el ámbito de la presente invención, que en agua son solubles a 25°C en una concentración de como mínimo un 1% en peso. Se prefiere especialmente el uso del material auxiliar soluble en agua, la povidona como otra sustancia auxiliar además de la sustancia básica.

El porcentaje global de dichas sustancias auxiliares (que preferiblemente pueden ser solubles en agua) incluyendo a las sustancias básicas puede ser preferiblemente del 7 hasta del 70% en peso, especialmente del 20 hasta del 40% en peso y muy especialmente del 25 hasta del 35% en peso,

respect al peso del núcleo del comprimido. La parte de naproxeno sódico en el núcleo del comprimido puede ser preferiblemente del 30 hasta del 93% en peso, especialmente del 60 hasta del 80% en peso y en particular del 65 hasta del 75% en peso.

Como sustancias auxiliares en el núcleo del comprimido son también apropiados los materiales de relleno además de las sustancias básicas. Además el núcleo del comprimido puede contener uno o varios tensoactivos iónicos o no iónicos, por ejemplo, el laurilsulfato sódico, dodecilsulfato sódico, polisorbato o monopalmitato de sacarosa. La parte de tensoactivos, en caso de que exista, puede ser por ejemplo del 0,1 hasta del 10% en peso, respecto al peso del núcleo del comprimido, pero es preferiblemente superior a un 5% en peso.

Las sustancias auxiliares básicas que se emplean preferiblemente son aquellas sustancias que en una concentración del 1% en peso dan lugar a una solución o suspensión acuosa con un valor de pH de 7,5 como mínim . Los ejemplos de sustancias auxiliares básicas especialmente preferidas son las sales básicas de metales alcalin s, alcalinotérreos y las sales de amonio, por ejemplo en forma de carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, bifosfatos, óxid s, hidróxidos, citratos, tartratos, acetatos o propionatos, en particular sales básicas de sodio, sales de potasio y sales de amonio, como el bicarbonato sódico, bicarbonato potásic ,

carbonato sódico, carbonat potásic , carbonat de amonio, citrato trisódico, tartrato disódico, tartrato dipotásico, óxido de magnesio, óxido de calcio, hidróxido de magnesio , hidróxido de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, bifosfato disódico, bifosfato dipotásico, f estat trisódico, fosfato tripotásico, fosfato tricálcico, acetato sódico, acetato de potasio, propionato sódico, etc.. aminoácidos básicos, como la lisina y arginina, y similares. En general, se prefieren las sustancias auxiliares básicas solubles en agua como el bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, citrato trisódico y citrato tripotásico. Se emplean preferiblemente el bicarbonato sódico, bicarbonato potásico o una mezcla de ambos, en particular el bicarbonato sódico.

Las sustancias auxiliares básicas favorecen la formación de un micromedio básico sobre la superficie de los comprimidos y contrarrestan presumiblemente una rápida precipitación del ácido naproxeno en medio ácido. El porcentaje de sustancias auxiliares básicas en el núcleo del comprimido puede ser preferiblemente del 5 hasta del 70% en peso, en particular del 10 hasta del 30% en peso, respecto al peso del núcleo del comprimido. Típicamente se emplea mayoritariamente un 15 hasta un 25% en peso, por ejemplo un 18 hasta un 22% en peso de sustancia auxiliar básica.

Como material de relleno del núcleo del comprimido son generalmente apropiadas las sustancias auxiliares que mej ran

4849

la compresibilidad. Sin embargo se prefieren en general, los materiales de relleno neutros hasta débilmente ácidos que mejoran la compresibilidad, por ejemplo aquellos que presentan una acción tampón. En el ámbito de la presente invención, la expresión de "material de relleno neutro hasta ligeramente ácido" hace referencia a los materiales de relleno que en una concentración del 1% en peso en agua a 25°C dan lugar a una solución o suspensión acuosa con un valor del pH entre 4 y 7,5. Se emplean preferiblemente los materiales de relleno solubles en agua. Por ejemplo, los materiales de relleno que se emplean preferiblemente son el azúcar como la sacarosa, glucosa, fructosa y lactosa, hexoseno como la manita, xilita, maltita y sorbita, el almidón descompuesto enzimáticamente o hidrolizado como la maltodextrina, las ciclodextrinas como la β - y γ -ciclodextrina, la polivinilpirrolidona reticulada (soluble en agua), los alcoholes de polivinilo, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, las sales de aminio, metales alcalinos y alcalinotérreos, los ácidos orgánicos e inorgánicos, en particular, las sales de sodio, potasio, magnesio y calcio, como el cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de magnesio, sulfato sódico, sulfato potásico, sulfato de magnesio, dicitrato de trimagnesio, dicitrato tricálcico, lactato de calcio, gluconato de calcio, bifosfato cálcico y similares. Los materiales de relleno especialmente preferidos son el hexoseno como el sorbitol y manitol, la

polivinilpirrolidona no reticulada, la maltodextrina y el cloruro sódico, en particular la polivinilpirrolidona no reticulada soluble en agua, que además es adecuada para retardar la descomposición del naproxeno en el estómago. Como

5 polivinilpirrolidonas no reticuladas, solubles en agua son por ejemplo apropiadas la Povidona K25-K90 (BASF, Alemania) como la Povidona K25 y Povidona K29-32.

El porcentaje en material de relleno en el núcleo del comprimido puede ser del 1 hasta del 50% en peso respecto al

10 peso del núcleo del comprimido. Se prefiere en general que sea del 3 hasta del 30% en peso, en particular del 10 hasta del 25% en peso y típicamente del 15 hasta del 20% en peso.

La fórmula del comprimido conforme a la invención puede contener sustancias auxiliares básicas y materiales de

15 relleno o solamente materiales de relleno básicos. Si el núcleo del comprimido contiene tanto sustancias auxiliares básicas como materiales de relleno, las cantidades óptimas pueden ser algo inferiores a las cantidades anteriormente mencionadas. La cantidad total de material de relleno y las

20 sustancias auxiliares básicas son preferiblemente como máximo un 70% en peso, a ser posible como máximo un 40% en peso y muy especialmente como máximo un 30% en peso, respecto al peso del núcleo del comprimido.

Según una forma de ejecución especialmente preferida, la

25 fórmula del comprimido según la invención contiene como componente básico el bicarbonato sódico y /o el bicarbonato

potásico y como material de relleno soluble en agua la polivinilpirrolidona no reticulada. Preferiblemente, la fórmula puede contener el 5 hasta el 20% en peso, en particular el 7 hasta del 15% en peso de polivinilpirrolidona reticulada y el 5 hasta el 20% en peso, en especial del 12 hasta el 18% en peso de un bicarbonato sódico y /o de un bicarbonato potásico, respecto al peso del núcleo del comprimido. Preferiblemente, el núcleo del comprimido puede contener además palmitato de sacarosa, por ejemplo en una cantidad del orden del 2,5% en peso. Preferiblemente el núcleo del comprimido puede constar de naproxeno sódico, polivinilpirrolidona no reticulada, bicarbonato sódico y /o potásico y si se desea palmitato de sacarosa.

Para esta forma de ejecución preferida la disgregación del núcleo del comprimido se acelera en un estómago ácido debido al bicarbonato, ya que los comprimidos reaccionan como un comprimido efervescente. La polivinilpirrolidona como sustancia auxiliar que impide la cristalización apoya la formación de soluciones sobresaturadas de naproxeno y retarda su cristalización. La acción efervescente en presencia de los tensoactivos conduce a espuma con una superficie grande. Se evita con ello la concentración masiva de naproxeno precipitado junto a aglomerados de cristales de naproxeno grandes difícilmente solubles y con ello su redisolución se acelera al alcanzar el duodeno.

En caso deseable, la mezcla de comprimidos puede

51-9

contener como sustancia auxiliar incluso un tensoactivo como el dodecilsulfato sódico. El porcentaje de tensoactivo, en caso de que exista, no supera generalmente el 5% en peso y puede ser por ejemplo del 0,1 hasta del 5% en peso, preferiblemente del 0,1 hasta del 3% en peso, típicamente del orden del 2% en peso, respecto al peso del núcleo del comprimido. La adición de un tensoactivo no es necesaria obligatoriamente, porque los núcleos de comprimidos conforme a la invención también pueden estar libres de tensoactivos.

Si el contenido en agua del naproxeno sódico se encuentra en la zona entre el 0,05 y el 6% en peso, en general aparece un porcentaje de sustancia auxiliar comparativamente mayor, para contrarrestar el empeoramiento de las propiedades del comprimido de naproxeno sódico. En este caso, una parte de la sustancia auxiliar, básicamente el material de relleno y el medio auxiliar básico equivalen preferiblemente al 30 hasta el 50% en peso, respecto al peso del núcleo del comprimido.

Los comprimidos conforme a la invención pueden contener el principio activo de naproxeno sódico en las dosis habituales, de manera que debido al bajo porcentaje en sustancia auxiliar incluso sean posibles dosis altas. Los comprimidos conforme a la invención pueden contener, por ejemplo, 110 mg hasta 660 mg de naproxeno sódico (respecto al naproxeno sódico anhidro; lo que corresponde a 100 mg hasta 660 mg de naproxeno), de manera que las dosis son preferiblemente del orden de 220 mg hasta 440 mg.

91
2

En una configuración, la presente invención presenta un comprimido que consta de naproxeno sódico, bicarbonato sódico, celulosa microcristalina, croscarmelosa, talco y estearato de magnesio. En otra configuración, la presente invención presenta un comprimido que comprende un 50 hasta un 60% en peso de naproxeno sódico, un 15 a un 25% en peso de bicarbonato sódico, un 15 a un 25% en peso de celulosa microcristalina, un 2 a un 6% en peso de croscarmelosa, un 1 a un 5% en peso de talco, y un 0,5 a un 2,2% en peso de estearato de magnesio. En otra configuración distinta, la presente invención presenta un comprimido que consta de un 55% a un 65% en peso de naproxeno sódico, un 10 a un 25% en peso de bicarbonato sódico, un 2 a un 15% en peso de celulosa microcristalina, un 2 a un 6% en peso de croscarmelosa, un 1% a un 5% en peso de talco y un 0,5 a un 2,2% en peso de estearato de magnesio. E incluso en otra configuración distinta, la presente invención presenta un comprimido que consta de un 55% a un 65% en peso de naproxeno sódico, un 10 a un 25% en peso de bicarbonato sódico, un 5 a un 10% en peso de hidroxipropilcelulosa, un 2 a un 15% de celulosa microcristalina, un 2 a un 6% en peso de croscarmelosa, un 1% a un 5% en peso de talco y un 0,5 a un 2,2% en peso de estearato de magnesio.

Las fórmulas de comprimidos conforme a la invención pueden recubrirse preferiblemente de una capa de azúcar, de manera que como materiales de revestimiento se utilicen

básicamente todos los materiales de recubrimiento de películas y de azúcar convencionales. El grosor del revestimiento no es crítico; en general, el porcentaje del revestimiento respecto al peso del núcleo del comprimido es
5 meramente del 1 hasta el 10% en peso, preferiblemente del 3 hasta del 6% en peso.

Los comprimidos conforme a la invención pueden ser fabricados de tal forma que se comprima una mezcla de naproxeno sódico y de componentes de material auxiliar a los
10 núcleos de los comprimidos y en caso necesario, se recubran los núcleos de los comprimidos de un revestimiento de película o de azúcar. La fabricación de comprimidos puede realizarse de forma conocida en las habituales prensas de comprimidos. Del mismo modo puede aplicarse un revestimiento
15 de azúcar siguiendo un método habitual. En general es preferible granular en seco el naproxeno sódico antes de la fabricación de los comprimidos, en cualquier caso junto con la sustancia auxiliar o una parte de la sustancia auxiliar. Preferiblemente para la fabricación de comprimidos puede
20 emplearse un granulado con un tamaño de grano de unos 0,25 hasta 1,25 mm, en particular unos 0,4 hasta 1,0 mm o bien el núcleo del comprimido puede constar de un granulado con este tamaño de grano. Si el naproxeno sódico presenta un volumen a granel de como mínimo 0,4 ml/g, puede renunciarse al
25 granulado. Para la determinación del volumen a granel se llena lenta y cuidadosamente una probeta graduada de 250 ml

con una cantidad de sustancia exactamente pesada, sin agitar. Al final se nivela la sustancia agitada, si es necesario, con un pincel en la superficie de la columna y se lee el volumen tomado de la sustancia. El volumen a granel es el cociente
5 entre el volumen leído y la masa de la sustancia aplicada.

Las sustancias auxiliares básicas y las sustancias de relleno empleadas pueden mezclarse o bien antes del granulado o antes de la mezcla final directamente antes de la
10 fabricación de comprimidos, o bien puede emplearse una parte de ambos componentes en el granulado y se añade el resto de la mezcla final. El comprimido contiene además de la sustancia básica auxiliar también material de relleno pero en general se prefiere añadir el material de relleno ya en el granulado y la sustancia auxiliar básica antes de la mezcla
15 final.

La invención se refiere asimismo a un método para conseguir una acción analgésica que engloba la fabricación del comprimido conforme a la invención y su administración a un paciente con dolor.

20 La invención se aclara con los ejemplos siguientes. En los ejemplos, la Kollidon CL (Hoechst, Deutschland) corresponde a una polivinilpirrolidona insoluble en agua, reticulada, la Povidone K25-K90 (BASF, Alemania) a una polivinilpirrolidona no reticulada soluble en agua, la
25 Hypromellose 2910, 6 y 15 mPas (Shin Etsu, Japón) a una hidroxipropilmetilcelulosa soluble en agua, la Magrogol 4000

y Magrogol 6000 (Hoechst, Alemania), el polietilenglicol altamente polimerizado, soluble en agua con un peso molecular medio de 4000 o bien 6000 y el dióxido de titanio (Schweizerhalle, Suiza) un pigmento blanco insoluble en agua.

5

Ejemplo 1

a) 231,0 kg de naproxeno sódico se han mezclado de forma homogénea en un agitador convencional con 30,0 kg de Povidone K25 y 3,0 kg de laurilsulfato sódico durante 10 minutos. Esta mezcla se ha espesado en un compactador de rodillos, y el
10 material espesado se ha hecho pasar a través de un tamiz de 1,0 mm de anchura de malla. La parte con un tamaño de grano inferior a 0,4 mm se ha compactado y triturado de nuevo.

50,0 kg de bicarbonato sódico y 2,0 kg de estearat de magnesio, pasados a través de un tamiz con una anchura de
15 malla de 0,71 mm, se han mezclado en un agitador convencional con el material que va a ser compactado durante 10 minutos. La mezcla final obtenida se ha comprimido en una prensa rotativa con 16 troqueles o punzones a una potencia media de 50.000 comprimidos por hora. Los comprimidos biconvexos,
20 ovoides obtenidos tenía un peso de 316 mg, una longitud de 11,5 mm, una anchura de 7,5 mm y una altura de 4,5 mm.

Para estimar la dureza de los comprimidos se ha medido la fuerza necesaria para la rotura de los comprimidos entre las mordazas motorizadas de un medidor de la dureza
25 Schleuniger. La dureza media (valor medio de 10 mediciones) era de 58 N.

56
86

El tiempo de disgregación de los comprimidos se medía según el método de disgregación descrito en la Farmacopea Europea, 4ª edición, capítulo 2.9.1, página 191, utilizando agua (ph aproximadamente 7) como medio disgregante. El tiempo
5 medio de disgregación de los comprimidos (valor medio de 6 mediciones) era de 5,2 minutos.

b) 316 kg de los comprimidos obtenidos se cargaban en un Glatt-Coater y se pulverizaban a una temperatura del product
de 35°C hasta 42°C con una solución de 3,5 kg de Hypromellose
10 2910, 0,75 kg de lactosa-monohidrato y 0,75 kg de Magrogol
6000 en 10 kg de agua y 40 kg de etanol (96%) y se aislaban.
En las mismas condiciones se pulverizaban los núcleos de los comprimidos recubiertos aislados con una suspensión de 2,8 kg
de Hypromellose 2910, 3,6 kg de lactosa-monohidrato, 1,0 kg
15 de Magrogol 4000 y 2,6 kg de dióxido de titanio en 56 kg de
agua y 24 kg de etanol (96%). Los comprimidos recubiertos
secados se trataban con una solución de pulir a base de 2 kg
de Magrogol 6000 y 17 kg de agua. El peso final de los
comprimidos recubiertos era de 333 mg. Los comprimidos
20 recubiertos contienen 220 mg de naproxeno sódico, que
corresponden a 200 mg de naproxeno anhidro.

De un modo análogo, se realizaban también los
recubrimientos que contenían carragenina, alcohol
polivinílico e hidroxipropilmetilcelulosa como formadores de
25 la película de recubrimiento además de los habituales
plastificantes como los polietilenglicoles, el citrato de

trietil y la triacetina.

Ejemplo 2

Tal como se ha descrito en el ejemplo 1, se fabricaban 316 kg de mezcla final de comprimidos. Esta se comprimía de un modo análogo al ejemplo 1 para dar unos comprimidos oblongos, biconvexos con una muesca parcial unilateral, y los comprimidos obtenidos se trataban tal como se ha descrito en el ejemplo 1 para dar unos comprimidos recubiertos. Los núcleos de los comprimidos tenían un peso de 632 mg, una longitud de 17,0 mm, una anchura de 8,0 mm, una altura de 5,0 mm y un contenido de naproxeno sódico anhidro de 440 mg (1 que corresponde a 400 mg de naproxeno); la dureza media era de 78 M y el tiempo medio de disgregación de 5,7 minutos. El peso final de los comprimidos recubiertos era de 666 mg.

15

Ejemplos 3-28

a) De un modo análogo al ejemplo 1a se fabricaban las fórmulas de comprimidos mencionadas en la tabla 1.

Para la fabricación del granulado se mezclaban en un mezclador convencional el naproxeno sódico (con distintos contenidos de agua) durante unos 10 minutos con los excipientes empleados para el granulado en seco (sustancias auxiliares A), la mezcla obtenida o bien el naproxeno sódico empleado sin sustancias auxiliares se espesaba en un compactador de rodillos, el material espesado se hacía pasar por un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm, y la proporción con un tamaño de grano inferior a 0,4 mm se

88

compactaba y trituraba de nuevo. En el ejempl 25 se empleaba un naproxeno sódico c n un tamaño de grano medio de 0,1-0,2 mm y un volumen a granel de 0,4 g/ml y éste se empleaba directamente para la fabricación de comprimidos sin compactado previo. En los ejemplos 20-22 se fabricaba un granulado con un tamaño de grano de 0,4-1,25 mm (ejemplo 20), 0-0,25 mm (ejemplo 21) o bien 0-1,25 mm (ejemplo 22) y se empleaba para la fabricación de comprimidos.

El granulado obtenido (tamaño de grano entre 0,4 y 1,0 mm, siempre que no se indique lo contrario) se mezclaba en un agitador convencional durante 10 minutos con sustancias auxiliares (sustancia auxiliar B). La mezcla final obtenida se comprimía en una prensa rotativa con 16 troqueles a una potencia media de 40.000-60.000 comprimidos por hora. Los comprimidos ovales, biconvexos obtenidos tenían un peso entre 285-345 mg, una longitud de 11,5 mm, una anchura de 7,5 mm y una altura de 4,0-5,0 mm.

El contenido de agua del naproxeno sódico empleado, la proporción de naproxeno sódico en los comprimidos así como las sustancias auxiliares A y B empleadas y sus porcentajes en la fórmula de los comprimidos se resumen en la tabla 1. Para la determinación de la dureza de los comprimidos (resistencia a la compresión se medía la fuerza necesaria para triturar los comprimidos entre las mordazas motorizadas de un medidor de la dureza Schleuniger. Los valores que se indican en la tabla 1 son los valores medios de 10

48
59

mediciones.

Tabla 1

Ejemplo	% por peso de agua ^{a)}	% por peso de naproxeno sódico ^{b)}	% por peso de sustancias auxiliares A ^{b)}	% por peso de sustancias auxiliares B ^{c)}	Dureza del comprimido [N]	Tiempo de disgregación [min]
3	13.8%	95.0%	-	5.0% NaHCO ₃	36	3.2
4	0.1%	94.0%	-	5.0% NaHCO ₃ , 1.0% Estearato de Mg	31	3.8
5	8.3%	94.5%	-	5.0% NaHCO ₃ , 0.5% Estearato de Mg	32	4.4
6	11.4%	93.5%	-	5.0% NaHCO ₃ , 1.5% Estearato de Mg	27	7.4
7	0.3%	95.0%	-	5% NaHCO ₃	22	4.2
8	3.3%	85.6%	8.9% Povidone K25	5.0% NaHCO ₃ , 0.5% Estearato de Mg	48	5.8
9	1.8%	83.5%	7.5% Povidone K25	9.0% KHCO ₃	44	3.6
10	1.8%	77.4%	7.5% Povidone K25	15.1% Citrato de Na ₃	49	5.6
11	1.8%	77.4%	17.5% Povidone K25	5.1% Na ₃ PO ₄	73	7.1
12	1.8%	77.4%	7.5% Povidone K25	15.1% Na ₂ CO ₃	54	6.9

Ejemplo	% por peso de agua ^{a)}	% por peso de naproxeno sódico ^{b)}	% por peso de sustancias auxiliares A ^{b)}	% por peso de sustancias auxiliares B ^{c)}	Dureza del comprimido [N]	Tiempo de disgregación [min]
13	1.8%	77.4%	7.5% Povidona K25	7.5% NaHCO ₃ , 7.6% KHCO ₃	53	5.2
14	1.8%	76.0%	7.5% Povidona K25, 1.0% Dodecilsulfato Na	14.9% NaHCO ₃ , 0.6% Estearato de Mg	66	5.0
15	12.7%	67.3%	7.6% Povidona K25	25.1% NaHCO ₃	76	5.0
16	6.8%	73.7%	12.0% Maltodextrina	4.3% PVP, 10.0% NaHCO ₃	60	5.6
17	1.8%	66.0%	4.0% Povidona K25	10.5% celulosa microcristalina, 10.8% NaHCO ₃ , 3.7% Talco, 5.0% Crospovidona	64	5.7
18	8.3%	53.2%	14.0% Povidona K25, 1.5% laurilsulfato sódico, 3.5% Saccharose palmitate	7% Maltodextrina 20.8% NaHCO ₃	77	6.6
19	3.8%	31.0%	10.5% PVP K25, 37.5% NaHCO ₃	1.0% Estearato de Mg, 20.0% NaHCO ₃	59	4.8

Ejemplo	g por peso de agua ^{a)}	g por peso de naproxeno sódico ^{b)}	g por peso de sustancias auxiliares A ^{b)}	g por peso de sustancias auxiliares B ^{c)}	Dureza del comprimido [N]	Tiempo de disgregación [min]
20	1.8g	64.9g	8.0g Povidone K25 ^{d)} , 2.4g laurilsulfato sódico	9.7g NaHCO ₃ , 10g celulosa microcristalina, 4g Crospovidona, 1g Estearato de Mg	73	5.4
21	1.8g	64.9g	8.0g Povidone K25 ^{d)} , 2.4g laurilsulfato sódico	9.7g NaHCO ₃ , 10g celulosa microcristalina, 4g Crospovidona, 1g Estearato de Mg	35	8.1
22	1.8g	64.9g	8.0g Povidone K25 ^{d)} , 2.4g laurilsulfato sódico	9.7g NaHCO ₃ , 10g celulosa microcristalina, 4g Crospovidona, 1g Estearato de Mg	58	6.3
23	2.7g	67.3g	18.0g Sorbitol	9.7g NaHCO ₃ , 4g Almidón de maíz, 1g Estearato de Mg	71	6.0
24	10.8g	75.1g	7.3g Povidone K25	8.8g NaHCO ₃ , 8.8g NaCl	62	5.9
25	2.7g	43.0g ^{e)}		20.0g Povidone K25, 10.0g Manitol, 22.0g NaHCO ₃ , 5.0g Talco	87	6.2

87

Ejemplo	% por peso de agua ^{a)}	% por peso de naproxeno sódico ^{b)}	% por peso de sustancias auxiliares A ^{b)}	% por peso de sustancias auxiliares B ^{c)}	Dureza del comprimido [N]	Tiempo de disgregación [min]
26	0.1%	55.0%	12.5% NaHCO ₃ , 23.5% celulosa microcristalina, 4% Croscarmelosa, 4.0% Talco 0.6% laurilsulfato sódico	1.4% Estearato de Mg	85	7.2
27 ^{d)}	9.5%	ca. 75.6%	aprox. 19.0% celulosa microcristalina, aprox. 2.4% Povidone K25	Aprox. 1.0% Estearato de Mg ca. 2.0% Talco	62	11.1
28	13.6%	100.0%	-	-	3.2	13.4

a) Contenido en agua del naproxeno sódico, medido como pérdida de sequedad a 105°C

b) Agentes auxiliares en el granulado de naproxeno sódico

c) Agentes auxiliares de la fabricación de comprimidos(s)

5 d) Tamaño granular del granulado en el intervalo de 0.40 a 1.25 mm

e) Tamaño granular del granulado en el intervalo de 0 a 0.25 mm

f) Tamaño granular del granulado en el intervalo de 0 a 1.25 mm

g) sin compactación (naproxeno sódico, densidad a granel 0.4 g/ml)

10 h) % en peso de naproxeno sódico se refieren al principio activo con el contenido de agua indicado en cada caso

(Ejemplo: 70% en peso de naproxeno sódico con 13.2% en peso de agua = 60.76% en peso de naproxeno sódico, anhidro)

i) comprimido recubierto de naproxeno sódico del mercado europeo

El tiempo de disgregación de los comprimidos se medía según el método de disgregación descrito en la Farmacopea Europea, 4ª edición, capítulo 2.9.1, página 191, utilizando agua (ph aproximadamente 7) como medio disgregante. Los
5 tiempos medios de disgregación que se indican en la tabla 1 son respectivamente los valores medios de 6 mediciones.

Los comprimidos conforme a la invención según el ejemplo 3 pueden fabricarse en una prensa para comprimidos de marcha lenta. Los comprimidos tienen únicamente una
10 dureza de solo 36 N. Resulta interesante su liberación de principio activo a pH 1,2 (figura 2) en comparación con los ejemplos 27 y 28. Los ejemplos 27 y 28 se diferencian del ejemplo 3 en que el comprimido no contiene ninguna sustancia auxiliar básica. La superioridad de la fórmula
15 conforme a la invención se muestra en el acortamiento del tiempo de disgregación de 13,4 a 3,2 minutos y en especial en la prueba de disolución en el jugo gástrico artificial (figura 2), donde se favorece la sobresaturación. Existe una concentración aproximadamente 15 veces superior en el
20 naproxeno disuelto (en forma sobresaturada, aprox. 39%, en lugar del 2,5%). Este resultado se confirma asimismo mediante el ejemplo 27. Ciertamente mediante la adición de celulosa microcristalina y Povidone K 25 se consiguen unas resistencias a la rotura algo superiores y una disgregación
25 mínimamente mejorada, pero la sobresaturación esencial para el aumento del nivel sanguíneo se reduce de forma decisiva según el ejemplo 3.

Los comprimidos conforme a los ejemplos 3-6 contienen

naproxeno sódico con distintas pérdidas de sequedad. Para pérdidas de sequedad elevadas no se necesita ninguna adición de un lubricante. Se añade tanto estearato de magnesio (ejemplo 6), la dureza de los comprimidos resulta inferior a 30 N. Incluso los comprimidos conforme al ejemplo 7 debido al escaso contenido en agua del naproxeno sódico ya no pueden fabricarse con suficiente dureza.

Los comprimidos según los ejemplos 8-16 dan lugar en todos los casos a durezas de comprimidos suficientes y tiempos de disgregación favorables. El componente básico, puede compactarse tanto con el naproxeno sódico como añadirse a la mezcla final. Todas las sustancias auxiliares básicas resultan ser apropiadas. Sin embargo, se prefieren las sustancias auxiliares básicas como el bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato potásico y carbonato sódico. La influencia positiva de la Povidone K 25 en los comprimidos resistentes al rozamiento y suficientemente duros es irreconocible.

Los comprimidos de los ejemplos 17, 20-23 y 26 contienen además de la sustancia auxiliar básica materiales de relleno insolubles como la celulosa microcristalina y medios disgregantes como la Crospovidona, el almidón de maíz y la croscarmelosa. Además de la Povidone K 25 resulta que el sorbitol también es adecuado para compactarse junto con el naproxeno sódico. Los resultados en cuanto a la dureza y al tiempo de disgregación demuestran que la celulosa microcristalina aporta únicamente una contribución insignificante para conseguir comprimidos más duros, y que

65
66

su combinación a base de disgregantes típicos no resulta beneficiosa ante la expectativa de la disgregación. Esto es coherente con el naproxeno sódico altamente soluble en agua que existe en exceso.

5 Resulta preferible el empleo de tensoactivos, como el laurilsulfato sódico y el monopalmitato de sacarosa o la combinación de ambos tensoactivos. En el jugo gástrico artificial se forma una espuma de poro muy fino al combinar el dióxido de carbono expansible y el tensoactivo que
10 impide la concentración del naproxeno disgregado. El ejemplo 18 (fig. 2) conseguía según ello la sobresaturación máxima con casi el 70% del naproxeno diluido.

El ejemplo 19 ilustra un comprimido con un contenido en sustancia activa comparativamente bajo del orden del
15 31%. La polivinilpirrolidona y el principio activo se compactan este caso preferiblemente juntos con una cantidad parcial de bicarbonato sódico y se añaden al resto del componente básico de la mezcla final.

En el ejemplo 25 el manitol y la povidona apoyan la
20 formación de una mezcla de naproxeno sódico, que se mezclará con bicarbonato sódico y talco y se comprimirá para dar comprimidos. El requisito para la compresión directa del naproxeno sódico dando lugar a los comprimidos es que su densidad a granel sea de 0,4 g/ml como mínimo.

25 Ejemplo 29 (prueba de disolución)

La liberación de principio activo de los comprimidos fabricados en los ejemplos mencionados se examinaba en 1000 ml de un ácido clorhídrico 0,1 M (jugo gástrico artificial,

pH 1,2) según el método descrito en la Farmacopea Europea, 4ª edición, capítulo 2.9.3, página 194.

Los perfiles de disolución de algunas fórmulas se representan gráficamente en la figura 2. La figura 2 muestra el perfil de disolución medido a 50 UpM según el método Paddle en ácido clorhídrico 0,1M de los comprimidos no recubiertos (núcleos de comprimidos) según los ejemplos 1,3,18,26,27 y 28. El naproxeno es un ácido orgánico con una solubilidad fuertemente dependiente del pH. En el intervalo del pH de 1-5 la solubilidad se encuentra, claramente por debajo de 0,1 g/l. Únicamente a partir de pH 6 aumenta fuertemente como consecuencia de la formación de la sal y alcanza a pH 7,4 un valor de unos 20 g/l. Si se mide la liberación in vitro a pH 7,4, no resulta sorprendente que para todos los comprimidos se observe una rápida liberación del principio activo. El examen in vitro a pH 7,4 no indica prácticamente nada sobre el comportamiento puesto que los comprimidos inicialmente se mantienen en el estómago ácido y propiamente en el intestino delgado superior los valores del pH de 7,4 son extraordinariamente altos. Por lo que no se informa en la farmacopea de los resultados de liberación a pH 7,4.

Sorprendentemente puede conseguirse con los comprimidos conforme a la invención a pH 1,2 unas sobresaturaciones con hasta casi un 70% de naproxeno disuelto, tal como lo ilustran los ejemplos 1, 18 y 26. Por lo que puede destacarse expresamente que el valor del pH del medio de disolución no se ha modificado prácticamente y

se mantiene por debajo del pH 1,3.

La caída de las curvas que se produce tras unos 10-20 minutos es una consecuencia de la cristalización paulatina del naproxeno en condiciones in vitro, donde la sobresaturación se descompone gradualmente. Es seguro que los fenómenos de sobresaturación en una resorción in vivo tienen un papel importante y que las sobresaturaciones debido a la compleja composición del jugo intestinal y gástrico se estabilizan claramente mejor que en condiciones in vitro.

Además hay que tener en cuenta que en condiciones in vivo debido al empleo según la invención del naproxeno sódico con sustancias auxiliares básicas tamponadas con ácidos así como sustancias auxiliares que retardan la cristalización como la polivinilpirrolidona, se intensifican todavía más los fenómenos de sobresaturación en el estómago. La resorción puede además acelerarse mediante la combinación de sustancias auxiliares básicas formadoras de CO₂ con tensoactivos, de manera que se forma una espuma fina, que debido a su gran superficie probablemente distribuye muy finamente el naproxeno amorfo disgregado y en caso de un valor altos del pH puede disolverse rápidamente en el duodeno, de manera que está disponible para una resorción inmediata.

25

Ejemplo 30

116.504 kg de naproxeno sódico, 8.473 kg de croscarmelosa sódica, 2.118 kg de talco, 39.717 kg de bicarbonato sódico y 37.811 kg de celulosa microcristalina

se pesan y se hacen pasar a través de un tamiz de vibración de un tamaño de malla de 1,5 mm a un depósito de 1200 L siguiendo este orden. Los ingredientes se mezclan durante unos 20 minutos a una velocidad de 6 rpm.

5 2.915 kg de estearato de magnesio se pesan y se hacen pasar a través de un tamiz de 1 mm. Se añaden a la mezcla inicial anteriormente descrita. Tras la adición del estearato de magnesio, la mezcla inicial se vuelve a agitar durante otros 5 minutos a la misma velocidad de mezcla.

10 Seguidamente, la mezcla inicial se compacta en un compactador cilíndrico a escala industrial con un tamaño de orificio fijo. La fuerza de compactación se ajusta a 35-40 kN hasta conseguir una estructura de gránulo adecuada. El tamaño del tamiz del granulador es de 1,0 mm. Las
15 partículas más finas de 100 µm son separadas por un tamiz de vibración y son recicladas directamente por un transporte en vacío a la tolva de alimentación del compactador y son compactadas de nuevo.

Después de la etapa de compactación, los gránulos se
20 mezclan durante 5 minutos para hacerlos más homogéneos. Seguidamente, se añaden el resto del talco (4,1 kg) y de estearato de magnesio (1.538 kg) a los gránulos y se mezclan durante otros 5 minutos.

La mezcla final se utiliza para fabricar comprimidos
25 en una máquina rotativa. Se consiguen comprimidos con un peso final de 400 mg y una dureza de 80-120 N.

Después de fabricar los comprimidos se prepara una solución de revestimiento dispersando 6.144 kg de Opadry

Blue HP en 24.576 kg de agua purificada: esta solución se agita durante 2 horas antes de su uso. En una cuba de revestimiento, esta solución se pulveriza sobre los núcleos hasta que la masa de comprimido alcanza los 410 mg.

Reivindicaciones

1. Comprimidos no efervescentes para la administración oral del naproxeno sódico, que comprenden un núcleo de comprimido y si se desea un recubrimiento de azúcar o de una película sobre el núcleo del comprimido, donde el núcleo del comprimido consta de un 30 hasta un 99% en peso de naproxeno sódico y de un 70 hasta un 1% en peso de componentes de sustancias auxiliares, que comprenden al menos un elemento auxiliar básico, todo ello respecto al peso del núcleo del comprimido.
2. Comprimido conforme a la reivindicación 1, donde el núcleo del comprimido consta de un 30 hasta un 95% en peso de naproxeno sódico y de un 70 hasta un 5% en peso de componente de sustancia auxiliar, todo ello respecto al peso del núcleo del comprimido.
3. Comprimido conforme a la reivindicación 1 ó 2, donde el núcleo del comprimido consta del 60 hasta el 75% en peso de naproxeno sódico y del 40 hasta el 5% en peso de componente de sustancia auxiliar, todo ello respecto al peso del núcleo del comprimido.
4. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 3, donde el núcleo del comprimido consta del 70 hasta el 93% en peso de naproxeno sódico y del 30 hasta el 7% en peso de componentes de sustancias auxiliares, todo ello respecto al peso del núcleo del comprimido.
5. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 4, donde el naproxeno sódico presenta un contenido en agua del 0,05 hasta del 14% en peso.

6. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 5, donde el naproxeno sódico presenta un contenido en agua del 6 hasta del 12,5% en peso.
7. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 6, donde los componentes de las sustancias auxiliares constan de una o varias sustancias auxiliares básicas en una cantidad total de como mínimo un 5% en peso, respecto al peso del núcleo del comprimido.
8. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 7, donde los componentes de las sustancias auxiliares, engloban una o varias sustancias auxiliares básicas en una cantidad total del 10 hasta del 30% en peso, respecto al peso del núcleo del comprimido.
9. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 8, donde los componentes de las sustancias auxiliares constan de una o varias sustancias auxiliares básicas en una cantidad total del 15 hasta del 25% en peso respecto al peso del núcleo del comprimido.
10. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 9, donde la sustancia auxiliar básica es soluble en agua.
11. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 10, donde la sustancia auxiliar básica se elige de las sales básicas de amonio, metales alcalinos, metales alcalinotérreos y de aminoácidos básicos.
12. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 11, donde la sustancia auxiliar básica se elige del bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico,

carbonato potásico, citrato trisódico y fosfato trisódico.

13. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 12, donde la sustancia auxiliar básica se elige del bicarbonato sódico y del bicarbonato potásico.

5 14. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 13, donde el componente de la sustancia auxiliar consta de uno o varios materiales de relleno neutros hasta débilmente ácidos, que mejoran la compresibilidad.

10 15. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 14, donde el componente de la sustancia auxiliar, engloba uno o varios materiales de relleno solubles en agua, neutros hasta débilmente ácidos, que mejoran la compresibilidad

15 16. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 15, donde el componente de sustancia auxiliar engloba uno o varios materiales de relleno, que se eligen entre azúcares, hexosas, almidones descompuestos enzimáticamente o hidrolizados, ciclodextrinas, polivinilpirrolidona no reticulada y sales de metales alcalinos, metales
20 alcalinotérreos y de amonio neutras hasta débilmente ácidas.

17. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 16, donde el componente de sustancias auxiliares consta de uno o varios materiales de relleno, elegidos
25 entre las hexosas, la polivinilpirrolidona no reticulada, la maltodextrina y el cloruro sódico.

18. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 17 donde el componente de sustancia auxiliar consta

de la polivinilpirrolidona no reticulada como material de relleno.

19. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 18, donde el componente de sustancia auxiliar consta de una o varias sustancias de relleno no solubles en agua, que mejoran la compresibilidad y la disgregación de los comprimidos.

20. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 19, donde el componente de sustancia auxiliar comprende una o varias sustancias de relleno, seleccionadas de las celulosas nativa y microcristalina, los almidones, almidones modificados, fosfatos de calcio y dióxido de silicio.

21. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 14 hasta 20, donde el porcentaje en material de relleno, respecto al peso del núcleo del comprimido es del 1 hasta del 50% en peso.

22. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 14 hasta 21, donde el porcentaje en material de relleno, respecto al peso del núcleo del comprimido es del 3 hasta del 30% en peso.

23. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 14 hasta 22, donde el porcentaje en material de relleno, respecto al peso del núcleo del comprimido es del 10 hasta del 25% en peso.

24. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 23, donde el componente de sustancias auxiliares al menos engloba una sustancia auxiliar básica, seleccionada

entre el bicarbonato sódico y el bicarbonato potásico y la polivinilpirrolidona no reticulada como material de relleno.

25. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 14 hasta 24, donde el componente de sustancias auxiliares incluye un 5 hasta un 20% en peso de una sustancia auxiliar básica, respecto al peso del núcleo del comprimido, seleccionada entre el bicarbonato sódico y el bicarbonato potásico y un 5% hasta un 20% en peso de polivinilpirrolidona no reticulada como material de relleno.

26. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 25, donde el componente de materia auxiliar incluye un medio disgregante.

27. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 26, donde el componente de materia auxiliar comprende un medio disgregante seleccionado entre la Croscarmelosa, Crospovidona y almidón de carboximetilo sódico reticulado.

28. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 27, donde el componente de material auxiliar comprende uno o varios lubricantes y /o un medio deslizante.

29. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 25, donde el núcleo del comprimido no contiene ningún medio lubricante ni deslizante.

30. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 29, donde el componente del material auxiliar contiene uno o varios tensioactivos iónicos o no iónicos.

75
76

31. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 30, donde el componente del material auxiliar contiene uno o varios tensoactivos, elegidos del laurilsulfato sódico, dodecilsulfato sódico, polisorbato y monopalmitato de sacarosa.
32. Comprimido conforme a la reivindicación 30 ó 31, donde el porcentaje de tensoactivo respecto al peso del núcleo del comprimido es de 0,1 hasta de un 5% en peso.
33. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 32, donde el núcleo del comprimido consta de un granulado con una distribución de tamaño de grano del 0,25 hasta de 1,25 mm.
34. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 33, donde la dureza del núcleo del comprimido es como mínimo de 30 N.
35. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 34 con un contenido en naproxeno sódico de 110 hasta 660 mg, respecto al naproxeno sódico anhidro.
36. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 13 y 33 hasta 35, donde el núcleo del comprimido consta de naproxeno sódico y de un material auxiliar básico.
37. Comprimido conforme a la reivindicación 1, que consta de naproxeno sódico, bicarbonato sódico, celulosa microcristalina, croscarmelosa, talco y estearato de magnesio.
38. Comprimido conforme a la reivindicación 37, que consta del 50 al 60% en peso de naproxeno sódico, 15 al 25% en

peso de bicarbonato sódico, 15 al 25% en peso de celulosa microcristalina, 2 al 6% en peso de croscarmelosa, 1 al 5% en peso de talco, y 0,5 al 2,2% en peso de estearato de magnesio.

- 5 39. Comprimido conforme a la reivindicación 37, que consta del 55 al 65% en peso de naproxeno sódico, 10 al 25% en peso de bicarbonato sódico, 2 al 15% en peso de celulosa microcristalina, 2 al 6% en peso de croscarmelosa, 1 al 5% en peso de talco, y 0,5 al 2,2% en peso de estearato de
10 magnesio.

40. Comprimido conforme a la reivindicación 39, que consta del 55 al 65% en peso de naproxeno sódico, 10 al 25% en peso de bicarbonato sódico, 5 al 10% en peso de hidroxipropilcelulosa, 2 al 15% en peso de celulosa
15 microcristalina, 2 al 6% en peso de croscarmelosa, 1 al 5% en peso de talco, y 0,5 al 2,2% en peso de estearato de magnesio.

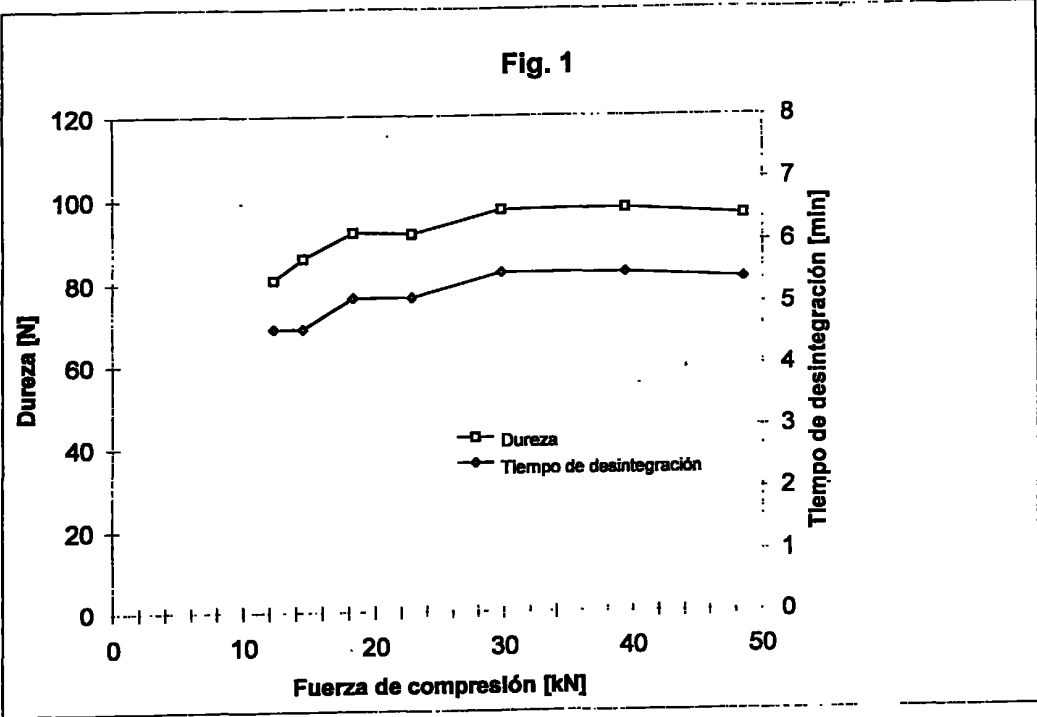
41. Procedimiento para la fabricación de un comprimido no efervescente para la administración oral de naproxeno
20 sódico, que engloba un núcleo de naproxeno y si se desea un revestimiento de azúcar o de una película sobre el núcleo del comprimido, donde el núcleo del comprimido respecto al peso del núcleo del comprimido, consta de un 30 hasta un 99% en peso de naproxeno sódico y de un 70 hasta de un 1%
25 en peso de componente de sustancia auxiliar, respecto al peso del núcleo del comprimido, que se caracteriza por que una mezcla de naproxeno sódico y el componente de sustancia auxiliar se comprime al núcleo del comprimido y si se da el

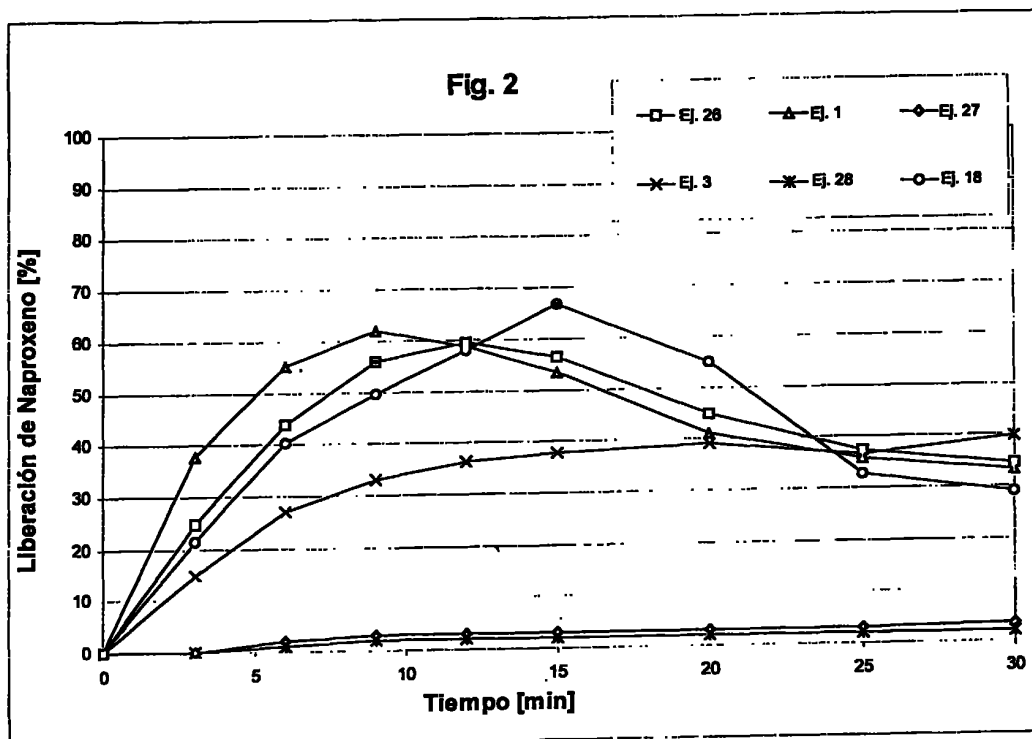
caso, los núcleos de los comprimidos se recubren de una película o de azúcar.

Resumen

Un comprimido no efervescente de naproxeno sódico, que consta de un núcleo de comprimido y si se desea de un revestimiento de azúcar o de una película, donde el núcleo
5 del comprimido, respecto al peso del núcleo del comprimido, se compone de un 30 hasta de un 99% en peso de naproxeno sódico y de un 70 hasta de un 1% en peso de componente de materia auxiliar, que incluye como mínimo una sustancia
auxiliar básica, posee una dureza suficiente, es
10 comparativamente pequeño y conduce a un aumento del nivel, de sangre especialmente rápido y con ello a una acción analgésica.

(Fig. 2)





PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ZI-22287wo	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/16
International application No. PCT/CH2004/000855	International filing date (day/month/year) 29.10.2004	Priority date (day/month/year) 30.10.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/20, A61K31/192		
Applicant ROCHE CONSUMER HEALTH AG et al.		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the International application ☐ Box No. VIII Certain observations on the International application		
Date of submission of the demand 27.05.2005	Date of completion of this report 26.09.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-90298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4455	Authorized Officer Baumgärtner, H Telephone No. +49 89 2399-	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/CH2004/000655

82
83

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-32 as originally filed

Claims, Numbers

1-41 as originally filed

Drawings, Sheets

1/2-2/2 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

83
84

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/CH2004/000655

Box No. 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	2-40
	No	Claims	1, 41
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-41
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-41
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/CH2004/000655

Re. item V

subject-matter

- Cl. 1 non-effervescent tablet for oral administration of
 sodium naproxen
- d37 specific composition
 sodium naproxen - NaHCO₃ - MC/croscarmellose
 talc - Mg stearate
- Cl 41 process for producing a non-effervescent tablet for
 oral administration

The following documents are referred to:

D1 US6165506 A 20001226 ELAN PHARMA INT LTD

Solid dose nanoparticulate naproxen formulation having a high rate of dissolution comprises.

- (a) naproxen having an effective average particle size of less than 600 nm,
- (b) a surface modifier adsorbed on the surface of (a); and
- (c) an alkali agent to increase the dissolution rate of the nanoparticulate naproxen following administration where the formulation is prepared by having a surface stabilizer adsorbed on nanoparticulate naproxen composition surface, followed by drying the nanoparticles, an alkali agent is then added and the mixture is compressed to form a solid dose formulation (claim 1)

The composition of claim 1, wherein the alkali agent is selected from the group consisting of sodium bicarbonate and potassium bicarbonate (claim 3)

D2 US5034416 A 19910723 SMITH H J

Composition comprises (a) a carboxylic acid or one of its salts of either Ibuprofen,

85
86

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/CH2004/000655

Indomethacin, Diflunisal and Naproxen, and (b) a one to five molar excess of a bicarbonate or carbonate (cf. ex. 13/col.5)

D3 US6284274 B1 20010904 ALZA CORP

Dosage form for delivering analgesics comprises sodium, calcium or potassium carboxymethylcellulose, alkali metal (b)carbonate, alkaline earth (b)carbonate, hydroxypropyl(methyl)cellulose in specified amounts

... Claim 4: A bilayer tablet comprising a first layer comprising 50 ng to 1,000 mg of a non-opiate analgesic selected from the group consisting of alfentanil, ketoprofen, buprenorphine, butorphanol, fentanyl, meperidine, methadone, nalbuphine, propoxyphene, natrexone, pentazocine, sufentanil, acetaminophen, aspirin, ibuprofen, and naproxen [...] and second layer possessing aqueous-fluid imbibing property comprising 30 to 225 mg of a carboxymethylcellulose of 75,000 to 2,500,000 molecular weight, 25 to 150 mg of a member selected from the group consisting of lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, lithium bicarbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, and magnesium bicarbonate [...]

D4 WO02083105 A2 20021024

Pharmaceutical composition useful for the treatment of inflammation comprises a non-steroidal antiinflammatory active agent, a disintegrating agent and an anti-precipitation agent

Refers to the provision of a composition having enhanced absorption of NSAIDs, which tend, to be poorly water soluble, as well as providing an improved concentration of the drug at the cellular level at the site of its action and envisages to increase the absorption rate of such poorly water-soluble active agents by increasing the disintegration efficiency of the composition in tablet form, by accelerating the time and speed of the tablet disintegrating into molecules in solution, and by increasing the speed by which active agent is available in solution for absorption (p.3/l.23-29).

NSAIDs (or aspirin-like drugs) are typically categorized into six structural groups. [...] The second are the propionic acid derivatives, including, but not limited to, ibuprofen, naproxen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, fenbufen, benoxaprofen and

86
87

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/CH2004/000655

suprofen (cf. p.31.33-34).

The compositions and methods are particularly suited to forming non-aqueous granulations and to solid non-effervescent dosage forms

The bicarbonate can be any bicarbonate salt that is pharmaceutically acceptable, preferably sodium or, potassium bicarbonate (p.91.31-34).

D5 WO02083110 A2 20021024

Animal model for testing absorption rate of medications, comprises mammal treated with two doses of anti-cholinergic agent

In accordance with one embodiment of the present invention, the composition contains an NSAID, preferably ibuprofen (hereinafter referred to as IB); a disintegration and dissolution agent, such as a bicarbonate, preferably sodium bicarbonate; and an ester of a fatty acid as an anti-precipitation agent. These ingredients are formed into a tablet or solid form, a tablet having enhanced disintegration into particles and subsequently enhanced dissolution of the particles into dispersed molecules in solution. In accordance with the present invention, the bicarbonate is a disintegrator or disintegrating agent that increases the solubility of the NSAID. The anti-precipitant provides an interface between lipid and aqueous phases (i.e., under gastric conditions) and prevents and/or reduces precipitation of the ibuprofen in the gastric environment (page 41.4-18).

The bicarbonate can be any bicarbonate salt that is pharmaceutically acceptable, preferably sodium or potassium bicarbonate. The alkali metal carbonate or bicarbonate used in accordance with the present invention may suitably comprise sodium carbonate or bicarbonate or potassium carbonate or bicarbonate either alone or mixed together.

Preferably, the alkali metal comprises sodium, thus sodium bicarbonate and sodium bicarbonate are preferred ingredients. The alkali metal carbonates may be supplied anhydrous or in varying degrees of hydration for example the monohydrate and decahydrate. Any of these forms may be used (page 61.30 - page 71.4)

Solid non-effervescent compositions are preferred compositions of the present invention. The preferred compositions are preferably formed into a tablet.

Formulation 2 (tablet, wet granulation): ibuprofen 200 g, sodium bicarbonate 80 g, gelucire 15 g, hypromellose 20 g, pre-gelatinized starch 188.4 g; microcrystalline cellulose 84.0 g; sodium croscarmellose 28.0 g; and magnesium stearate 3.0 g. Each tablet weighed 299 mg

and contained 100 mg ibuprofen (page 13-14, ex. 2/formulation 2)

D6 WO9730699 A2 19970828 BOOTS CO PLC

solid, non-effervescent, compressed dosage form comprising: (a) at least 35 wt.% ibuprofen medicament; and (b) a carrier comprising: (i) a compressible filler component combined; with (ii) a disintegrating component is characterised in that the carrier material includes an alkali metal carbonate or bicarbonate in an amount such that the dosage form has a crushing strength of 6.5-15 kP and a disintegration time of < 10 minutes (claim 1)
example 1/p.20 : ibuprofen, microcrystalline cellulose, croscarmellose, colloidal silicon dioxide, stearic acid, magnesium stearate

Novelty (i), Inventive Step (ii) und Industrial Applicability (iii) - Art. 33 (1)-(4)

i.

The subject-matter of claim 1 and 41 is not novel in view of D1-D3.

ii.

The problem appears to be the provision of further improved oral naproxen formulations, the improved property of which is mainly due to the reduced disintegration time (cf. description/page 27/1.14)

D1, D4 - D6 are already concerned with the same problem, solving it by adding an alkali metal salt or the like which is discussed at length to be responsible for the resulting improved disintegration time.

Thus no difference remains between the prior art and the claimed formulation at presence, i.e. the claims do not fulfil the requirements of inventive step.

PCT

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado ZI-22267wo		PROCEDIMIENTO POSTERIOR		Véase Formulario PCT/IPEA416																	
No. Solicitud Internacional PCT/CH2004/000655		Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 29.10.2004		Fecha de Prioridad (día/mes/año) 30.10.2003																	
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K 9/20, A61K 31/192																					
Solicitante ROCHE CONSUMER HEALTH AG y colaboradores																					
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 5 hojas, incluyendo esta portada 3. Este INFORME también viene acompañado de ANEXOS que comprenden: a. ☐ (enviados al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidas y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas) ☐ hojas que sustituyen hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera contienen una corrección que va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional como se presentó, según se indica en el ítem 4 de la casilla I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviados solamente a la Oficina Internacional) un total de (indique tipo y número de portador(es) electrónico(s)) que contienen un listado de una secuencia y/o tablas relacionadas con el mismo, solo en forma legible por computador, como se indica en la casilla suplementaria Relacionada con el Listado de la Secuencia (ver Sección 602 de las Instrucciones Administrativas). 4. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ Casilla No. I</td> <td>Base del Informe</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. III</td> <td>Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. IV</td> <td>Uniformidad deficiente de la invención</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. V</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos enumerados</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VII</td> <td>Ciertas deficiencias del registro internacional</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional</td> </tr> </table>						☒ Casilla No. I	Base del Informe	☐ Casilla No. II	Prioridad	☐ Casilla No. III	Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial	☐ Casilla No. IV	Uniformidad deficiente de la invención	☒ Casilla No. 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	☐ Casilla No. VI	Ciertos documentos enumerados	☐ Casilla No. VII	Ciertas deficiencias del registro internacional	☐ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional
☒ Casilla No. I	Base del Informe																				
☐ Casilla No. II	Prioridad																				
☐ Casilla No. III	Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial																				
☐ Casilla No. IV	Uniformidad deficiente de la invención																				
☒ Casilla No. 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																				
☐ Casilla No. VI	Ciertos documentos enumerados																				
☐ Casilla No. VII	Ciertas deficiencias del registro internacional																				
☐ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional																				
Fecha de presentación de la petición 27.05.2005			Fecha de la preparación de este informe 26.09.2005																		
Nombre y dirección postal de la autoridad que realiza el examen preliminar internacional: Oficina Europea de Patentes D-80296 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523565 empu d Fax: +49 89 2399 - 4485			Funcionario Autorizado Baumgärten, H. Teléfono No. +49 89 2399-																		

Formulario PCT/IPEA/409 (hoja de portada) (Enero 2004)

89
40

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/CH2004/000655

Casilla No. I. Base para este informe.

1. Respecto al idioma, este informe se basa en la solicitud internacional en el idioma en el que fue presentada a menos que se indique lo contrario en este ítem.
 - ☐ Este informe se basa en traducciones del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción presentada con el propósito de:
 - ☐ la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ la publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 12.4)
 - ☐ el examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3)
2. Respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este informe se basa en *(hojas de reemplazo que han sido presentadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se referencian en este informe como "presentadas originalmente" y no se anexan en este informe)*:

Descripción, páginas:

1 – 32 como se entregaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1 – 41 como se entregaron originalmente

Dibujos, Hojas:

1/2 – 2/2 como se entregaron originalmente

- ☐ un listado de la secuencia y/o cualquier tabla relacionada – ver casilla suplementaria para el listado de la secuencia
3. ☐ Las correcciones han resultado en la cancelación de:
 - ☐ la descripción, páginas:
 - ☐ las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ los dibujos, hojas/figuras
 - ☐ el listado de la secuencia (*especifique*):
 - ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de la secuencia (*especifique*):
 4. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las correcciones anexas a este informe y enumeradas debajo no hubieran sido hechas, ya que se ha considerado que van más allá de la divulgación como se presentó, como se indica en la casilla suplementaria (Regla 70.2(c)).
 - ☐ la descripción, páginas:
 - ☐ las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ los dibujos, hojas/figuras
 - ☐ el listado de la secuencia (*especifique*):
 - ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de la secuencia (*especifique*):
- * Si el ítem 4 aplica, alguna o todas estas hojas pueden ser marcadas "suprimida".

90
41

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

No de Solicitud Internacional
PCT/CH2004/000655

Casilla No. V. Declaración justificada 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	2 – 40
	No:	Reivindicaciones	1, 41
Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	1 – 41
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1 – 41
	No:	Reivindicaciones	

2. CITAS Y EXPLICACIONES

Ver hoja aparte

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA APARTE)**

Solicitud internacional No.
PCT/CH2004/000655

Re ítem V

- Rv. 1 tableta no efervescente para administración oral de naproxeno de sodio
- Rv. 37 composición específica:
naproxeno de sodio – NaHCO₃ – MC/croscarmelosa
talco – estearato de magnesio
- Rv. 41 proceso para producir una tableta no efervescente
para administración oral

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1 US6165506 A 20001226 ELAN PHARMA INT LTD

Una formulación de dosis sólida de naproxeno que tiene una alta tasa de disolución que comprende:

- (a) naproxeno que tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 800nm;
- (b) un modificador de superficie adsorbido en la superficie de (a); y
- (c) un agente alcalino para incrementar la tasa de disolución del naproxeno nanoparticulado después de la administración donde la formulación se prepara al hacer que un estabilizador de superficie sea adsorbido en la superficie de la composición de naproxeno nanoparticulado, seguido del secado de las nanopartículas, se adiciona un agente alcalino a la mezcla y se comprime para formar una formulación de dosis (reivindicación 1).

La composición de la reivindicación 1, en donde el agente alcalino se selecciona del grupo que consiste de bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio (reivindicación 3).

D2 US 5034416 A 19910723 SMITH H J

Una composición que comprende (a) ácido carboxílico o una de sus sales de ya sea ibuprofeno,

92
93

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA APARTE)**

Solicitud internacional No.

PCT/CH2004/000855

indometacina, Diflunisal y Naxopreno, y (b) un exceso molar de cinco a uno de un bicarbonato o carbonato (ver ej. 13/col 5).

D3 US6284274 B1 20010904 ALZA CORP

Forma de dosis para entregar analgésicos que comprende carboximetilcelulosa de sodio, calcio o potasio, (b)carbonato de metal alcalino, (b)carbonato de alcalino térreo, hidroxipropil(metil)celulosa en cantidades especificadas.

Reivindicación 4: Una tableta de doble capa que comprende una primera capa que comprende de 50 ng a 1,000 mg de un analgésico no opiáceo seleccionado del grupo que consiste de alfentanil, ketoprofeno, buprenorfina, butorfanol, fentanil, meperidina, metadona, nalbina, propoxifeno, naltrexona, pentazocina, sufentanil, acetaminofen, aspirina, ibuprofeno, y naproxen [...] y una segunda capa que posee una propiedad de embebimiento de fluido acuoso que comprende de 30 a 225 mg de carboximetilcelulosa de peso molecular de 75.000 a 2.500.000, 25 a 150 mg de un miembro seleccionado del grupo que consiste de carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, y bicarbonato de magnesio [...]

D4 WO020831 A2 20021024

Composición farmacéutica útil para el tratamiento de inflamación que comprende un agente activo antiinflamatorio no esteroide, un agente desintegrante y un agente contra la precipitación.

Se refiere a proporcionar una composición que tiene absorción mejorada de NSAID's, los cuales tienden a ser poco solubles en agua, así como a proporcionar una concentración mejorada de la droga a nivel celular en el sitio de acción y abarca incrementar la tasa de absorción de tales agentes activos poco solubles en agua incrementando la eficiencia de desintegración de la composición en forma de tableta, acelerando el tiempo y la velocidad de la desintegración de la tableta, e incrementando el tiempo al cual el ingrediente activo está disponible en la solución para ser absorbido. (p. 3/l. 23-29)

NSAID's (drogas tipo aspirina) se categorizan típicamente en seis grupos estructurales [...] El segundo son los derivados de ácido propiónico, incluyendo, pero sin limitarse a, ibuprofeno, naxopreno, flubiprofeno, ketoprofeno, fenbufeno, benoxaprofeno, y

93
94

**INF RME DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA APARTE)**

Solicitud internacional No.
PCT/CH2004/000655

suprofeno. (ver p- 3/l. 33-34)

Las composiciones y métodos son particularmente aptos para formar gránulos no acuosos y formas de dosificación sólidas no efervescentes.

El bicarbonato puede ser cualquier sal de bicarbonato que sea farmacéuticamente aceptable, preferiblemente bicarbonato de sodio o de potasio (p. 9/l.31-34)

D5 WO 02083110 A2 20021024

Modelo animal para probar la tasa de absorción de medicamentos, que comprende mamíferos tratados con dos dosis de agente contra los cólicos.

De acuerdo con una de las modalidades de la presente invención, la composición contiene un NSAID, preferiblemente ibuprofeno (en adelante referido como IB); un agente de desintegración y disolución, tal como bicarbonato, preferiblemente bicarbonato de sodio; y un éster de un ácido graso como agente contra la precipitación. Estos ingredientes se forman en una tableta o forma sólida, una tableta que tiene desintegración en partículas mejorada y subsiguiente disolución mejorada de las partículas en moléculas dispersas en la solución. De acuerdo con la presente invención, el bicarbonato es un desintegrador o agente desintegrante que incrementa la solubilidad del NSAID. El anti-precipitante proporciona una interfase entre las fases lipídica y acuosa (en otras palabras bajo condiciones gástricas) y previene y/o reduce la precipitación del ibuprofeno en el ambiente gástrico (página 4/l. 4-18).

El bicarbonato puede ser cualquier sal de bicarbonato que sea farmacéuticamente aceptable, preferiblemente un bicarbonato de sodio o de potasio. El carbonato o bicarbonato de metal alcalino utilizado de acuerdo con la presente invención puede apropiadamente comprender carbonato o bicarbonato de sodio o carbonato o bicarbonato de potasio ya sea solos o mezclados.

Preferiblemente, el metal alcalino comprende sodio, pero lo tanto el carbonato y bicarbonato de sodio son ingredientes preferidos. Los carbonatos de metal alcalino pueden proporcionarse anhidridos o con diferentes grados de hidratación, por ejemplo el monohidratado o decahidratado. Puede utilizarse cualquiera de estas formas. (página 6/l. 30 – página 7/l. 4).

Las composiciones sólidas no efervescentes son las composiciones preferidas de la presente invención. Las composiciones preferidas se forman preferiblemente en una tableta.

La formulación 2 (tableta, granulación húmeda): ibuprofeno 200 g, bicarbonato de sodio 80 g, gelucire 15 g, hipromelosa 20 g, almidón pregelatinizado 168.4 g; celulosa microcristalina 84.0 g; croscarmelosa de sodio 28.0 g; y estereato de magnesio 3.0 g. Cada tableta pesó 299 mg y contenía 100 mg de ibuprofeno (página 13 – 14, ej. 2/formulación 2)

99
95

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA APARTE)**

Solicitud internacional No.
PCT/CH2004/000855

ibuprofeno (página 13 – 14, ej. 2/formulación 2).

D6 WO9730899 A2 19970828 BOOTS CO PLC

Forma de dosificación sólida, no efervescente, comprimida que comprende: (a) al menos 35% en peso de medicamento de ibuprofeno; y (b) un portado que comprende: (i) un componente de relleno compresible combinado; con (ii) un componente desintegrante caracterizado porque el material portador incluye un carbonato o bicarbonato de metal alcalino en una cantidad tal que la forma de dosis tiene una resistencia al aplastamiento de 6.5 – 15 kPa y un tiempo de desintegración de < 10 minutos (reivindicación 1).

Ejemplo 1/p. 20: ibuprofeno, celulosa microcristalina, croscarmelosa, dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, estearato de magnesio.

Novedad (i), Nivel Inventivo (ii) y Aplicabilidad Industrial (iii) – Art. 33 (1) – (4)

i

La materia de la reivindicación 1 y 41 no es novedosa en vista de D1 – D3.

ii

El problema a resolver parece ser proporcionar formulaciones de naproxeno mejoradas adicionales, la propiedad mejorada de las cuales se debe principalmente al tiempo de desintegración reducido (ver descripción/página 27/l. 14).

D1, D4 – D6 ya tienen que ver con el mismo problema, resolverlo adicionando una sal de metal alcalino del tipo discutido completamente como responsable del tiempo de desintegración mejorado resultante.

Por lo tanto no hay diferencia entre el arte previo y la formulación reivindicada, en otras palabras las reivindicaciones no cumplen los requerimientos de altura inventiva.

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) Z1-22267wo

Box No. I TITLE OF INVENTION
Dosage Form of Sodium Naproxen

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.

Facsimile No.

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:

DE

State (that is, country) of residence:

DE

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
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.

96
47

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> SIEGMUND, Martin Kaerndelweg 1 DE-79618 Rheinfelden 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: DE	State (that is, country) of residence: DE
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	
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.	

98

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
 ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
 ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 30 October 2003 (30.10.03)	1848/03	Switzerland		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this International application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items
 ☐ item (1)
 ☐ item (2)
 ☐ item (3)
 ☐ other, see Supplemental Box

** Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):*

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)
-----------------------	--------	------------------------------

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:	
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:	
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:	
☒ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:	2
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:	

Box No VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)
The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214 see Notes to Boxes Nos VII, VIII (i) to (iv) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv) If this Box is not used, this sheet should not be included in the request

Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51b.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No PCT/

(if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understood the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications.

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 CFR § 1.56 including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name GRUBER, Peter

Residence Merzhausen, Germany
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address Bächelweg 13b
DE-79249 Merzhausen (Germany)

Citizenship German

Inventor's Signature:

(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Date:

Oct 22, 2004

(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name SIEGMUND Martin

Residence Rheinfelden, Germany
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address Kaerndelweg 1
DE-79816 Rheinfelden (Germany)

Citizenship German

Inventor's Signature:

(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Date:

(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No VIII (iv)"

29
100

Box No VIII (iv) DECLARATION INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)
The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214 see Notes to Boxes Nos VIII VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No VIII (iv) If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of inventorship (Rules 4 17(iv) and 51bis 1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America**

I hereby declare that I believe I am the original first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application)

This declaration is directed to international application No PCT/ (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter)

I hereby declare that my residence mailing address and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application including the claims of said application I have identified in the request of said application in compliance with PCT Rule 4 10 any claim to foreign priority and I have identified below under the heading "Prior Applications" by application number country or Member of the World Trade Organization day month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed

Prior Applications

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56 including for continuation in-part applications material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment or both under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon

Name GRUBER, Peter
Residence Merzhausen Germany
(city and either US state if applicable or country)
Mailing Address Bachelfurst 13b
DE 79249 Merzhausen (Germany)

Citizenship German

Inventor's Signature
(if not contained in the request or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application The signature must be that of the inventor not that of the agent)

Date
(of signature which is not contained in the request or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name SIEGMUND Martin
Residence Rheinfelden Germany
(city and either US state if applicable or country)
Mailing Address Kaerndelweg 1
DE 79618 Rheinfelden (Germany)

Citizenship German

Inventor's Signature
(if not contained in the request or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application The signature must be that of the inventor not that of the agent)

Date 22 10 2004
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No VIII (iv)"

100
101

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) In paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 6 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 32 claims : 7 abstract : 1 drawings : 2 Sub-total number of sheets : 48 sequence listing : : tables related thereto : : <i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form, see (c) below)</i> Total number of sheets : 48 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>	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): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☒ original separate power of attorney : 2 3. ☐ original general power of attorney : : 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: : : 5. ☐ statement explaining lack of signature : : 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) : 1 7. ☐ translation of international application into (language): : : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : : 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : : (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 : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : : 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : : (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : : 11. ☐ other (specify): : :	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract: 2	Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>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).</i> Basel, 29 October 2004  Dr. Hans Zimmermann		

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 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):	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
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.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's
file reference

ZI-22267wo

Applicant

ROCHE CONSUMER HEALTH AG

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE 100.- T

2. SEARCH FEE 2432.- 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 FILING FEE

Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets } 48
Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets }

i1 first 30 sheets 1400.- i1

i2 18 x 15.- = 270.- i2
number of sheets in excess of 30 fee per sheet

i3 additional component (only if sequence listing 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 = i3
fee per sheet

Add amounts entered at i1, i2 and i3 and enter total at I 1670.- I

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

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) P

5. TOTAL FEES PAYABLE 4202.-
Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

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: 29 October 2004

Name: Dr. Hans Zimmermann

Signature:

102
103

Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros) Bayer Consumer Care AG

domiciliado(s) en Peter Merian-Strasse 84, CH-4052 Basel, Suiza

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

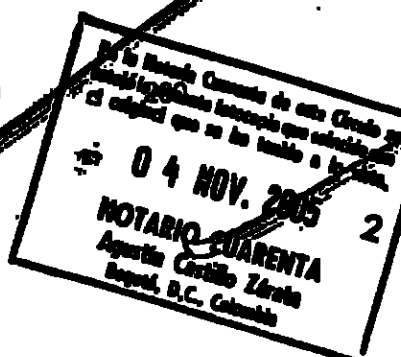
A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciliado(s) en la Carrera No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma



POWER OF ATTORNEY

I (We) Bayer Consumer Care AG

domiciled in Peter Merian-Strasse 84, CH-4052 Basel, Switzerland

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainment of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 2 day

of May 2005

Signature

Name

Title

S. v. Geenen
Head of Legal Affairs

UTS/Documental of Law

Legalization

I, the undersigned, sworn Notary Public to Basel-City (Switzerland), do hereby certify that the signature on the reverse side is that of Bayer Consumer Care AG, a corporation duly existing under Swiss law and having its seat in Basel (Switzerland), affixed by Messrs. Stephanus van Geenen, Dutch citizen, domiciled in Münchenstein (Switzerland), and Pascal Bürgin, citizen of Basel (Switzerland), domiciled in Therwil (Switzerland), both with the right to sign jointly at two on behalf of the company.

Basel, the 10th (tenth) day of May 2005 (two thousand and five).

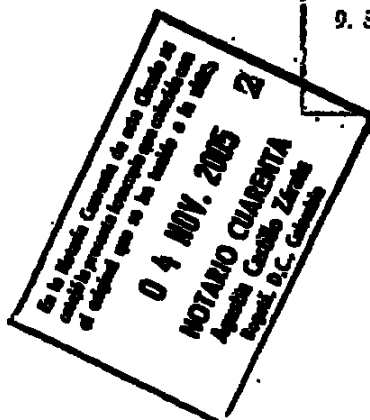


Dr. Benedikt Furrer

Leg. Prot. 2005/228

NTA

APOSTILLE (Hague Convention of October 5th, 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)	
This official document	
2. is signed by <i>P. Bürgin</i>	
3. in his/her function as <i>off. Des</i>	
4. and certified by the seal of the <i>Geenen</i>	
Certified 10. Mai 2005	
5. in Basel (Date)	6. at
7. by the State Secretary of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. <i>4086/7092</i>	
9. S. <i>arm</i>	10. Signature: <i>Furrer</i>
	Heidi Furrer



103
104

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por Bayer Consumer Care AG, domiciliada en Peter Merian-Strasse 84, CH-4052 Basel, Suiza.

Al reverso del Documento de Poder hay un escrito que dice:

Legalización

Yo, el suscrito, Notario Público Jurado de Basel-City (Suiza), certifico por la presente que la firma en el lado reverso es la de **Bayer Consumer Care AG**, una corporación debidamente existente bajo la ley suiza y que tiene su ubicación en Basel (Suiza), fijada por los Señores Stephanus van Geene, ciudadano holandés, domiciliado en Münchenstein (Suiza), y Pascal Bürglin, ciudadano de Basel (Suiza), domiciliado en Therwil (Suiza), ambos con el derecho a firmar conjuntamente a nombre de la compañía.

Basel, el 10° (décimo) día de mayo de 2005 (dos mil cinco).

(Sello)

(Firma)

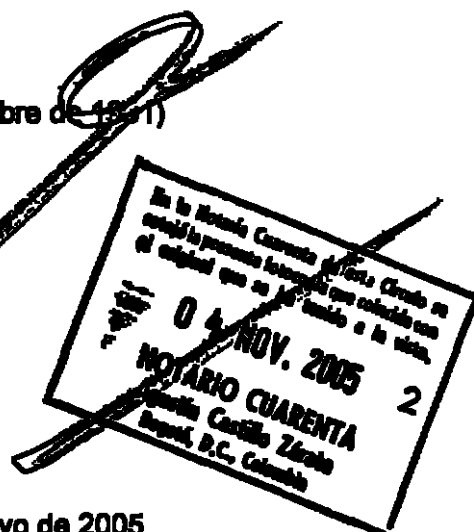
Leg. Prot. 2005/228

Al reverso del Documento de Poder hay un sello que dice:

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1954)

1. País: Suiza
2. Este documento oficial
3. ha sido firmado por: el Sr. B. Suter
4. en su función como Notario Oficial
5. y certificado por el sello de: dicho Notario Oficial
6. Certificado
7. en Basel (Bâle)
8. el 10 de mayo de 2005
9. por el Canciller Estatal del Cantón de Basel-Stadt
10. No. 4'086/7'097
11. Sello/timbre
12. Firma
13. (Firma)
14. Heidi Fischer





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-048855-00000-0000
Feb 2008-06-22 17:48:24 Dep 2080 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEMII
Ere 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folio 103

105

104

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
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 NO		()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas ✓		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

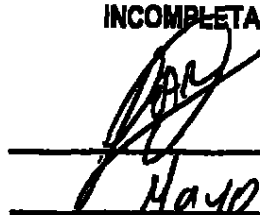
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha


Mayo 22 de 2006

45706

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER CONSUMER CARE AG

REFERENCIA	Radicación No.	06 48855
	Solicitud internacional	CH2004/000655
	Fecha inicio fase nacional	30/05/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8830

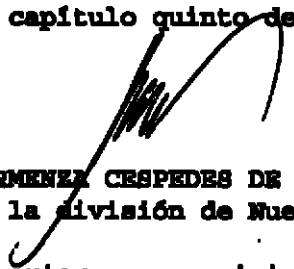
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

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

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


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____ 11 AGO 2006
adpal