

TRIANA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-032749- -00016-0000

Fecha: 2012-03-09 16:47:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 37

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE
FORMA FARMACEUTICA DE IBUPROFENO DE
LIBERACION MODIFICADA

EXPEDIENTE No. : 07-032749

CODIGO : 01-01-08

LAURA MICHELSEN NIÑO, mayor de edad, domiciliada en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogada titulada e identificada como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderada de la sociedad **SCOLR PHARMA, INC**, existente y organizada conforme a las leyes de los Estados Unidos de Norteamérica, con domicilio en la ciudad de Washington, Estados Unidos por medio del presente escrito doy respuesta al oficio No. 19557, notificado por fijación en lista de fecha 15 de diciembre de 2011, para ello me permito manifestar:

1. Argumentos de respuesta al oficio No. 19557:

1.1 CLARIDAD

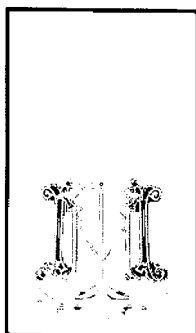
El señor examinador considera que el capítulo reivindicatorio presentado el día 21 de febrero de 2011 y contenido en los folios 301 a 303 carece de claridad. Para soportar tal afirmación expone los siguientes argumentos:

1.1.1 Las reivindicaciones 1 y 9 contiene los términos “polímeros hidrofílicos”, “sal alcalina metálica”, “aminoácido con una cadena lateral de neutra a alcalina”, los cuales no dan a conocer de forma inequívoca los componentes de la forma farmacéutica reivindicada.

En respuesta a esta objeción el solicitante presenta una nueva reivindicación 1, en la cual se modificada la expresión “polímeros hidrofílicos” por “polímero hidrofílico” y se ha precisado que se dicho polímero hidrofílico comprende una primer hidroxipropil metil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad mayor a 100 cps y una segunda HPMC que tiene una viscosidad de 100 cps. El soporte parte esta precisión se encuentra en los tres primeros párrafos de la página 3 de la descripción.

Adicionalmente, las expresiones “sal alcalina metálica” ha sido remplazada por carbonato de sodio y “aminoácido con una cadena lateral de neutra a alcalina” por glicina. La base para esta modificación puede ser encontrada en el primer párrafo de la página 4 de la descripción.

Respecto a la reivindicación 9, esta ha sido también enmendada para que ahora dependa de la reivindicación 1, precise que la primer hidroxipropil metilcelulosa es seleccionada del grupo que consiste de HPMC 4000cps, HPMC 15000cps, y HPMC 100000cps y limite el alcance de la primera reivindicación a la composición en que el aditivo diluyente es glicina y croscarmelosa de sodio.



- 1.1.2 La reivindicación 1 no es clara porque se refiere a “uno o más polímeros hidrofílicos comprendiendo dos diferentes viscosidades”.

Como se mencionó el numeral anterior, la reivindicación 1 fue modificada a fin de precisar que el polímero hidrofílico comprende una primer hidroxipropil metil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad mayor a 100 cps y una segunda HPMC que tiene una viscosidad de 100 cps.

- 1.1.3 La reivindicación 1 no es clara porque no se presenta una cantidad (porcentaje) en que se encuentran uno o más polímeros hidrofílicos dentro de la composición, ni las características de viscosidad preferida.

En la nueva reivindicación 1 se define claramente la viscosidad de los componentes que hacen parte del polímero hidrofílico, pues se establece que éste comprende una primer hidroxipropil metil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad mayor a 100 cps y una segunda HPMC que tiene una viscosidad de 100 cps. Además, se precisa que la cantidad de cada uno de ellos es de 17% a 42% en peso de ibuprofeno.

- 1.1.4 Finalmente, el examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 1 y 9 porque ellas no son concisas, debido a que se reivindica una cantidad de ibuprofeno de la forma farmacéutica sólida de 300 a 800 mg, mientras en la descripción solo se establecen ejemplos para las concentraciones de 300 mg, 400 mg y 600 mg. Así las cosas, el examinador sugiere limitar el objeto de la invención a las cantidades mencionadas en los ejemplos.

Respetuosamente el solicitante difiere de la opinión del señor examinador, puesto que el artículo 30 de la Decisión 486 establece: “*Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*” y la “*GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD*”, emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio en diciembre de 2011, indica en la página 77, el numeral 2.6.7, que las reivindicaciones son usualmente generalizaciones del contenido divulgado en la descripción. La generalización no puede ir más allá **del alcance de ese contenido divulgado en la descripción.**

Considerando el contenido de la norma Andina y la manera como esa Superintendencia ha establecido que se debe aplicar dicha norma, no existe razón alguna para limitar el alcance de la reivindicación 1 al contenido de los ejemplos, ya que dicha reivindicación cumple con el requisito de estar soportada en su totalidad en el contenido divulgado en la descripción. Específicamente, en el penúltimo párrafo de la página 2 de la descripción se establece “*El contenido de ibuprofeno en la forma farmacéutica puede estar entre los rangos de alrededor de 300 mg y alrededor de 800 mg por unidad de forma farmacéutica*”.

Partiendo de este hecho, el solicitante insiste en incluir como característica esencial de la invención reclamada en la reivindicación 1 que el contenido de ibuprofeno es de 300 mg a 800 mg.

- 1.1.5 De otra parte, el examinador cuestiona la claridad de las reivindicaciones 5, 7, 8, 9, 11 y 12 porque contienen los términos “al menos”, “alrededor de”, “mayor de”, los cuales son relativos y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica.

El solicitante ha eliminado los términos “al menos”, “alrededor de” y “mayor de” de las reivindicaciones 5, 7, 8, 9, 11 y 12. No obstante, desea manifestar que no está de acuerdo con la posición del examinador sobre los términos “al menos”, “mayor de”, ya que estos términos solo son inexactos cuando se refiere a elementos no numéricos. Por ejemplo, un compuesto seleccionado del grupo que comprende “al menos” los siguientes elementos A, B, C y D, el término “al menos” resulta impreciso pues deja abierta la posibilidad que el grupo comprenda otros elementos adicionales a A, B, C y D.

Sin embargo, cuando los términos “al menos” y “mayor de” precede un valor numérico, es claro que para cualquier persona versada en la materia que el alcance de la invención está dado por el rango donde el valor más bajo es el valor numérico que se coloca luego del término “al menos” o el término “mayor de”. Así las cosas, si una reivindicación menciona que la concentración del compuesto A es de “al menos” 70%, cualquier persona entiende que la cantidad del compuesto A en la composición está entre 70% y 100%.

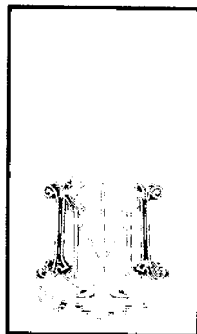
De igual manera, si la reivindicación establece que un compuesto tiene una viscosidad mayor de 100, es evidente que la viscosidad de dicho compuesto es de cualquier valor entre 100 e infinito.

Siendo de esta manera, si el solicitante opta por utilizar un rango tan amplio y el examinador encuentra que ya se conocía un compuesto cuya viscosidad es de 4000, perfectamente puede negar la solicitud por falta de novedad, pues existe una prueba que lleva al solicitante a limitar el alcance de su intenciones de protección, de lo contrario, solicitar la eliminación de este tipo de términos por falta de claridad carece de sustento real, pues realmente es un término claro, su alcance es entendido por cualquier persona del medio, permite al solicitante efectuar una comparación con el estado de la técnica y es lo suficientemente amplio para que se respeten los derechos del solicitante a proteger sus desarrollo y evitar que un tercero en su afán de hacer un uso indebido de la invención encuentre un pequeño rango en que pueda explotar el invento que logró consolidar el solicitante.

- 1.1.6 Las reivindicaciones 4 y 5 hacen referencia a la viscosidad de los polímeros hidrofílicos presentes en la composición, en donde la viscosidad de la primera HPMC tiene una viscosidad de 100 cps y la segunda HPMC tiene una viscosidad alrededor 100 cps.

En el nuevo capítulo las reivindicaciones 4 y 5 ya no hacen referencia a la viscosidad de los polímeros que hacen parte de la composición. Esta información ha sido modificada e incluida en la reivindicación 1 que ahora precisa: *“dicho polímero hidrofílico comprende una primera hidroxipropil metil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad mayor a 100 cps y una segunda HPMC que tiene una viscosidad de 100 cps...”*

Con la modificación antes mencionada es claro que el polímero hidrofílico de la invención comprende dos tipos distintos de HPMC, uno cuyo valor es superior a 100 cps y otro cuyo valor es de 100 cps.



Además, el solicitante hace énfasis en el hecho que actualmente un polímero puede tener muchos grados y en los diferentes grados del polímero hay diferencias en la viscosidad de uno a otro. Prueba de este hecho puede ser encontrada, por ejemplo, en el documento D3, en la página 3 de la presente solicitud y en el sitio de la web http://dowwolff.custhelp.com/app/answers/detail/a_id/2368/~methocel-effect-of-polymer-mw-on-film-properties-in-tablet-coating.

- 1.1.7 La reivindicación 8 no es clara porque contiene expresiones de tamaño de partícula que no se sabe en qué unidades están dadas.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se ha señalado que el tamaño de partícula está dado en micras o micrómetros (μm), en consecuencia, esta objeción queda superada.

- 1.1.8 La reivindicación 18 caracteriza de mejor manera el objeto de la invención debido a que contiene de modo específico todos y cada uno de los componentes de la composición.

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio donde ha tratado de seguir los mismos parámetros de la reivindicación 18, tal cual como recomienda el examinador. A pesar de ello, es imposible limitar el alcance de la invención a la caracterización dada en la reivindicación 18, pues el solicitante dejaría sin protección opciones de la invención que ha desarrollado. El soporte de las enmiendas efectuadas está básicamente en las páginas 2 a 4 y en los ejemplos 1 a 4, 8 y 19.

- 1.1.9 En la opinión del examinador, los resultados de los ejemplos 6 y 7 no tiene congruencia, pues ellos tienen la misma composición pero los resultados divulgados muestran que en el primero la liberación es incompleta, mientras que para el segundo la liberación fue más o menos constante después de 12 horas.

Es un hecho que los ejemplos 5, 6, 7 y 9 a 18 no son representativos de la invención como ahora se reivindica, pero se mantienen dado que cada uno de ellos si tiene un efecto bimodal, aunque el ejemplo 6 es probablemente el más cercano al orden cero.

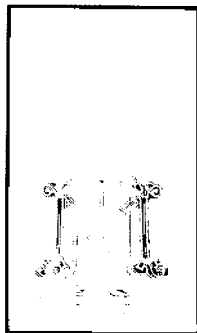
A pesar de que estos resultados ya no son relevantes ahora que la invención se limitó a las composiciones cuyo polímero es una combinación de dos HPMC de diferentes viscosidades, es importante señalar que las composiciones de la invención son tan sensibles que el cambio de cualquiera de sus componentes, entre ellos los diluyentes pueden hacer que los resultados alcanzados sean distintos. Como el examinador podrá corroborar, la composición del ejemplo 6 tiene K_2CO_3 , que no hace parte de la invención, mientras la composición del ejemplo 7 comprende Na_2CO_3 , que es uno de los componentes de invención reivindicada.

1.2 NIVEL INVENTIVO

1.2.1 Argumentos del examinador:

Específicamente, el señor examinador indica que los documentos más cercanos del estado de la técnica son los documentos D2 y D3.

En relación con el documento D2, el examinador considera que éste da a conocer composiciones farmacéuticas de liberación modificada en forma de comprimido



monolítico de ibuprofeno, las cuales logran una liberación de ibuprofeno gradual hasta por 24 horas. (Folio 287, tablas 1 a 5).

Dichas composiciones comprende un vehículo farmacéuticamente activo que contiene principalmente la mezcla de dos polímeros hidrofílicos de diferentes viscosidades (columna 1, líneas 59 a 62), siendo los polímeros escogidos HPMC de alta viscosidad (Methocel E4M, E10M, K4M, K15M o K100M) y HPMC de baja viscosidad (Methocel E5, E15LV, E50LV o K100LV), como se puede verificar en la columna 2, líneas 3 a 10, y esta mezcla de polímeros de diferentes viscosidades se encuentra en una concentración entre 16% y 33%.

Así mismo se divulga que, junto con la mezcla de polímeros se encuentran agentes lubricantes, agentes diluyentes o desintengrantes, como hidroxipropilcelulosa, y aglutinantes como celulosa microcristalina, entre otros.

En vista de la información anterior, el examinador hace énfasis en que la única diferencia entre D2 y el objeto de la reivindicación 1 es que el agente diluyente corresponde a una sal alcalina metálica, un aminoácido o croscarmelosa sódica, y éste se encuentra presente en una cantidad de 10% a 35% en la composición.

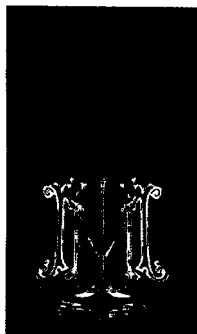
Sumado a lo anterior, D3 divulga composiciones farmacéuticas de liberación modificada en forma de comprimido monolítico de ibuprofeno, las cuales se caracterizan por la presencia de una mezcla de polímeros hidrofílicos de tipo HPMC de diferentes pesos moleculares y viscosidades (Methocel E4M, K4M, K15M, K100M, J5M, entre otros) en una concentración de 16% al 24% dentro de la composición. De igual manera, divulga que dicha mezcla de HPMC para tener un mejor perfil de liberación requiere del 0 al 30% de éter de celulosa (carboximetil celulosa o croscarmelosa) y otros agentes aglutinantes (lactosa, almidón), diluyentes (PVP), lubricantes (estearato de magnesio) logrando una liberación hasta 24 horas a un pH que varía entre 1,2 y 7,5. D3 divulga que en diferentes agentes activos se logra una liberación entre el 20 al 25% en las dos primeras horas y una liberación de más del 90% luego de 10 horas.

Basándose en la información anterior, el examinador concluye que el estado de la técnica citado aportaba una solución al problema técnico de manera similar y/o superior a lo reivindicado en la presente solicitud. En consecuencia, para una persona versada en la materia que tuviera que obtener una formulación de ibuprofeno de liberación modificada, que proporcionara características de liberación inmediata y mantenida en el tiempo y que conociera el estado de la técnica, estaría motivada a combinar la mezcla de polímeros HPMC de D2, con agentes desintegrantes como croscarmelosa y aditivos como celulosa microcristalina, lactosa y sílice, entre otros señalados en D3. Por lo tanto, la invención de la presente solicitud carece de nivel inventivo.

1.2.2 Respuesta del solicitante:

1.2.2.1 Solicitud concedida por la Oficina Europea de Patentes:

Como se indicó anteriormente con relación al numeral 1.1, relativo a la claridad, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones, las cuales ya recibieron la aceptación por parte de la Oficina Europea de Patentes, que reconoció que las mismas cumplen con los requisitos de patentabilidad y



por ende, decide otorgar la patente, como consta en la comunicación adjunta a este memorial.

Ahora bien, con base en las nuevas reivindicaciones, el solicitante desea hacer énfasis en que las características de la liberación son críticas para la invención. Con la configuración y los componentes reivindicados, el solicitante ha demostrado que el perfil de **liberación bimodal**, como el que aquí se reivindica, puede ser logrado.

En particular, el perfil mencionado en la reivindicación 1, es decir, aquel en que al menos **el 20% del ibuprofeno es liberado dentro de las 2 horas** siguientes a la exposición a un medio acuoso agitado de una unidad de dosis única, y a partir de ese momento, **el resto del ibuprofeno es liberado en una rata relativamente constante por un periodo de al menos 8 horas**, y donde al menos el 70% del ibuprofeno es liberado en un periodo no mayor de 14 horas siguientes a la exposición.

Aunque el examinador había solicitado remover el texto antes mencionado, por considerar que en el mismo hace referencia a resultados a alcanzar y no define claramente la invención, respetuosamente el solicitante insiste en su relevancia para hacer aún más precisas las características de la invención, pues el texto en cuestión define los parámetros que explican el comportamiento que se logra cuando los componentes son los que se establecen en la nueva reivindicación 1 y ellos son adicionados precisamente en las cantidades que se detallan en las reivindicaciones enmendadas.

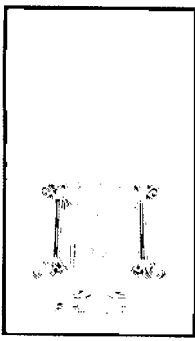
En este orden de ideas, contrario a lo expresado por ese Despacho, el texto antes mencionado se ajusta a la definición por parámetros a la que hace referencia la “*GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD*” de la SIC, documento que en el numeral 2.6.5.9 menciona que “*Una reivindicación de producto, por ejemplo un compuesto químico, se puede caracterizar por su estructura y elementos, por su fórmula química, como un producto de un proceso, o excepcionalmente por sus parámetros.*”

Los parámetros son **valores característicos de propiedades mensurables** (por ejemplo el punto de fusión), o definidos como combinaciones matemáticas de varias variables.

*El examinador no permitirá la caracterización de un compuesto químico **solamente** por sus parámetros, a menos que la invención no se pueda definir de otra manera. En cualquier caso, **el parámetro tiene que poder ser determinado y medido sin ambigüedad por métodos estándar conocidos en el campo en cuestión, o descritos claramente en la solicitud.**”*

Para el caso que nos ocupa es un hecho que la invención **no está caracterizada solamente por sus parámetros**, la reivindicación 1 incluye otras características como son los elementos o componentes que constituyen la composición reivindicada y la cantidad en que cada uno de ellos está presente en la combinación.

Además, los parámetros que aporta el solicitante, es decir, “*que al menos el 20% del ibuprofeno es liberado dentro de las 2 horas siguientes a la exposición a un medio acuoso agitado de una unidad de dosis única, y a partir de ese momento, el resto del ibuprofeno es liberado en una rata relativamente constante por un periodo de al menos 8 horas, y donde al menos el 70% del ibuprofeno es liberado en un periodo no mayor de 14 horas siguientes a la exposición*”, son propiedades medibles que pueden ser



comprobadas sin ambigüedad por métodos estándar conocido en el campo farmacéutico. Sumado a ello, el solicitante incluye al final de la reivindicación las condiciones bajo las cuales dicho parámetro debe ser evaluado, pues indica *“donde la liberación es determinada usando un medio acuoso agitado, a una velocidad de 50 rpm en un medio KH_2PO_4 a un pH 7.2”*.

En vista de los argumentos expuestos, se solicita al examinador aceptar la nueva reivindicación 1, tal cual como fue admitida por la Oficina Europea de Patentes.

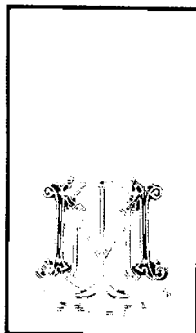
1.2.2.2 Argumentos contra los documentos D2 y D3:

Centrándonos ahora en los argumentos del examinador que se basan en el documento D2, el solicitante se ratifica en su totalidad en lo expuesto en la respuesta radicada el 21 de febrero de 2011 y a las explicaciones expresadas en dicha ocasión se suman las siguientes razones adicionales:

Primero, el documento D2 falla en divulgar o sugerir la inclusión de un “aditivo diluyente” en la formulación reclamada. Además, **D2 está claramente dirigida a formulaciones para lograr una liberación de orden cero**, que asegura que el ingrediente activo se libera a una cantidad constante de principio activo a través del tiempo. Esto minimiza las posibles fluctuaciones de picos y valles y los efectos secundarios, a la vez que maximiza el tiempo que la concentración de principio activo permanece dentro de la ventana terapéutica (eficacia). Esto es particularmente importante para la administración durante lapsos de 24 horas de ingredientes activos con un estrecho índice terapéutico. Contrario a este enfoque, **la presente solicitud está dirigida a formulaciones para lograr una liberación bimodal**, donde se busca un liberar rápidamente una cantidad de compuesto activo y luego, se libera de forma controlada el resto.

En este sentido dirigimos la atención del señor examinador sobre el hecho que en los antecedentes de D2, dicha patente menciona la existencia del perfil de liberación bimodal en el estado del arte y claramente contempla **evitar tal perfil de liberación**, estableciendo que el estado del arte *“no soluciona el problema de obtener una rata de liberación de orden cero”* (ver columna 1, líneas 37-51). Evidentemente el objetivo de la composición definida en D2 es desarrollar una composición de ibuprofeno **que tenga un perfil de liberación de orden cero**, es decir constante.

Siendo así y siguiendo el método de problema-solución, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva, la pregunta que se debería realizar el evaluador, según los lineamientos dado en el numeral 3.2 de la *“GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD”* de la SIC, es ¿una persona medianamente versada en la materia resolvería el problema planteado en la presente solicitud de la forma reivindicada, con base en el estado de la técnica, sin realizar un esfuerzo inventivo? Sin lugar a duda la respuesta es no, pues lo que enseña D2 en la columna 1, párrafo contenido en las líneas 37 a 51, es que la composición que allí se divulga es para **evitar que se presenten perfiles de liberación de ibuprofeno diferentes del orden cero**. Por lo tanto, una persona versada en la materia no habría tomado como base para desarrollar una composición de liberación bimodal, un documento que precisamente busca evitar este tipo de liberación, como es el documento D2. Dado que la respuesta es negativa, entonces puede concluirse que la



selección reivindicada no es obvia y por consiguiente, cumple con el requisito de altura inventiva.

En procura de hacer más evidente este hecho, el solicitante se ha tomado el trabajo de graficar los datos reportados en D2 y presenta estas gráficas a consideración de la Superintendencia de Industria y Comercio. Como el examinador colombiano podrá corroborar, las gráficas evidencian que ellas carecen de cualquier liberación bimodal, las cuales estarían caracterizadas por una pronunciada pendiente inicial, seguida luego por una pendiente más gradual. Adicionalmente, dirigimos la atención del examinador sobre el hecho que D2 enfatiza que la rata de alta a baja viscosidad de HPMC debe ser seleccionada para lograr una liberación de orden cero (Ver columna 2, líneas 28 a 42).

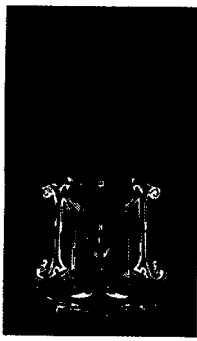
Teniendo en cuenta la información anterior y las gráficas aportadas, es notorio que D2 falla en considerar una liberación bimodal y en su lugar, orienta su invención a alcanzar una liberación de orden cero, lo cual es absolutamente distinto del problema técnico que plantea y soluciona la solicitud bajo análisis.

Es más, el único compuesto activo en los ejemplos de D2 es ibuprofeno lisina, que es un compuesto diferente de ibuprofeno. El ibuprofeno tiene un punto de fusión más bajo que el ibuprofeno lisina (Ver <http://msds.chem.ox.ac.uk/IB/ibuprofen.html> y <http://www.chemyq.com/En/xz/xz9/88731ibpga.htm>), lo que significa que el ibuprofeno lisina es un compuesto mucho más fácil de procesar (por ejemplo, menos pegajoso).

Finalmente en relación a D3, el solicitante destaca el hecho que este documento falla en divulgar un aditivo diluyente, tal como carbonato de sodio, glicina, arginina, croscarmelosa de sodio o una combinación de ellas. Además, llamamos su atención sobre las modificaciones de las reivindicaciones, que ahora especifican *“un segundo HPMC que tiene una viscosidad de 100cps”*. D3 está dirigido a lograr un *“patrón de liberación regular y continuo”*, (Ver columna 2, líneas 44 y 45), lo cual es contrario a la liberación bimodal reclamada en la presente solicitud. D3 logra esto mediante la utilización de *“un HPMC con un alto grado de viscosidad, que tiene un peso molecular promedio por encima de 50.000 daltons”* (Ver Columna 3, líneas 4 a 14).

En general, los grados de HPMC divulgados y utilizados en D3 tienen una viscosidad superior a los 100cps. Ver columna 3, líneas 15 a 25, y los ejemplos divulgan grados de HPMC que tiene viscosidades mayores que 4.000 cps, en general. Esto contrasta con el segundo HPMC como ahora se reivindica en la reivindicación 1 de la presente solicitud, el cual tiene un peso molecular de aproximadamente 25.000 daltons (Por ejemplo, HPMC K100LVP).

Al igual que para el documento D2, el solicitante anexa a este memorial unos datos graficados para D3. Los únicos ejemplos graficados son aquellos en los que fueron utilizados polímeros no tratados. Los otros no representados usaban material prehidratado, que fue secado y procesado. Estos últimos serían irrelevantes para la presente invención dado que en ella no se realiza un procesamiento especial del HPMC. Los ejemplos 6, 11 y 12 utilizan HPMCs de bajo peso molecular, pero estos solo validan la patentabilidad de la invención reivindicada. En particular, el perfil de liberación del ejemplo 6 (que no incluye un aditivo diluyente), es claramente lineal, como se muestra en la gráfica anexada. Además, como se establece en la columna 13, líneas 1 a 14, D3 enseña a alejarse del uso de HPMCs de bajo peso molecular y descarta tales formulaciones como “ineficientes”.

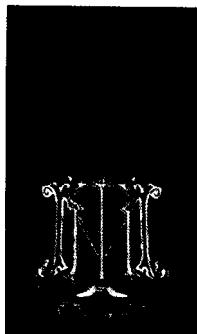


En resumen, D3 falla en reportar o sugerir el uso de dos HPMCs, uno que tiene una viscosidad de 100cps y otro que tiene una viscosidad mayor, junto con un aditivo diluyente y los otros componentes que caracterizan la invención de la presente solicitud, para generar una forma de dosificación de ibuprofeno que tiene una liberación “bimodal”, como se reclama en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Así mismo, el solicitante desea señalar que la información de D2 y D3 combinada tampoco afecta el nivel inventivo de la presente solicitud pues ninguno de dichos documentos está dirigido a resolver el problema técnico de la presente solicitud, que era obtener composiciones de **ibuprofeno con un perfil de liberación bimodal**. Por el contrario, ellos buscan evitar las composiciones de ibuprofeno que tengan un perfil bimodal, puesto que **están dirigidos a obtener composiciones cuya liberación sea de orden cero**.

Teniendo en cuenta los argumentos antes mencionados, no ha razón alguna para que una persona versada en la materia se basara en la información de D2 o D3 o en su combinación, para desarrollar una composición de liberación bimodal, y menos aún, para predecir que los componentes adicionales que debía comprender dicha formulación incluían un aditivo diluyente y un aditivo de formulación, como los que se definen en la nueva reivindicación 1. Respetuosamente se insiste en el hecho que la información del estado de la técnica debe ser considerada dentro de su contexto e interpretada según la orientación y el problema técnico que dichas solicitudes de patentes intentaban superar.

- 1.3 En este orden de ideas, las reivindicaciones 1 a 15 del nuevo capítulo reivindicatorio cumplen con los requisitos del artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.
2. Anexos
 - 2.1 Me permito anexar el **nuevo capítulo reivindicatorio**, por medio del cual se evidencian los ajustes realizados, conforme al requerimiento objeto de la actual respuesta.
 - 2.2 Comunicación de la oficina Europea donde manifiesta su intención de conceder patente a la solicitud EP20050805851, publicada bajo el número EP1793809, que corresponde a la solicitud colombiana bajo estudio y copia de las reivindicaciones que fueron aceptadas.
 - 2.3 Gráficas de los datos suministrados en el documento D2, citado como anterioridad de la presente solicitud.
 - 2.4 Gráficas de los datos suministrados en el documento D3, citado como anterioridad de la presente solicitud.
3. Petición
 - 3.1 De acuerdo a lo manifestado en el numeral 1 del presente escrito, así como los documentos que se anexan descritos en el numeral 2, hemos cumplido con los requerimientos exigidos por su Despacho, por lo que me permito elevar mi respetuosa petición de practicar un nuevo examen de fondo, en concordancia con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, y en consecuencia se conceda la presente invención, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio.



Del Señor Jefe,

LAURA MICHELSEN NIÑO
C.C. No. 39.783.287 de Usaquén
T.P.A. 67.897 del C.S. de la J.

4290210217208/aml
Colo 2186 0301 30846

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica sólida para la administración oral modificada de ibuprofeno que comprende:

- Un polímero hidrofílico;
- Entre 300 mg a 800 mg de ibuprofeno en la forma farmacéutica sólida uniformemente dispersos en dicho polímero;
- Un aditivo diluyente disperso en dicho polímero hidrofílico en una cantidad en el intervalo del 10% al 35% en peso de ibuprofeno, siendo dicho aditivo diluyente carbonato de sodio, glicina, arginina, croscarmelosa de sodio o una combinación de ellos, o una combinación de cualquiera de dos de dichos aditivos diluyentes; y
- un aditivo de formulación inerte disperso en dicho polímero hidrofílico en una cantidad en el rango de 15% al 75% en peso de ibuprofeno, dicho aditivo de la formulación comprende celulosa microcristalina, sílice, esterato de magnesio, ácido esteárico, lactosa, almidón pre-gelatinizado, fosfato dicálcico o una combinación de cualquiera de ellos,

en donde dicho polímero hidrofílico comprende una primera hidroxipropil metil celulosa (HPMC) que tiene una viscosidad mayor a 100 cps y una segunda HPMC que tiene una viscosidad de 100 cps, cada uno de ellas en una concentración de 17% a 42% en peso de ibuprofeno,

donde al menos 20% del ibuprofeno es liberado dentro de las 2 horas siguientes a la exposición a un medio acuoso agitado de una unidad de dosis única, y a partir de ese momento, el resto del ibuprofeno es liberado en una rata relativamente constante por un periodo de al menos 8 horas, y donde al menos el 70% del ibuprofeno es liberado en un periodo no mayor de 14 horas siguientes a la exposición, donde la liberación es determinada usando un medio acuoso agitado, a una velocidad de 50 rpm en un medio KH_2PO_4 a un pH 7.2

2. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el ibuprofeno está presente en cada forma farmacéutica en una cantidad de alrededor de 300 mg, 400 mg o 600 mg.
3. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho aditivo de formulación inerte comprende celulosa microcristalina presente en una concentración de 17% a 33% en peso de ibuprofeno.
4. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque dicho aditivo de formulación inerte comprende una primera celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula de 20 μm y una segunda MCC que tiene un tamaño de

partícula de 180 μm , cada una de ellas está presente en una concentración de 17% a 33% en peso de ibuprofeno.

5. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 1, siendo una tableta donde
 - el ibuprofeno está presente en una cantidad de 600 mg y disperso uniformemente en dicho polímero;
 - donde dicho aditivo diluyente es carbonato de sodio uniformemente disperso en dicho polímero; y
 - donde dicho aditivo de formulación es celulosa microcristalina de dos tamaños diferentes de partícula dispersa en dicho polímero, cada una de ellas presente en una concentración de 15% a 50% en peso de ibuprofeno.
6. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 1, siendo una tableta donde
 - el ibuprofeno está presente en una cantidad de 600 mg y disperso uniformemente en dicho polímero;
 - donde dicho aditivo diluyente es glicina uniformemente dispersa en dicho polímero en una concentración de 10% a 15% en peso de ibuprofeno.
7. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 1, siendo una tableta donde
 - el ibuprofeno está presente en una cantidad de 600 mg y disperso uniformemente en dicho polímero;
 - donde dicho aditivo diluyente es glicina uniformemente dispersa en dicho polímero en una concentración de 10% a 15% en peso de ibuprofeno.
 - donde dicho aditivo de formulación es celulosa microcristalina de dos tamaños diferentes de partícula dispersa en dicho polímero, cada una de ellas presente en una concentración de 15% a 50% en peso de ibuprofeno.
8. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 1, siendo una tableta donde
 - dicha primera hidroxipropil metilcelulosa es seleccionada del grupo que consiste de HPMC 4000cps, HPMC 15000cps, y HPMC 100000cps,
 - donde dicho aditivo diluyente es glicina uniformemente dispersa en dicho polímero en una concentración de 5% a 35% en peso de ibuprofeno;
 - donde dicho aditivo de formulación es celulosa microcristalina de dos tamaños diferentes de partícula dispersa en dicho polímero, cada una de ellas presente en una concentración de 15% a 50% en peso de ibuprofeno.

9. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 1, siendo una tableta donde
- dicha primera hidroxipropil metilcelulosa es seleccionada del grupo que consiste de HPMC 4000cps, HPMC 15000cps, y HPMC 100000cps;
 - entre 300 a 800 mg de ibuprofeno uniformemente dispersos en dicho polímero;
 - donde dicho aditivo diluyente es glicina uniformemente dispersa en dicho polímero en una concentración de 5% a 35% en peso de ibuprofeno y croscarmelosa de sodio uniformemente dispersa en dicho polímero en una concentración de 1% a 15% en peso de ibuprofeno.
10. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 1, siendo una tableta donde
- dicha primera hidroxipropil metilcelulosa es seleccionada del grupo que consiste de HPMC 4000cps, HPMC 15000cps, y HPMC 100000cps;
 - entre 300 a 800 mg de ibuprofeno uniformemente dispersos en dicho polímero;
 - donde dicho aditivo diluyente es glicina uniformemente dispersa en dicho polímero en una concentración de 5% a 35% en peso de ibuprofeno, y croscarmelosa de sodio uniformemente dispersa en dicho polímero en una concentración de 1% a 15% en peso de ibuprofeno;
 - donde dicho aditivo de formulación es celulosa microcristalina de dos tamaños diferentes de partícula dispersa en dicho polímero, cada una de ellas presente en una concentración de 15% a 50% en peso de ibuprofeno.
11. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 1, siendo una tableta donde
- dicha primera hidroxipropil metilcelulosa es seleccionada del grupo que consiste de HPMC 4000cps, HPMC 15000cps, y HPMC 100000cps;
 - entre 300 a 800 mg de ibuprofeno uniformemente dispersos en dicho polímero;
 - donde dicho aditivo diluyente es carbonato de sodio uniformemente disperso en dicho polímero en una concentración de 5% a 35% en peso de ibuprofeno;
 - donde dicho aditivo de formulación es celulosa microcristalina de dos tamaños diferentes de partícula dispersa en dicho polímero, cada una de ellas presente en una concentración de 15% a 50% en peso de ibuprofeno.
12. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 1, siendo una tableta donde
- dicha primera hidroxipropil metilcelulosa es seleccionada del grupo que consiste de HPMC 4000cps, HPMC 15000cps, y HPMC 100000cps;
 - dicho aditivo diluyente consiste de carbonato de sodio y glicina;
 - dicho aditivo de formulación consiste de celulosa microcristalina, sílice y estearato de magnesio.

13. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 1, siendo una tableta donde
 - dicha primera hidroxipropil metilcelulosa es seleccionada del grupo que consiste de HPMC 4000cps, HPMC 15000cps, y HPMC 100000cps;
 - entre 300 a 800 mg de ibuprofeno uniformemente dispersos en dicho polímero;
 - donde dicho aditivo diluyente es carbonato de sodio uniformemente disperso en dicho polímero en una concentración de 5% a 35% en peso de ibuprofeno, glicina uniformemente dispersa en dicho polímero en una concentración de 5% a 35% en peso de ibuprofeno, y croscarmelosa de sodio uniformemente dispersa en dicho polímero en una concentración de 1% a 15% en peso de ibuprofeno;
 - donde dicho aditivo de formulación es celulosa microcristalina de dos tamaños diferentes de partícula dispersa en dicho polímero, cada una de ellas presente en una concentración de 15% a 50% en peso de ibuprofeno.

14. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 1, siendo una tableta donde
 - dicha primera hidroxipropil metilcelulosa es seleccionada del grupo que consiste de HPMC 4000cps, HPMC 15000cps, y HPMC 100000cps;
 - entre 300 a 800 mg de ibuprofeno uniformemente dispersos en dicho polímero;
 - donde dicho aditivo diluyente es carbonato de sodio uniformemente disperso en dicho polímero en una concentración de 5% a 35% en peso de ibuprofeno, y croscarmelosa de sodio uniformemente dispersa en dicho polímero en una concentración de 1% a 15% en peso de ibuprofeno;
 - donde dicho aditivo de formulación es celulosa microcristalina de dos tamaños diferentes de partícula dispersa en dicho polímero, cada una de ellas presente en una concentración de 15% a 50% en peso de ibuprofeno.

15. La forma farmacéutica sólida de conformidad con la reivindicación 1, siendo una tableta donde
 - dicha primera hidroxipropil metilcelulosa es seleccionada del grupo que consiste de HPMC 4000cps, HPMC 15000cps, y HPMC 100000cps, cada una de ellas en una concentración del 17% al 42% en peso de ibuprofeno;
 - donde 600 mg de ibuprofeno están uniformemente dispersos en dicho polímero;
 - donde dicho aditivo diluyente es carbonato de sodio uniformemente disperso en dicho polímero en una concentración de 10% a 35% en peso de ibuprofeno, y glicina uniformemente dispersa en dicho polímero en una concentración de 1% a 15% en peso de ibuprofeno.



European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel: +49 89 2399 0
Fax: +49 89 2399 4465



Schwabe - Sandmair - Marx
Patentanwälte
Stuntzstraße 16
81677 München
ALLEMAGNE

Formalities Officer
Name: Hohnemann, Birgit
Tel: +49 89 2399 - 8796
or call
+31 (0)70 340 45 00

Application No. 05 805 851.2 - 2112	Ref. 56 082 V	Date 10.02.2012
Applicant SCOLR Pharma, Inc.		

Communication under Rule 71(3) EPC

You are informed that the Examining Division intends to grant a European patent on the basis of the above application with the text and drawings as indicated below:

In the text for the Contracting States:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR

Description, Pages

5-7, 10, 19-21	as published		
1, 1a, 1b, 2-4, 8, 9, 11-18	received on	16-01-2012 with letter of	16-01-2012

Claims, Numbers

1-15	received on	16-01-2012 with letter of	16-01-2012
------	-------------	---------------------------	------------

Drawings, Sheets

1/19-19/19	as published
------------	--------------

With the following amendments to the above-mentioned documents by the division

Claims, Numbers	1*
-----------------	----

Comments

* Art. 84 EPC

A copy of the relevant documents is enclosed

The title of the invention in the three official languages of the European Patent Office, the international patent classification, the designated Contracting States, the registered name of the applicant and the bibliographic data are shown on the attached EPO Form 2056.

You are requested within a non-extendable period of four months of notification of this communication

1.	to file 1 set of translations of the claim(s) in the two other EPO official languages;		EUR
2a.	to pay the fee for grant including the fee for printing up to and including 35 pages; Reference 007		830.00
2b.	to pay the printing fee for the 36th and each subsequent page; number of pages: 12 Reference 008		156.00
3.	to pay the additional claim fee(s) (R. 71(6) EPC); number of claims fees payable: 0 Reference 016		0.00
	Total amount		986.00

The mention of the grant of the patent shall be published in the European Patent Bulletin as soon as possible after the requirements concerning the translation of the claims and the payment of the fees for grant and printing, claims fees, designation fees and renewal fees as laid down in Rule 71(3), (4), (6) and (8) and (9) EPC are fulfilled.

If you do not approve the text intended for grant but wish to request amendments or corrections, the procedure described in Rule 71(4) EPC is to be followed.

If filing amendments, you must identify them and indicate the basis for them in the application as filed. Failure to meet either requirement may lead to a communication from the Examining Division requesting that you correct this deficiency (R. 137(4) EPC).

If this communication is based upon an auxiliary request, and you reply within the time limit set that you maintain the main or a higher ranking request which is not allowable, the application will be refused (Art. 97(2) EPC).

If the enclosed claims contain amendments proposed by the Examining Division, and you reply within the time limit set that you cannot accept these amendments, refusal of the application under Article 97(2) EPC will result if agreement cannot be reached on the text for grant.

In all cases except those of the previous two paragraphs, if the fees for grant and printing or claims fees are not paid, or the translations are not filed, in due time, the European patent application will be deemed to be withdrawn (R. 71(7) EPC).

For all payments you are requested to use EPO Form 1010 or EPO Form 1010E or to refer to the relevant reference number.

17

After publication, the European patent specification can be downloaded free of charge from the EPO publication server <https://data.epo.org/publication-server/> or ordered from the Vienna sub-office upon payment of a fee (OJ EPO 2005, 126).

Upon request in writing each proprietor will receive the certificate for the European patent **together with one copy** of the patent specification provided that the request is filed within the time limit of Rule 71(3) EPC. If such request has been previously filed, it has to be confirmed within the time limit of Rule 71(3) EPC. The requested copy is free of charge. If the request is filed after expiry of the Rule 71(3) EPC time limit, the certificate will be delivered without a copy of the patent specification (R.74 EPC, Decision of the President of the EPO, Special edition No.3, OJ EPO 2007, D.2).

Filing of a divisional application

Any divisional application relating to this European patent application must be filed directly with the European Patent Office in Munich, The Hague or Berlin and shall be in the language of the proceedings relating to the present application (cf. Article 76(1) and Rule 36(2) EPC). Any such divisional application must be filed while the present application is still pending and the time limit for filing divisional applications must be observed (Rule 36(1) EPC; Guidelines for Examination in the EPO, A-IV, 1.1.1).

Note on payment of renewal fees

If a renewal fee falls due between notification of the present communication and the proposed date of publication of the mention of the grant of the European patent, publication will be effected only after the renewal fee and any additional fee have been paid (R. 71(9) EPC).

Under Article 86(2) EPC, the obligation to pay renewal fees to the European Patent Office terminates with the payment of the renewal fee due in respect of the year in which the mention of the grant of the European patent is published.

Filing of translations in the Contracting States

As regards translation requirements prescribed by the Contracting States under Article 65(1) EPC, please consult the website of the European Patent Office

www.epo.org → Patents → Law → Legal texts → National law relating to the EPC
www.epo.org → Patents → Law → Legal texts → London Agreement

In case of a valid extension

As regards translation requirements prescribed by the Extension States, please consult the website of the European Patent Office

www.epo.org → Patents → Law → Legal texts → National law relating to the EPC

Failure to supply a prescribed translation in a Contracting State or an Extension State may result in the patent being deemed to be void *ab initio* in the State concerned (Article 65(3) EPC).

Important note to users of the automatic debiting procedure

The fees for grant and printing and also any additional claims fees due under Rule 71(6) EPC will be debited automatically on the date of filing of the translation of the (relevant) claims, or on the last day of the period of this communication. However, if the designation fees become due as set out in Rule 71(8) EPC and/or a renewal fee becomes due as set out in Rule 71(9) EPC, these should be paid separately by another permitted means of payment in order not to delay the publication of the mention of grant. The same applies in these circumstances to the payment of extension fees. For further details see the Arrangements for the automatic debiting procedure (AAD) and accompanying Information from the EPO concerning the automatic debiting procedure (Annexes A.1 and A.2 to the Arrangements for deposit accounts (ADA) in Supplement to OJ EPO 3/2009).

Important information concerning fee amounts

Following any amendment to the Rules relating to Fees, the amount(s) mentioned in this communication may be different from the amount(s) **actually due on the date of payment**. The latest version of the Schedule of fees and expenses, published as a Supplement to the Official Journal of the EPO, is also available on the EPO website (www.epo.org) and can be found under www.epoline.org, which allows the viewing, downloading and searching for individual fee amounts, both current and previous.

Payments by cheque delivered or sent direct to the EPO are no longer accepted as from 1 April 2008 (see OJ EPO 2007, 626).

Examining Division:

Chairman:	Hedegaard, Anette
2nd Examiner:	Raposo, Antonio
1st Examiner:	Schüle, Stefanie



Hohmann, Birgit
For the Examining Division
Tel. No.: +49 89 2399 - 8798

Enclosure(s): Form 2056
 47 Copies of the relevant documents

~~05 805 851 2 2112~~
~~EP 1 793 809~~

~~January 16, 2012~~

Claims 1 to 15

1. A solid dosage form for modified oral administration of ibuprofen comprising:
a hydrophilic polymer;
300 to 800 mg of ibuprofen in the solid dosage form uniformly dispersed in said polymer;
a dissolution additive dispersed in said hydrophilic polymer in an amount in the range of 10% to 35% by weight of the ibuprofen, said dissolution additive being sodium carbonate, glycine, arginine, croscarmellose sodium or a combination thereof, or a combination of any two of such dissolution additives; and
an inert formulation additive dispersed in said hydrophilic polymer in an amount in the range of 15% to 75% by weight of the ibuprofen, said formulation additive comprising microcrystalline cellulose, silica, magnesium stearate, stearic acid, lactose, pre-gelatinized starch, dicalcium phosphate or a combination of any of them,
wherein said hydrophilic polymer comprises a first hydroxypropyl methylcellulose having a viscosity of greater than 100 cps and a second HPMC having a viscosity of about 100 cps, each at a concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen,
wherein at least 20% of the ibuprofen is released within 2 hours following exposure to an agitated aqueous medium of a single dosage unit, then thereafter releases ibuprofen at a relatively constant rate over a period of at least 8 hours, and wherein at least 70% of the ibuprofen is released over a period of not more than 14 hours following such ~~administration of~~ exposure,
wherein the release is determined using an agitated aqueous medium, stirring at 50 rpm in pH 7.2 KH_2PO_4 media.
2. The solid dosage form of claim 1, wherein ibuprofen is present in each dosage form in an amount of about 300 mg, 400 mg or 600 mg.
3. The solid dosage form of claim 1, where said inert formulation additive comprises microcrystalline cellulose present at a concentration at 17% to about 33% by weight of ibuprofen.

4. The solid dosage form of claim 3, wherein said inert formulation additive comprises a first microcrystalline cellulose having particle size of about 20 mm and a second MCC having particle size of about 180 mm, each of which is present at a concentration at 17% to about 33 % by weight of ibuprofen.

5. The dosage form of claim 1, being a tablet
wherein the hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose at a concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;
wherein ibuprofen is present in an amount of about 600 mg and dispersed uniformly in said polymer;
wherein said dissolution additive is sodium carbonate uniformly dispersed in said polymer;
and
wherein said formulation additive is two differing particle sizes of microcrystalline cellulose dispersed in said polymer, each at 15% to 50% by weight of the ibuprofen.

6. The dosage form of claim 1, being a tablet
wherein the hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose at a concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;
wherein ibuprofen is present in an amount of about 600 mg and is dispersed uniformly in said polymer;
wherein said dissolution additive is glycine uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 10% to 15% by weight of the ibuprofen.

7. The dosage form of claim 1, being a tablet
wherein the hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose at a concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;
wherein ibuprofen is present in an amount of about 600 mg and is dispersed uniformly in said polymer;
wherein said dissolution additive is glycine uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 10% to 15% by weight of the ibuprofen;
wherein said formulation additive is two differing particle sizes of microcrystalline cellulose dispersed in said polymer, each at 15% to 50% by weight of the ibuprofen.

8. The dosage form of claim 1, being a tablet

wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;

wherein said dissolution additive is glycine uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 5% to 35% by weight of the ibuprofen;

wherein the formulation additive is two differing particle sizes of microcrystalline cellulose dispersed in said polymer, each at 15% to 50% by weight of the ibuprofen.

9. The dosage form of claim 1, being a tablet

wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;

wherein 300mg to 800mg ibuprofen dispersed uniformly in said polymer;

wherein the dissolution additive is glycine uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 5% to 35% by weight of the ibuprofen and croscarmellose sodium uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 1% to 15% by weight of the ibuprofen.

10. The dosage form of claim 1, being a tablet

wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;

wherein 300mg to 800mg ibuprofen dispersed uniformly in said polymer;

wherein the dissolution additive is glycine uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 5% to 35% by weight of the ibuprofen and croscarmellose sodium uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 1% to 15% by weight of the ibuprofen;

wherein the formulation additive is two differing particle sizes of microcrystalline cellulose dispersed in said polymer, each at 15% to 50% by weight of the ibuprofen.

11. The dosage form of claim 1, being a tablet

wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;

wherein 300mg to 800mg ibuprofen dispersed uniformly in said polymer;

wherein the dissolution additive is sodium carbonate uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 5% to 35% by weight of the ibuprofen;

wherein the formulation additive is two differing particle sizes of microcrystalline cellulose dispersed in said polymer, each at 15% to 50% by weight of the ibuprofen.

12. The dosage form of claim 1, being a tablet

wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;

wherein 300mg to 800mg ibuprofen dispersed uniformly in said polymer;

wherein the dissolution additive is sodium carbonate uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 5% to 35% by weight of the ibuprofen, and croscarmellose sodium uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 1% to 15% by weight of the ibuprofen;

wherein the formulation additive is two differing particle sizes of microcrystalline cellulose dispersed in said polymer, each at 15% to 50% by weight of the ibuprofen.

13. The dosage form of claim 1, being a tablet

wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;

wherein 300mg to 800mg ibuprofen dispersed uniformly in said polymer;

wherein the dissolution additives are sodium carbonate uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 5% to 35% by weight of the ibuprofen, glycine uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 5% to 35% by weight of the ibuprofen and croscarmellose so-

dium uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 1% to 15% by weight of the ibuprofen;

wherein the formulation additive is two differing particle sizes of microcrystalline cellulose dispersed in said polymer, each at 15% to 50% by weight of the ibuprofen.

14. The dosage form of claim 1, being a tablet

wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;

wherein 300mg to 800mg ibuprofen dispersed uniformly in said polymer;

wherein the dissolution additive is sodium carbonate uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 5% to 35% by weight of the ibuprofen, and croscarmellose sodium uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 1% to 15% by weight of the ibuprofen;

wherein the formulation additive is two differing particle sizes of microcrystalline cellulose dispersed in said polymer, each at 15% to 50% by weight of the ibuprofen.

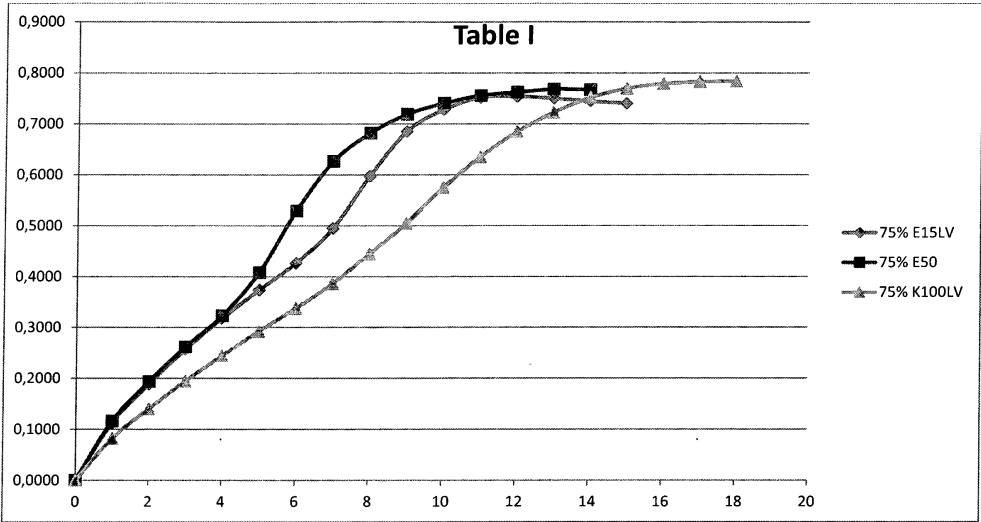
15. The dosage form of claim 1, being a tablet

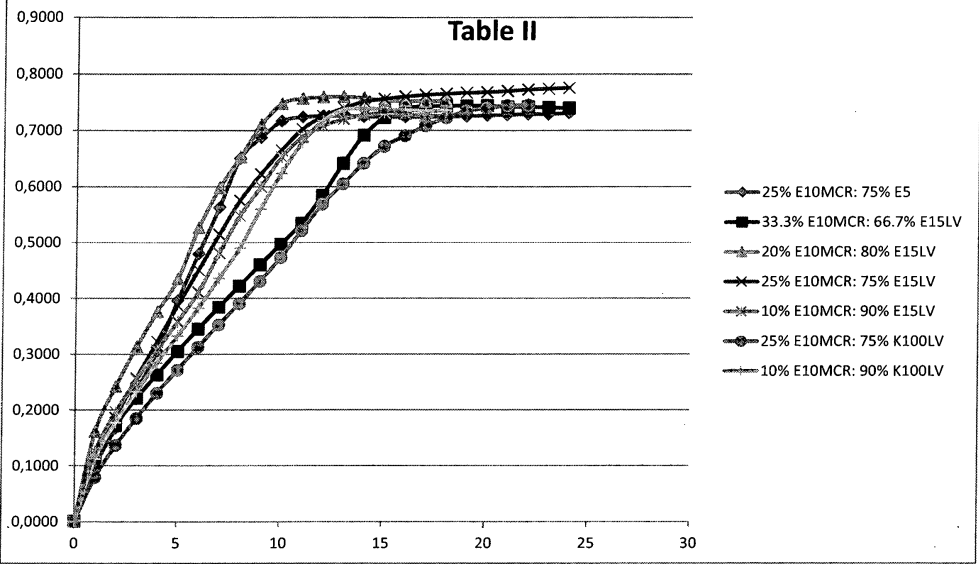
wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;

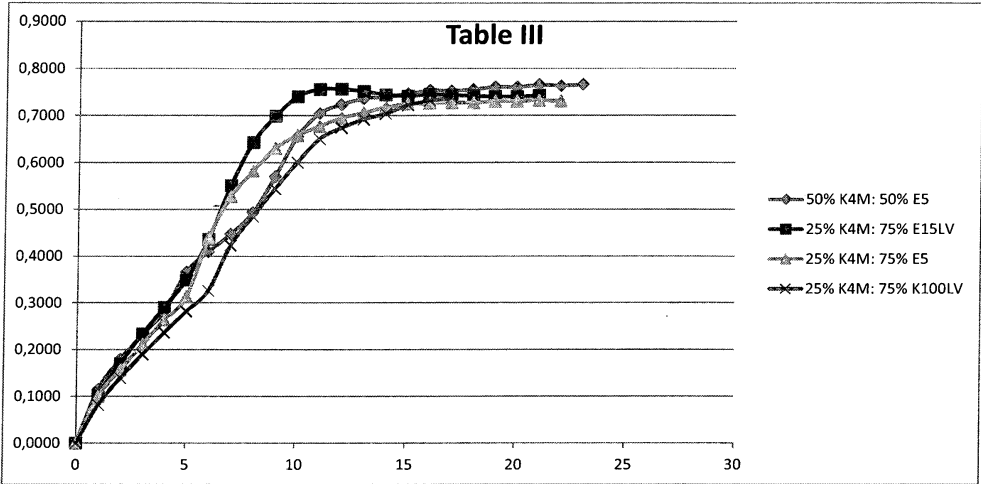
wherein 600mg ibuprofen dispersed uniformly in said polymer;

wherein the dissolution additive is sodium carbonate uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 10% to 35% by weight of the ibuprofen, and glycine uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 1% to 15% by weight of the ibuprofen.

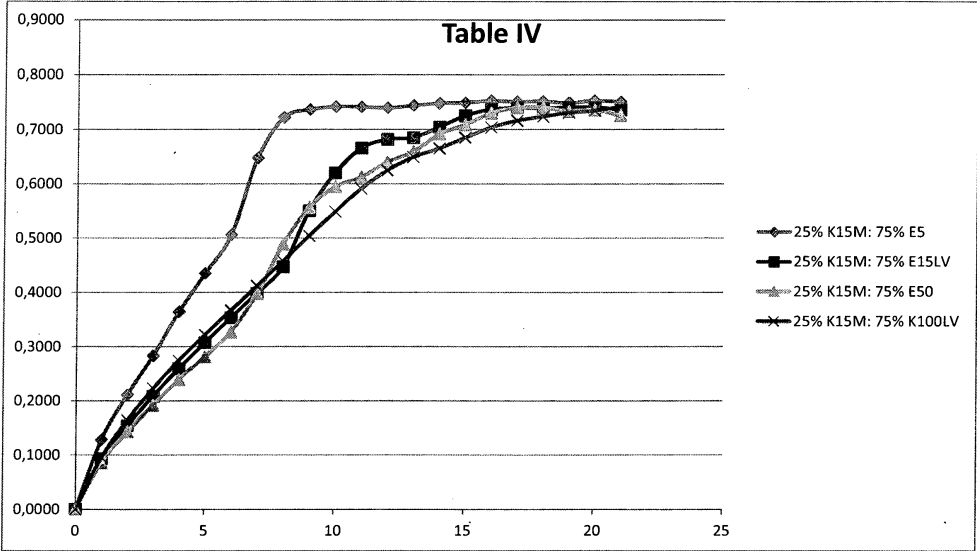
Gráficos de los datos del documento US 5.009.895 (Documento D2)

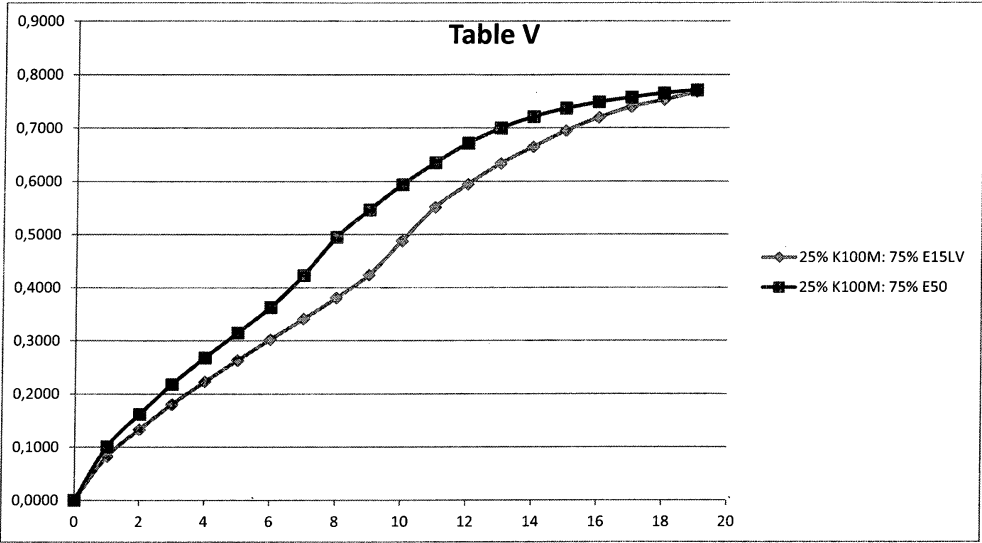




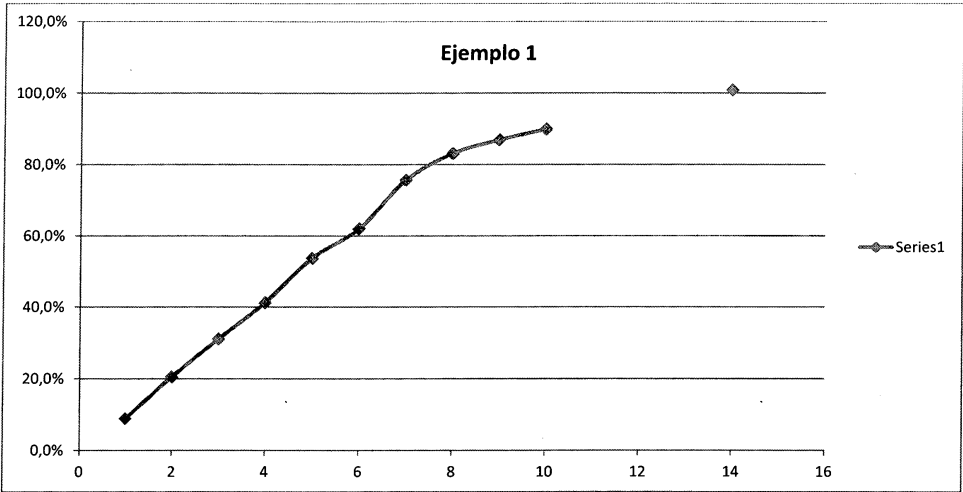


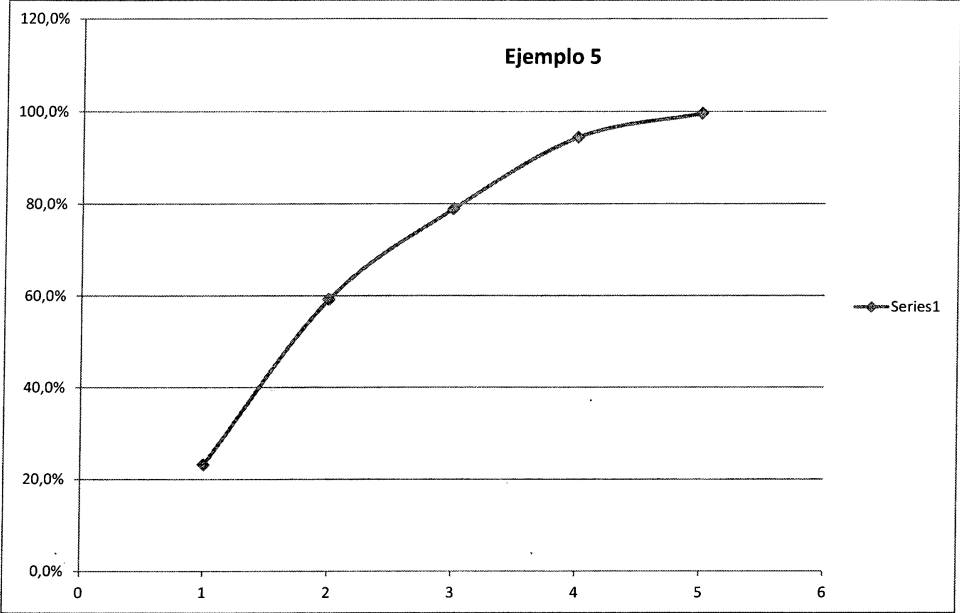
26





Gráficos de los datos del documento US 4.389.393 (Documento D3)





30

