

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Rad. 07-032749-00000-0000
Reg. 2007-03-30 16:50:31 Dep. 2020 NUECREACINES
Tra. 11 PATENTE Y:
Cve: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 90

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: SCOLR PHARMA, INC.

Dirección: 3625 132ND AVENUE, S.E.
SUITE #400, BELLEVUE, WASHINGTON
98008, U.S.A.

Nacionalidad o Domicilio: WASHINGTON U.S.A

Lugar de Constitución: U.S.A.

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③ REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LAURA MICHELSEN NIÑO

Dirección: CALLE 93B No. 12 - 48, Of. 204

Teléfono: 601 9880

Fax: 611 4208

E-mail: tum@turnet.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.783.287 TP 87.897

④ INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER ANEXO

Dirección: VER ANEXO

Nacionalidad o Domicilio VER ANEXO

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/035630

Fecha 30/08/2005

Publicación Internacional No. WO/2006/038692

Fecha 13-04-2006

⑥ Título (54) FORMA FARMACEUTICA DE IBUPROFENO DE LIBERACION MODIFICADA

⑦ Clasificación Internacional (51)

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

U.S.

U.S.

(32) Fecha

30/08/2004

10/06/2005

28/09/2005

(31) Número de Solicitud

60/614.932

60/689.831

11/238.802

⑨ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

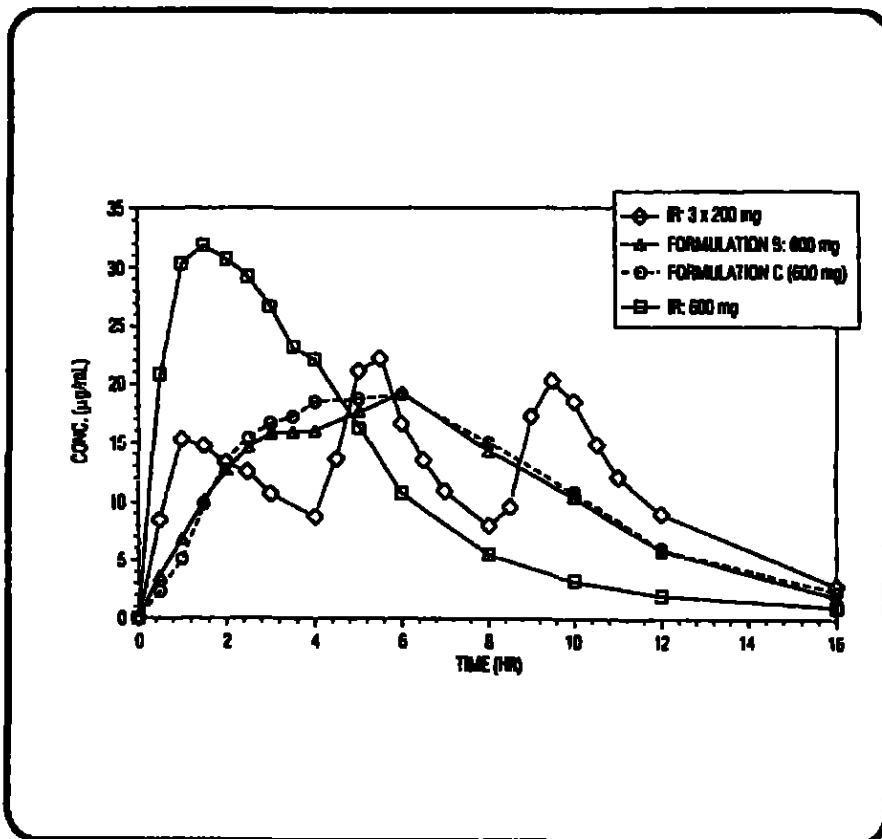
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: LAURA MICHELSEN IÑO

FIRMA:

C.C. 39.783.287

T.P. 67.897

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 25,922
FECHA : MARZO 29 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 07-032743- -00000-0000
Rec. 2007-03-30 16.50.31 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEMII
Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 00

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
TRIANA URIBE & NICHOLSEN CONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	63070236	29/03/2007	1,884,000.00

C O N C E P T O

CANT. CONTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

2/4

INVENTORES:

**MICHAEL HITE - 9324 57TH AVENUE SOUTH, SEATTLE, WA 98118
(NACIONALIDAD U.S.A.)**

**CATHY FEDERICI - 2312 E. PIKE, SEATTLE, WA 98122 (NACIONALIDAD
U.S.A.)**

**ALAN BRUNELLE - 14104 194TH AVENUE NE. WOODINVILLE, WA 98077
(NACIONALIDAD U.S.A.)**

**STEPHEN TURNER - 34620 SE CURTIS DRIVE SNOQUALMIE, WA 98065
(NACIONALIDAD U.S.A.)**



FORMA FARMACÉUTICA DE IBUPROFENO DE LIBERACIÓN MODIFICADA**REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

El presente invento reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales de los Estados Unidos N^o 60/614,932, presentada el 30 de septiembre de 2004 y 60/689,631, presentada el 10 de junio de 2005, y la aplicación no-provisional de los Estados Unidos N^o (A ASIGNAR), presentada el 29 de septiembre de 2005.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

Ibuprofeno es el ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico y es un compuesto antiinflamatorio no esteroide (AINE), que exhibe niveles elevados de las actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas necesarias para el tratamiento efectivo de la artritis reumatoide y de la osteoartritis y de otras enfermedades inflamatorias. La mayoría de las formas farmacéuticas de ibuprofeno son formas farmacéuticas de liberación inmediata que proporcionan un comienzo rápido de la acción terapéutica, seguido de una disminución rápida de los niveles del ingrediente activo, por lo que se requiere una administración repetida. No mantienen niveles terapéuticos con un tratamiento único a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Por lo tanto se requiere una administración repetida a intervalos de cuatro a seis horas. Aquellas fórmulas que reivindican una liberación prolongada no tienen una descarga inicial del fármaco y por lo tanto exhiben un retraso sustancial entre la administración y la obtención de un nivel terapéutico efectivo en sangre. Por lo tanto, se necesita una forma farmacéutica sólida, por ejemplo un comprimido, que proporcione una descarga inicial rápida de ibuprofeno, que proporcione un comienzo inmediato de la acción, y después proporcione una liberación sostenida de suficiente ibuprofeno para mantener niveles beneficiosos en sangre de ibuprofeno a lo largo de un periodo prolongado de 8 o más horas.

RESUMEN DEL INVENTO

De acuerdo con lo anterior, hemos proporcionado, una forma farmacéutica sólida para la administración de ibuprofeno por vía oral que comprende una fórmula de liberación de ibuprofeno modificada que proporciona un efecto de liberación inmediata y después una liberación mantenida de suficiente ibuprofeno para mantener niveles en sangre de al menos 6,4 µg/ml a lo largo de un periodo prolongado de al menos 8 horas después de la administración de una dosis única.

Más particularmente, el invento comprende una forma farmacéutica sólida para administración por vía oral que comprende un polímero hidrofílico, una cantidad de ibuprofeno en el rango de 300 mg a 800 mg farmacéuticamente efectiva dispersa uniformemente en el polímero, un diluyente disperso en el polímero en una cantidad en el rango de un 10% a un 35% en peso del ibuprofeno, y un aditivo de fórmula disperso en el polímero en una cantidad de un 15% a un 75% en peso del ibuprofeno. La forma farmacéutica libera ibuprofeno a un ritmo suficiente para suministrar inicialmente una cantidad efectiva de ibuprofeno en las 2,0 primeras horas después de su administración. A continuación la forma farmacéutica libera la cantidad restante de ibuprofeno a un ritmo relativamente constante suficiente para mantener un nivel de ibuprofeno a lo largo de un periodo de liberación predeterminado de al menos 8 horas.

En la presente, un ritmo constante relativo se refiere a una relación sustancialmente lineal mostrada en los ejemplos después de la descarga inicial (hasta alrededor de 2 horas) entre el porcentaje liberado y el tiempo transcurrido.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

Figura 1: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 1

Figura 2: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 2

Figura 3: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 3

Figura 4: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 4

Figura 5: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 5

Figura 6: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 6

Figura 7: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 7

Figura 8: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 8

Figura 9: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 9

Figura 10: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 10

Figura 11: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 11

Figura 12: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 12

Figura 13: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 13

Figura 14: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 14

Figura 15: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 15

Figura 16: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 16

Figura 17: Disolución *in-vitro* del Ejemplo 17 y 18

Figura 18: Disolución *in-vitro* de BRUFEN RETARD, una forma de liberación prolongada de Ibuprofeno a la venta en Europa.

Figura 19: Datos *in-vitro* obtenidos por comparación del presente invento con MOTRIN[®]

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

El presente invento se ilustra y describe con más detalle en referencia a la revelación, ejemplos y discusión que aparecen a continuación. En los ejemplos y en la discusión que siguen, el uso de específicos polímeros, electrolitos, aditivos, material de relleno y agentes aglutinantes se mencionan solamente como ejemplo y no con la intención de limitar el ámbito de este invento. Aunque el invento se ilustra y describe en la presente en referencia a encarnaciones específicas, no es nuestra intención limitar el invento a los detalles que se muestran. Por lo contrario, se pueden hacer varias modificaciones en los detalles dentro del ámbito y rango de equivalentes de las reivindicaciones y sin salirnos del invento.

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, preferentemente alrededor de 300, 400 o 600 mg por unidad de forma farmacéutica. También se contempla el uso de pro-fármacos de ibuprofeno como ibuprofeno-lisina e ibuprofeno-arginina. Si se quiere una forma farmacéutica menor, se puede dividir una dosis individual de ibuprofeno entre múltiples, por ejemplo dos o tres, unidades de la forma farmacéutica, como comprimidos, que se pueden administrar sustancialmente al mismo tiempo. La forma farmacéutica puede comprender entre alrededor del 25% a alrededor del 75% en peso de ibuprofeno.

El polímero hidrofílico usado en la forma farmacéutica se puede seleccionar a partir de una amplia variedad de polímeros hidrofílicos. Los polímeros hidrofílicos adecuados para uso en la

fórmula de liberación sostenida incluyen: uno o más de las gomas hidrofílicas naturales o bien parcialmente o totalmente sintéticas como acacia, goma tragacanta, goma de algarrobo, goma guar, o goma karaya; sustancias celulósicas modificadas como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidrosietilcelulosa, o carboxietilcelulosa; sustancias proteínicas como agar, pectina, carrageno, y alginatos; y otros polímeros hidrofílicos como carboxipolimetileno, gelatina, caseína, ceína, bentonita, silicato de aluminio y magnesio, polisacáridos, derivados de almidón modificado, y otros polímeros hidrofílicos conocidos por aquellos familiarizados en el arte, o una combinación de estos polímeros.

Estos polímeros hidrofílicos se gelifican y se disuelven despacio en medio ácido acuoso y por lo tanto permiten que el ibuprofeno se difumine desde el gel al estómago y al tracto gastrointestinal. La hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) y otros polímeros mencionados previamente pueden presentarse en formas que tienen varios índices de viscosidad. En general estos polímeros, o una combinación de los mismos, pueden estar presentes en la forma farmacéutica solos o en combinación en una cantidad o en una concentración en el rango del 10% al 70% en peso del ibuprofeno presente en la fórmula, por ejemplo del 15% al 50% o del 15% al 33% dependiendo de la pauta de liberación que se quiere conseguir con esa forma farmacéutica particular.

Un polímero hidrofílico útil en el invento presente es HPMC K4M. Este polímero es un polímero hidrofílico no iónico hinchable manufacturado por "La compañía química Dow" ("The Dow Chemical Company") bajo el nombre comercial "Methocel". HPMC K4M también se conoce como HPMC K4MP, en el cual la "P" se refiere al éter de celulosa de primera calidad diseñado para fórmulas de liberación controlada. El "4" en la abreviación indica que el polímero tiene una viscosidad nominal (2% en agua) de 4000. El porcentaje de grupos metosil e hidroxipropil es 19-24 y 7-12, respectivamente. En su fórmula física, HPMC K4M es un polvo blanco, de flujo libre con un límite en el tamaño de partícula de 90% < 100 de tamaño de malla. Una lista más completa de HPMC es K100LVP, K15MP, K100MP, E4MP y E10MP CR con viscosidades nominales de 100, 15000, 100000, 4000, y 10000 respectivamente.

La forma farmacéutica sólida también incluye por lo menos un aditivo de la fórmula como uno o más de bien un material de relleno, un disolvente, o un agente aglutinante. Estos son aditivos que ayudan en la preparación o fabricación de la forma farmacéutica y para obtener una forma farmacéutica sólida en forma de comprimido se puede añadir un agente aglutinante como celulosa microcristalina (MCC), como MCC 105 (tamaño de partícula de alrededor de 20 µm), MCC 200 (tamaño de partícula de alrededor de 180 µm) y MCC 302 (tamaño de partícula de alrededor de 90 µm), celulosa microcristalina silicificada (MCC unida a SiO₂), como Prosolv90 (con un tamaño de partícula de alrededor de 90 µm) y Prosolv50 (con un tamaño de partícula de alrededor de 50 µm), lactosa, como lactosa seca en spray (Lactopress®), fosfato dicálcico, sílice, o almidón pregelatinizado y combinaciones de los mismos en una cantidad o a una concentración en el rango de alrededor del 15% a alrededor del 75% en peso de ibuprofeno presente en la forma farmacéutica. Se contempla que se podrían usar varios tamaños de partícula de celulosa microcristalina si se quisiera, por ejemplo dos diferentes tamaños de partícula de los cuales cada uno de ellos están presentes en cantidades individuales en el rango del 17% al 33% en peso del ibuprofeno presente en la fórmula. En una encarnación, se puede mezclar previamente sílice con ibuprofeno o mezclar previamente sílice y/o el aditivo MCC de la fórmula con ibuprofeno.

Además de aditivos de la fórmula, la forma farmacéutica también contiene por lo menos un diluyente. Estos aditivos que generalmente comprenden un agente formador de poros, un agente

humectante, o un agente de desintegración que facilita la disolución de la forma farmacéutica. Estos diluyentes pueden estar presentes en la forma farmacéutica en una cantidad o concentración en el rango de alrededor del 20% hasta alrededor del 35% en peso del ibuprofeno, por ejemplo, entre el 10% hasta alrededor del 15%. El aditivo se puede elegir adecuadamente entre las sales metálicas alcalinas, como carbonato sódico y potásico; carbonato sódico, monohidratado; bicarbonato sódico; amino ácidos con cadenas de neutras a básicas, como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, cisteína, metionina, fenilalanina, prolina, lisina, arginina, histidina, serina, treonina, aparagina, triptófano, tirosina y glutamina; desintegrantes farmacéuticos convencionales y combinaciones o mezclas de los mismos. Son ejemplos de tales aditivos carbonato sódico, glicina, arginina y croscarmelosa sódica.

Además de ibuprofeno, se contemplan múltiples ingredientes activos y pueden estar presentes en la forma farmacéutica actual. Combinaciones de ibuprofeno con activos como cafeína, pseudofedrina, aspirina, fenilefrina y/o simpatomiméticos, analgésicos como hidrocodona, y antihistaminas están dentro del ámbito del invento.

Se consideran características favorables *in vitro* que llevan a una eficacia aceptable *in vivo*, una liberación de 20% o mayor en las 2,0 primeras horas después de la administración oral o del contacto con un ambiente acuoso, seguida de una liberación más gradual a lo largo de varias horas, llevando a la liberación de al menos un 70% en las 8 a 12 horas después de la administración o el contacto con el ambiente acuoso. El método de determinar la liberación *in vitro* consiste en usar un medio acuoso con agitación, como agitar a 50 rpm en un medio KH_2PO_4 a PH 7,2; o métodos alternativos usando un medio de pH alternativo, como 0,1 N HCl o SGF a pH 1,2 por un periodo inicial (30 min-2 horas o usando condiciones hidrodinámicas alternativas como entre 100 y 150 rpm por un periodo de 1-2 horas).

El rango aceptado para una eficacia mínima *in vivo* es desde alrededor de 6,4 µg/ml a alrededor de 10 µg/ml de concentración media de ibuprofeno en sangre.

Ejemplos

Las fórmulas del invento se ilustran en los siguientes ejemplos. El uso de polímeros, electrolitos, aditivos, material de relleno y agentes aglutinantes particulares no se mencionan con la intención de limitar el ámbito de este invento sino que son ejemplos solamente.

La forma farmacéutica sólida que comprende una fórmula de liberación modificada del invento actual se preparó y se probó tanto para liberación *in vitro* como para niveles en sangre *in vivo* según se describe a continuación en los ejemplos 1-20. En el ensayo *in vivo*, los índices de disolución de las formas farmacéuticas del voluntario se compararon con las de dos comprimidos disponibles comercialmente, una era una fórmula de liberación inmediata de 200 mg de ibuprofeno y la otra era una fórmula de liberación inmediata de 600 mg de ibuprofeno. Las formas farmacéuticas sólidas que comprendían la fórmula de liberación modificada del presente invento mostraron una descarga inicial similar a la de un comprimido de liberación inmediata y una liberación de ibuprofeno más lenta, más controlada a lo largo de un periodo de ocho horas, como se puede ver mejor en la Fig. 19.

Si no se especifica expresamente, todas las actuaciones se evaluaron en un aparato de disolución de tipo II en 900 ml de buffer KH_2PO_4 , pH 7,2, con una velocidad de paleta de 50 rpm.

Ejemplo 1

En una encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K15M y HPMC K100LV), glicina y carbonato sódico, en la cual HPMC K15M estaba presente en una concentración del 18% en peso de ibuprofeno, HPMC K100LV estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno, glicina estaba presente a una concentración del 2,5% en peso de ibuprofeno, y carbonato sódico estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico. Las fórmulas específicas son las siguientes:

Ej. 1a	mg
Ibuprofeno grado 90	600
HPMC K15M	110
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhidro	150
Glicina	15
Sílice, siloide 244	20
Estearato de Mg	10
Total: A	1105

Ej. 1b	mg
Ibuprofeno grado 90	600
HPMC K15M	125
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhidro	150
Glicina	15
Sílice, siloide 244	20
Estearato de Mg	10
Total:	1120

II

Los ingredientes se pasaron a través de un tamiz con tamaño de malla 30 y se mezclaron con los componentes restantes de la fórmula en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando las técnicas de compresión convencionales.

Como se muestra en la Fig. 1, los resultados de este Ejemplo demuestran que el invento es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación mantenida del material restante, llevando a una liberación en exceso del 90% en aproximadamente 12 horas. De esta manera esta fórmula supera uno de los problemas principales de muchas fórmulas del ibuprofeno que exhiben una liberación sustancialmente menor de una liberación completa durante un periodo de tiempo prolongado.

Ejemplo 2

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K100M y HPMC K100LV), carbonato sódico, agentes de flujo y agentes aglutinantes, en la que HPMC K100M estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno, HPMC K100LV estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno y carbonato sódico estaba presente en una concentración del 25% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico. La fórmula específica es la siguiente:

Ej. 2	mg
Ibuprofeno	600
HPMC K100M	100
HPMC K100LV	100
Na ₂ CO ₃ , anhidro	150
MCC PH102	150
Sílice, siloide 244	20
Estearato de Mg	10
Total:	1130

Los ingredientes de la fórmula se mezclaron en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando la tecnología de compresión convencional. En este Ejemplo se usó una combinación de HPMC con una viscosidad ente media y alta y un HPMC de viscosidad baja.

Como se muestra en la Fig. 2, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación mantenida del material restante. El efecto de descarga proporciona la liberación del 20% del ibuprofeno en las 2 primeras horas, y la liberación de aproximadamente el 90% del ibuprofeno disponible a lo largo de un periodo de 12 a 14 horas.

Ejemplo 3

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K15M y HPMC K100LV), carbonato sódico, agentes de flujo y agentes aglutinantes, en la que HPMC K100M estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno, HPMC K100LV estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno y carbonato sódico estaba presente en una concentración del 25% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico.

Ej. 3	mg
Ibuprofeno	600
HPMC K15M	100
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhidro	150
Glicina	15
Sílice, siloide 244	20
Estearato de Mg	10
Total:	1095

Los ingredientes de la fórmula se mezclaron en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando la tecnología de compresión convencional. En este Ejemplo se usó una combinación de HPMC con una viscosidad ente media y alta y un HPMC de viscosidad baja.

Como se muestra en la Fig. 3, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga que proporciona la liberación del 20% del

//

Ex . 5	mg
Ibuprofeno	600
PEO 301	50
HPMC K100M	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhidro	150
Glicina	20
Sílice, síloide 244	20
Estearato de Mg	10
Total:	1050

Los ingredientes de la fórmula se mezclaron en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando la tecnología de compresión convencional.

Como se muestra en la Fig. 5, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante. En esta fórmula se liberó un 20% de ibuprofeno en las 2 primeras horas, pero después de 12 horas la liberación era incompleta.

Ejemplo 6

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K 15M), carbonato sódico, agentes de flujo y ayudantes para la compresión, en la que HPMC estaba presente en una concentración del 33% en peso de ibuprofeno, y carbonato sódico estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico.

Ej . 6	mg
Ibuprofeno grado 90	600
MCC PH 105	210
HPMC K15M Primera calidad	190
MCC PH 200	100
Na ₂ CO ₃ , anhidro	100
	1200

Los componentes de la fórmula se mezclaron en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando la tecnología de compresión convencional.

Como se muestra en la Fig. 6, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante. Un 20% del ibuprofeno se liberó en menos de 2 horas, y la liberación se mantuvo a partir de entonces a lo largo de un periodo de 15 horas. Sin embargo, la forma farmacéutica presentó liberación incompleta.

Ejemplo 7

En esta encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K15M), carbonato sódico, celulosa microcristalina (MCC PH105 y MCC PH200), en la que HPMC

estaba presente en una concentración del 33% en peso de ibuprofeno, carbonato sódico estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno, MCC PH105 estaba presente en una concentración del 33%, y MCC PH200 estaba presente en una concentración del 17% en un comprimido monolítico.

Ej . 7	mg
Ibuprofeno grado 90	600
HPMC K15M de primera calidad	190
MCC PH 105	210
MCC PH 200	100
Na ₂ CO ₃ , anhidro	100
	1200

Todos los ingredientes se pasaron por un tamiz de de tamaño de malla 30. El ibuprofeno y la MCC 105 se mezclaron en una batidora V. El producto homogéneo resultante pre-mezclado se granuló con agua, se secó y se mezcló a continuación con los restantes componentes de la fórmula en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando la tecnología de compresión convencional.

Como se muestra en la Fig. 7, este Ejemplo demuestra un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante. El efecto de descarga libera un 20% del ibuprofeno en menos de 2 horas, seguido de la liberación relativamente constante durante las siguientes 10-12 horas y resultando en una liberación de aproximadamente un 90% después de 12 horas.

Ejemplo 8

En la encarnación del Ejemplo 1, el comprimido resultante de la fórmula se dividió en dos partes iguales, y ambas secciones se colocaron en una vasija de disolución.

Ex . 8	mg
Ibuprofeno grado 90	600
HPMC K15M	110
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhidro	150
Glicina	15
Sílice, siloide 244	20
Estearato de Mg	10
Total:	1105

Como se muestra en la Fig. 8, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante, incluso cuando se divide en secciones después de comprimir. En cada uno de los casos se liberó un 20% del ibuprofeno en menos de una hora y sustancialmente todo el ibuprofeno se había liberado en alrededor de 12 horas.

ibuprofeno en 2 horas, seguido de una liberación sostenida del material restante con evidencia de la liberación del 100% del ibuprofeno presente en alrededor de 11 horas y más del 90% en aproximadamente 8 horas.

Ejemplo 4

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K100M y HPMC K100LV), carbonato sódico, agentes de flujo y agentes aglutinantes, en la que HPMC K100M estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno, HPMC K100LV estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno y carbonato sódico estaba presente en una concentración del 25% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico.

Ex . 4	mg
Ibuprofeno	600
HPMC K100M	100
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhidro	150
Sílice, síloide 244	20
Estearato de Mg	10
Total:	1080

Los ingredientes de la fórmula se mezclaron en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando las tecnologías convencionales. En este Ejemplo se usó una combinación de HPMC con una viscosidad entre media y alta y un HPMC de viscosidad baja

Como se muestra en la Fig. 4, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante. Un 20% del ibuprofeno se liberó en las 2 primeras horas, seguido de una liberación gradual sostenida, que resultó en la liberación de aproximadamente el 95% después de 12 horas.

Ejemplo 5

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K100M), óxido de polietileno (PEO WSRN 301), carbonato sódico, glicina, agentes de flujo y agentes aglutinantes, en la que HPMC estaba presente en una concentración del 33% en peso de ibuprofeno, glicina estaba presente en una concentración del 8,25% en peso de ibuprofeno y carbonato sódico estaba presente en una concentración del 25% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico.

14

Ejemplo 9

En una encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K15M), carbonato sódico, celulosa microcristalina (MCC PH 302), en la que HPMC estaba presente en una concentración del 33% en peso de ibuprofeno, carbonato sódico estaba presente en una concentración del 18% en peso de ibuprofeno y MCC PH 302 estaba presente en una concentración del 33% en un comprimido monolítico.

Ex . 9	mg
Ibuprofeno grado 90	300
HPMC K15M de primera calidad	100
MCC PH 302	100
Na ₂ CO ₃ , anhidro	50
Glicina	7,5
Sílice	5,5
Total:	563

Todos los ingredientes se pasaron por un tamiz con tamaño de malla 30 y se mezclaron en una batidora V. El producto homogéneo resultante pre-mezclado se granuló con agua, se secó y se mezcló a continuación con los restantes componentes de la fórmula en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando la tecnología de compresión convencional.

Como se muestra en la Fig. 9, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante. Un 20% del ibuprofeno se liberó en menos de 2 horas, se obtuvo un 90% de la liberación en unas 9 horas seguido de un 100% de liberación en menos de 16 horas.

Ejemplo 10

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K4M), agentes de flujo y agentes aglutinantes, en la que HPMC K4M estaba presente en una concentración del 32% en peso de ibuprofeno, y arginina estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico.

Ej . 10	mg
Ibuprofeno grado 90	600
Sílice	5,5
MCC PH 105	210
HPMC K4M de primera calidad	190
Arginina	100
Sílice	5,5
Total:	1111

Los ingredientes de la fórmula se mezclaron en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando tecnologías de compresión convencionales.

Como se muestra en la Fig. 10, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga pequeño, seguido de una liberación sostenida del material restante. Aunque el efecto de descarga en esta fórmula produce un cierto retraso en el porcentaje liberado, esta fórmula demuestra una liberación en exceso del 90% a lo largo de un período de 8 horas.

Ejemplo 11

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K4M), carbonato sódico, arginina, agentes de flujo y agentes aglutinantes, en la que HPMC K4M estaba presente en una concentración del 32% en peso de ibuprofeno, carbonato sódico estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno y arginina estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico.

Ex. 11	mg
Ibuprofeno grado 90	600
Sílice	5,5
MCC PH 105	210
HPMC K4M de primera calidad	190
Na ₂ CO ₃ , anhidro	100
MCC PH 200	100
Arginina	100
Sílice	5,5
Ácido esteárico	12
Total:	1323

Los componentes de la fórmula se mezclaron en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando tecnologías de compresión convencionales.

Como se muestra en la Fig. 11, los resultados de este Ejemplo demuestran un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante. La liberación inicial es superior al 20% de ibuprofeno en menos de dos horas, y aproximadamente 90% en un período de 14 horas.

Ejemplo 12

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K4M), celulosa microcristalina (MCC 105), carbonato sódico, agentes de flujo y agentes aglutinantes, en la que HPMC K4M estaba presente en una concentración del 32% en peso de ibuprofeno, carbonato sódico estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno y agentes aglutinantes, bien Lactopress (12a) o fosfato dicálcico (12b), o almidón pregelatinizado (12c) estaban presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico.

Ej . 12a	mg
Ibuprofeno grado 90	600
Sílice	5,5
MCC PH 105	210
HPMC K4M de primera calidad	190
Na ₂ CO ₃ , anhidro	100
Lactopress	100
Sílice	5,5
Ácido esteárico	12
Total:	1223

Ej . 12b	mg
Ibuprofeno grado 90	600
Sílice	5,5
MCC PH 105	210
HPMC K4M de primera calidad	190
Na ₂ CO ₃ , anhidro	100
Fosfato dicálcico	100
Sílice	5,5
Ácido esteárico	12
Total:	1223

Ej . 12c	mg
Ibuprofeno grado 90	600
Sílice	5,5
MCC PH 105	210
HPMC K4M de primera calidad	190
Na ₂ CO ₃ , anhidro	100
Almidón 1500	100
Sílice	5,5
Ácido esteárico	12
Total:	1223

Todos los ingredientes se pasaron por un tamiz con tamaño de malla 30. El ibuprofeno y la MCC 105 se mezclaron en una batidora V. El producto homogéneo resultante pre-mezclado se granuló con agua, se secó y se mezcló a continuación con los restantes componentes de la fórmula en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando tecnologías convencionales.

Como se muestra en la Fig. 12, los resultados de este Ejemplo demuestran que el invento es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante, con una pequeña alteración o sin alteración en el perfil de liberación cuando se varia la selección del agente aglutinante. El perfil *in vitro* muestra más de un

20% de liberación antes de 2,0 horas con una índice de liberación constante y una liberación de al menos el 70% a las 14 horas.

Ejemplo 13

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K4M), celulosa microcristalina (MCC 105), carbonato sódico, agentes de flujo y varios agentes aglutinantes, en la que HPMC K4M estaba presente en una concentración del 32% en peso de ibuprofeno, carbonato sódico estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno y croscarmelosa sódica estaba presente en una concentración del 3% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico.

Ej. 13	mg
Ibuprofeno grado 90	600
Sílice	5,5
MCC PH 105	210
HPMC K4M de primera calidad	190
Na ₂ CO ₃ , anhidro	100
MCC PH 200	100
Croscarmelosa sódica	18
Sílice	5,5
Ácido esteárico ~ 1%	12
Total:	1241

Todos los ingredientes se pasaron por un tamiz con tamaño de malla 30. El ibuprofeno, la sílice y el MCC 105 se mezclaron en una batidora V. El producto homogéneo resultante pre-mezclado se granuló con agua, se secó y se mezcló a continuación con los restantes componentes de la fórmula en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando tecnologías de compresión convencionales.

Como se muestra en la Fig. 13, los resultados de este Ejemplo demuestran que el invento es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante. El perfil *in vitro* muestra más de un 20% de liberación antes de 2,0 horas seguido de una índice de liberación relativamente constante y al menos un 80% liberado a las 14 horas.

Ejemplo 14

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K4M), celulosa microcristalina carbonato sódico, agentes de flujo y varios agentes aglutinantes, en la que HPMC K4M estaba presente en una concentración del 32% en peso de ibuprofeno, carbonato sódico estaba presente en una concentración del 17% en peso de ibuprofeno, glicina estaba presente en una concentración del 8% en peso de ibuprofeno y croscarmelosa sódica estaba presente en una concentración del 6% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico.

Ej . 14	mg
Ibuprofeno grado 90	600
MCC PH 105	200
Sílice	5,5
HPMC K4M de primera calidad	190
MCC PH 200	100
Glicina	50
Croscarmelosa sódica	35
Sílice	5,5
Ácido esteárico ~ 1%	12
Total:	1198

Todos los ingredientes se pasaron por un tamiz con tamaño de malla 30. El ibuprofeno, la sílice y la MCC 105 se mezclaron en una batidora V. El producto homogéneo resultante pre-mezclado se granuló con agua, se secó y se mezcló a continuación con los restantes componentes de la fórmula en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando tecnologías convencionales.

Como se muestra en la Fig. 14, los resultados de este Ejemplo demuestran que el invento es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante. El perfil *in vitro* muestra más de un 20% de liberación antes de 2,0 horas con un índice de liberación constante y con una liberación de al menos un 70% a las 14 horas.

Ejemplo 15

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, óxido de polietileno (PEO 301), PEO 60K, glicina, carbonato sódico, agentes de flujo y varios agentes aglutinantes, en la que PEO estaba presente en una concentración del 32% en peso de ibuprofeno, carbonato sódico estaba presente en una concentración del 25% en peso de ibuprofeno y glicina estaba presente en una concentración del 37% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico.

Ej . 15	mg
Ibuprofeno	400
PEO 301	50
PEO 60K	75
Na ₂ CO ₃	100
Glicina	150
Maltodextrina M-580	100
Ácido esteárico	10
Sílice	10
Total:	895

Todos los ingredientes se pasaron por un tamiz con tamaño de malla 30. El ibuprofeno se mezcló con los componentes de la fórmula en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando tecnologías de compresión convencionales.

Como se muestra en la Fig. 15, los resultados de este Ejemplo demuestran que el invento es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de la liberación sostenida del material restante. El perfil *in vitro* muestra más de un 20% de liberación antes de 2,0 horas con una índice de liberación constante y de al menos un 80% liberado a las 8 horas.

Ejemplo 16

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, óxido de polietileno (PEO 301), PEO 60K, glicina, carbonato sódico, agentes de flujo y varios agentes aglutinantes, en la que PEO estaba presente en una concentración del 32% en peso de ibuprofeno, carbonato sódico estaba presente en una concentración del 25% en peso de ibuprofeno y glicina estaba presente en una concentración del 37% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico.

Ej. 16	mg
Ibuprofeno	400
PEO 301	50
PEO 60K	50
Na ₂ CO ₃	100
Glicina	100
Maltodextrina M-508	100
Ácido esteárico	10
Sílice	10
Total:	820

Todos los ingredientes se pasaron por un tamiz con tamaño de malla 30. El ibuprofeno se mezcló con los componentes de la fórmula en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando tecnologías convencionales.

Como se muestra en la Fig. 16, los resultados de este Ejemplo demuestran que el invento es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante. El perfil *in vitro* muestra más de un 20% de liberación antes de 2,0 horas con una índice de liberación constante y una liberación de al menos un 90% a las 8 horas.

Ejemplo 17

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, óxido de polietileno (PEO 301), glicina, carbonato sódico, agentes de flujo y varios agentes aglutinantes, en la que PEO estaba presente en una concentración del 25% en peso de ibuprofeno, carbonato sódico estaba presente en una concentración del 25% en peso de ibuprofeno y glicina estaba presente en una concentración del 25% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico.

Ej. 17	mg
Ibuprofeno	400
PEO 301	100
Na ₂ CO ₃	100
Glicina	100
Ácido esteárico	10
Total:	710

Todos los ingredientes se pasaron por un tamiz con tamaño de malla 30. El ibuprofeno se mezcló con los componentes de la fórmula en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando tecnologías convencionales.

Como se muestra en la Fig. 17, los resultados de este Ejemplo demuestran que el invento es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante. El perfil *in vitro* muestra más de un 20% de liberación antes de 2,0 horas con una índice de liberación constante y una liberación de al menos un 80% a las 8 horas.

Ejemplo 18

En otra encarnación, la fórmula comprendió ibuprofeno, óxido de polietileno (PEO 301), glicina, carbonato sódico, croscarmelosa sódica, agentes de flujo y varios agentes aglutinantes, en la que PEO estaba presente en una concentración del 25% en peso de ibuprofeno, carbonato sódico estaba presente en una concentración del 25% en peso de ibuprofeno y glicina estaba presente en una concentración del 25% en peso de ibuprofeno en un comprimido monolítico.

Ej. 18	mg
Ibuprofeno	400
PEO 301	100
Na ₂ CO ₃	100
Glicina	100
Croscarmelosa sódica	50
DCP	150
Ácido esteárico	10
Total:	910

Todos los ingredientes se pasaron por un tamiz de tamaño de malla 30. El ibuprofeno se mezcló con los componentes de la fórmula en una batidora V. El polvo resultante se compactó en comprimidos usando tecnologías de compresión convencionales.

Como se muestra en la Fig. 17, los resultados de este Ejemplo demuestran que el invento es capaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprende un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante. El perfil *in vitro* muestra más de un 20% de liberación antes de 2,0 horas con una índice de liberación constante y con una liberación de al menos un 90% a las 8 horas.

Datos comparativos in vitro

BRUFEN RETARD está a la venta en Europa como una fórmula de liberación sostenida de ibuprofeno. Los comprimidos de BRUFEN RETARD están especialmente formulados para permitir la liberación gradual de la sustancia activa proporcionando niveles estables y una duración prolongada del efecto a lo largo del intervalo de administración. BRUFEN RETARD es un comprimido recubierto de una película que contiene 800 mg de ibuprofeno. BRUFEN RETARD se recomienda por sus efectos analgésico y antiinflamatorio en el tratamiento de la artritis reumatoide (incluyendo la artritis reumatoide juvenil o enfermedad de Still), espondilitis anquilosante, y la artritis ósea. BRUFEN RETARD se recomienda en el tratamiento de reumatismo no-articular incluyendo fibrositis. BRUFEN RETARD se recomienda en condiciones periarticulares como hombro congelado (capsulitis), bursitis, tendinitis, tenosinovitis y dolor en la parte baja de la espalda. BRUFEN RETARD también se puede usar en heridas en el tejido blando como esguinces y torceduras. BRUFEN RETARD también se recomienda por su efecto analgésico en el alivio de dolor de medio a moderado como en la dismenorrea, dolor dental, dolor después de una episiotomía y dolor después del parto.

Ejemplo 19 (Figura 18)

Se evaluó la actuación de la liberación *in vitro* del comprimido de BRUFEN RETARD en un aparato de disolución de tipo II en 900 mL de buffer KH_2PO_4 , PH 7,2, a una velocidad de 50rpm de pala.

Como se muestra en la Fig. 18, los resultados de este Ejemplo demuestran los resultados de los datos *in vitro* de BRUFEN RETARD. La figura muestra que BRUFEN RETARD es incapaz de un perfil de liberación *in vitro* que comprenda un efecto de descarga, seguido de una liberación sostenida del material restante. BRUFEN RETARD no libera al menos un 20% de ibuprofeno en las 2,0 primeras horas con un índice de liberación constante y con una liberación de al menos el 70% a las 14 horas.

Ejemplo 20 – Ensayo in vivo

En las pruebas *in vivo*, se compararon las concentraciones en suero de los voluntarios que tomaron comprimidos que contenían la fórmula de liberación modificada del presente invento con las concentraciones en suero de los voluntarios que tomaron los comprimidos de ibuprofeno de liberación inmediata (MOTRIN® IB 200 mg y MOTRIN® 600 mg). Los comprimidos que contenían la fórmula de liberación modificada del presente invento mostraron un efecto de descarga seguido de una liberación sostenida seguida de una liberación sostenida y de una concentración a lo largo de períodos prolongados de tiempo mientras que las otras dos fórmulas de liberación inmediata no mostraron estos efectos. La concentración mínima de ibuprofeno en el plasma del suero en la sangre del voluntario fue entre 8 y 10 µg/ml de MOTRIN® IB.

Se comparó el comportamiento *in vivo* de las formas farmacéuticas sólidas de liberación de 1a y 1b del ejemplo 1 con el comportamiento *in vivo* de una fórmula de liberación inmediata (MOTRIN®). El estudio abierto incluyó 10 voluntarios varones sanos, mayores de 18 años. Después de un ayuno durante la noche de al menos diez horas, cada voluntario recibió bien una dosis de 600 mg de uno de los dos comprimidos de liberación modificada descritos previamente o 200 mg cada cuatro horas de 3 dosis de la fórmula de liberación inmediata MOTRIN® IB o un comprimido de

600 mg de MOTRIN®. Se tomaron 88 muestras de sangre antes de la administración de esta dosis y a intervalos específicos hasta 12 horas después de la administración de la dosis.

Las muestras de sangre se mantuvieron en un baño de hielo antes de la centrifugación y se centrifugaron lo más rápidamente posible en condiciones de refrigeración a 35000 rpm durante siete minutos. El plasma recogido en cada tubo de recolección de sangre se distribuyó en alícuotas en tubos de polipropileno previamente enfriados y marcados. Las muestras se mantuvieron en un baño de hielo, y después se almacenaron congeladas a menos 25 °C ± 10 °C hasta el momento del ensayo.

Las muestras de plasma se analizaron mediante un método de HPLC totalmente válido. Los analitos se separaron mediante cromatografía en fase inversa. La evaluación del ensayo se llevo a cabo mediante la construcción de una curva de calibración de ocho puntos (excluyendo la concentración cero) que cubría el rango de 0,400 µg/ml a 51,200 µg/ml (en el plasma humano) para ibuprofeno. La pendiente y el punto de intercepción de las curvas de calibración se determinaron mediante un análisis de regresión linear ponderada (1/conc.²). Los resultados se describen en la FIGURA 19.

Tabla 1. Resumen de 90% de CI

Fórmula	Referencia: D (1 x 600 mg)			Referencia E: (3 x 200 mg)		
	C _{max}	AUC _{0-12h}	AUC ₀₋	C _{max}	AUC _{0-12h}	AUC ₀₋
B (1a)	42,4-53,8	96,2-115	97,0-116	67,0-85,0	86,9-104	86,3-103
C (1b)	44,7-57,0	96,9-116	98,7-119	70,7-90,3	87,5-105	87,7-106
D	-	-	-	140-179	82,3-99,2	80,9-97,7
E	55,9-71,5	101-122	102-124	-	-	-

D es 3 x 200 mg de MOTRIN® IB
E es 3 x 600 mg de MOTRIN®
Tratamientos (B y C) frente a tratamiento E

La exposición sistemática a ibuprofeno después de la administración de un comprimido de 600 mg de ibuprofeno 1a o 1b (Tratamientos B y C) fue similar a la obtenida cuando se comparó con la administración de un comprimido de MOTRIN® de 600 mg. El pico de exposición a ibuprofeno después de tomar un comprimido de ibuprofeno 600 mg 1a o 1b (Tratamientos A-C) fue significativamente inferior al pico correspondiente después de tomar un comprimido de MOTRIN® 600 mg. El tiempo de absorción se modificó comparando un comprimido de ibuprofeno 600 mg 1a o 1b (Tratamientos B y C) con un valor de T_{max} medio a 5,0h con el de T_{max} a 1,5 h de un comprimido de MOTRIN® 600 mg.

Tratamientos (B y C) frente a tratamiento D

La exposición sistemática a ibuprofeno después de la administración de un comprimido de 600 mg de ibuprofeno 1a o 1b (Tratamientos B y C) fue similar al obtenido cuando se compararon con la administración de tres comprimidos de MOTRIN® de 200 mg. El pico de la exposición a ibuprofeno después de tomar un comprimido de ibuprofeno 600 mg 1a o 1b (Tratamientos B y C) fue significativamente inferior del correspondiente a tres comprimidos de MOTRIN® IB de 200 mg. El tiempo de absorción se modificó comparando un comprimido de ibuprofeno 1a o 1b de 600 mg

(Tratamientos B y C) con un valor de T_{max} medio a 5,0h con el de la T_{max} a 1,0 h de tres comprimidos de MOTRIN® IB de 200 mg.

La Figura 19 representa los resultados que se han discutido previamente. El tratamiento D muestra una descarga inicial que cae a un valle a las cuatro horas y se administra el segundo comprimido. Este valle aparece de nuevo en la hora octava. Este valle constituye la concentración mínima en plasma de ibuprofeno que se considera terapéutica. Una concentración media de ibuprofeno en plasma de alrededor de 6,4-10 µg/ml se considera la concentración de ibuprofeno que se necesita en la sangre para ser considerada efectiva. El tratamiento E muestra una descarga inicial extrema de ibuprofeno seguida de una declinación constante que cae por debajo del umbral terapéutico en aproximadamente 6 horas.

Los tratamientos B y C tienen una descarga inicial de ibuprofeno que alcanza el nivel de 6,4 µg/ml en aproximadamente 0,5 a 1 hora y mantiene el nivel hasta la hora 12 aproximadamente. El presente invento proporciona una administración única de ibuprofeno que proporciona una descarga inicial similar a la de una fórmula de liberación inmediata de ibuprofeno y después proporciona una concentración media en plasma de ibuprofeno por encima de 6,4 µg/ml durante aproximadamente 12 horas.

Lo que se reivindica:

1. Una forma farmacéutica sólida para la administración oral modificada de ibuprofeno que comprende:
un polímero hidrofílico;
de 300 a 800 mg de ibuprofeno en la forma farmacéutica sólida uniformemente dispersos en dicho polímero;
un diluyente disperso en dicho polímero hidrofílico en una cantidad en el rango del 10% al 35% en peso de ibuprofeno, dicho diluyente que comprende una sal alcalina metálica, un amino ácido con una cadena lateral de neutra a alcalina, croscarmelosa o una sal de la misma, o cualquier combinación de dos de dichos diluyentes; y
un aditivo inerte de la fórmula disperso en dicho polímero hidrofílico en una cantidad en el rango del 15% al 75% en peso de ibuprofeno, dicho aditivo de la fórmula que comprende celulosa microcristalina, sílice, estearato de magnesio, ácido esteárico, lactosa, almidón pre-gelatinizado, fosfato dicálcico o una combinación de cualquiera de los mismos,
en donde al menos el 20% del ibuprofeno se libera en las 2 primeras horas después de la administración oral o la exposición a un medio acuoso agitado de una unidad de administración única, y que entonces a continuación libera ibuprofeno a un ritmo relativamente constante a lo largo de un período de al menos 8 horas, y en donde al menos el 70% del ibuprofeno se libera a lo largo de un período no superior a 14 horas después de esta administración o exposición.
2. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en donde 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 la reivindicación 1, en donde dicho polímero comprende óxido de polietileno, hidroxipropil metilcelulosa o una combinación de los mismos.
4. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en donde dicho polímero comprende hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de al menos 100 cps.
5. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 4, en donde dicho polímero hidrofílico comprende una primera hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad mayor de 100 cps y una segunda HPMC con una viscosidad de alrededor de 100 cps, cada una de ellas a una concentración del 17% al 42% en peso de ibuprofeno.
6. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en donde dicho diluyente es carbonato sódico, glicina, arginina, croscarmelosa sódica o una combinación de los mismos.
7. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en donde dicho aditivo inerte de la fórmula comprende celulosa microcristalina presente en una concentración del 17% a alrededor del 33% en peso de ibuprofeno.
8. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 7, en donde dicho aditivo inerte de la fórmula comprende una primera celulosa microcristalina con un tamaño de partícula de alrededor de 20 μm y una segunda MCC con un tamaño de partícula de alrededor de 180 μm , cada una de ellas de las cuales está presente en una concentración entre el 17% y alrededor del 33% en peso de ibuprofeno.

9. La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en donde dicha forma farmacéutica sólida demuestra una concentración media de ibuprofeno en suero en un voluntario mayor que o igual a 6,4 µg/ml en las dos primeras horas después de la administración, y en donde dicha forma farmacéutica sólida también demuestra una concentración media de ibuprofeno en plasma en un voluntario mayor que o igual a 6,4 µg/ml durante al menos 8 horas después de la administración.

10. Un comprimido de liberación modificada, que comprende:
ibuprofeno en una cantidad en el rango de entre 300 mg y 800 mg por comprimido;
un polímero hidrofílico;
un diluyente en una concentración de entre el 10% y el 35% en peso de ibuprofeno que comprende sales alcalinas metálicas, un amino ácido que posee una cadena lateral de neutro a alcalina, croscarmelosa o una sal de la misma o una combinación de los mismos; y
un aditivo inerte de la fórmula que comprende celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, fosfato dicálcico, lactosa, almidón pre-gelatinizado o mezclas de los mismos, dicho aditivo inerte de la fórmula que esté presente en dicha forma en una cantidad de entre el 15% y alrededor del 75% en peso de ibuprofeno,
en donde dicho comprimido demuestra una concentración media de ibuprofeno en plasma en un voluntario mayor que o igual a 6,4 µg/ml en las dos primeras horas después de la administración, y en donde dicho comprimido también demuestra una concentración media de ibuprofeno en plasma en un voluntario mayor que o igual a 6,4 µg/ml durante al menos 8 horas después de la administración.

11. El comprimido de la reivindicación 10,
en donde el polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa a una concentración de entre el 17% y el 42% en peso de ibuprofeno;
en donde ibuprofeno está presente en una cantidad de alrededor de 600 mg y disperso uniformemente en dicho polímero;
en donde dicho diluyente es carbonato sódico uniformemente disperso en dicho polímero; y
en donde dicho aditivo de la fórmula es celulosa microcristalina de dos tamaños de partícula diferentes dispersa en dicho polímero, cada una de ellas presente en entre el 15% y el 50% en peso de ibuprofeno.

12. El comprimido de la reivindicación 10,
en donde el polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa a una concentración de entre el 17% y el 42% en peso de ibuprofeno;
en donde ibuprofeno está presente en una cantidad de alrededor de 600 mg y está disperso uniformemente en dicho polímetro;
en donde dicho diluyente es glicina uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 10% al 15% en peso de ibuprofeno.

13 El comprimido de la reivindicación 10,
en donde el polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa a una concentración de entre el 17% y el 42% en peso de ibuprofeno;
en donde ibuprofeno está presente en una cantidad de alrededor de 600 mg y está disperso uniformemente en dicho polímero;
en donde dicho diluyente es glicina uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 10% al 15% en peso de ibuprofeno;

en donde dicho aditivo de la formula es celulosa microcristalina de dos tamaños de partícula diferentes dispersa en dicho polímero, cada una de ellas entre el 15% y el 50% en peso del ibuprofeno.

14 El comprimido de la reivindicación 10,
en donde dicho polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa con dos viscosidades diferentes, seleccionadas de un grupo que consistía en HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, y HPMC 100000 cps, cada una de ellas a una concentración del 17% al 42% en peso de ibuprofeno;

en donde dicho diluyente es glicina uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 5% al 35% en peso de ibuprofeno;

en donde dicho diluyente es celulosa microcristalina de dos tamaños de partícula diferentes dispersa en dicho polímero, cada una de ellas entre el 15% y el 50% en peso del ibuprofeno.

15. El comprimido de la reivindicación 10,
en donde dicho polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa con dos viscosidades diferentes, seleccionadas de un grupo que consistía en HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, y HPMC 100000 cps, cada una de ellas a una concentración del 17% al 42% en peso de ibuprofeno;

en donde entre 300 mg y 800 mg de ibuprofeno están dispersos uniformemente en dicho polímero;

en donde dicho diluyente es glicina uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 5% al 35% en peso de ibuprofeno y croscarmelosa sódica uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 1% al 15% en peso de ibuprofeno.

16. El comprimido de la reivindicación 10,
en donde dicho polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa con dos viscosidades diferentes, seleccionadas de un grupo que consistía en HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, y HPMC 100000 cps, cada una de ellas a una concentración de 17% a 42% en peso de ibuprofeno;

en donde entre 300 mg y 800 mg de ibuprofeno están dispersos uniformemente en dicho polímero;

en donde dicho diluyente es glicina uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 5% al 35% en peso de ibuprofeno y croscarmelosa sódica uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 1% al 15% en peso de ibuprofeno;

en donde dicho aditivo de fórmula es celulosa microcristalina de dos tamaños de partícula diferentes dispersa en dicho polímero, cada una de ellas entre el 15% y el 50% en peso del ibuprofeno.

17. El comprimido de la reivindicación 10,
en donde dicho polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa con dos viscosidades diferentes, seleccionadas de un grupo que consistía en HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, y HPMC 100000 cps, cada una de ellas a una concentración del 17% al 42% en peso de ibuprofeno;

en donde entre 300 mg y 800 mg de ibuprofeno están dispersos uniformemente en dicho polímero;

en donde dicho diluyente es carbonato sódico uniformemente disperso en dicho polímero a una concentración del 5% al 35% en peso de ibuprofeno;

en donde el aditivo de la fórmula es celulosa microcristalina de dos tamaños de partícula diferentes dispersa en dicho polímero, cada una de ellas entre el 15% y el 50% en peso del ibuprofeno.

18. El comprimido de la reivindicación 10,
en donde dicho polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa con dos viscosidades diferentes, seleccionadas de un grupo que consistía en HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, y HPMC 100000 cps, cada una de ellas a una concentración del 17% al 42% en peso de ibuprofeno;
en donde entre 300 mg y 800 mg de ibuprofeno están dispersos uniformemente en dicho polímero;
en donde dicho diluyente es carbonato sódico uniformemente disperso en dicho polímero a una concentración del 5% al 35% en peso de ibuprofeno, y croscarmelosa sódica uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 1% al 15% en peso de ibuprofeno.
en donde el aditivo de la fórmula es celulosa microcristalina de dos tamaños de partícula diferentes dispersa en dicho polímero, cada una de ellas entre el 15% y el 50% en peso del ibuprofeno.

19. El comprimido de la reivindicación 10,
en donde dicho polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa con dos viscosidades diferentes, seleccionadas de un grupo que consistía en HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, y HPMC 100000 cps, cada una de ellas a una concentración de 17% a 42% en peso de ibuprofeno;
en donde entre 300 mg y 800 mg de ibuprofeno están dispersos uniformemente en dicho polímero;
en donde los diluyentes son carbonato sódico uniformemente disperso en dicho polímero a una concentración del 5% al 35% en peso de ibuprofeno, glicina uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 5% al 35% en peso de ibuprofeno, y croscarmelosa sódica uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 1% al 15% en peso de ibuprofeno;
en donde el aditivo de la fórmula es celulosa microcristalina de dos tamaños de partícula diferentes dispersa en dicho polímero, cada una de ellas entre el 15% y el 50% en peso del ibuprofeno.

20. Un método de mantener una concentración media en plasma de ibuprofeno de al menos 6,4 µg/ml durante un período de tiempo de 2 a 8 horas en un paciente, que comprende:
el administrar una unidad de administración única de la forma farmacéutica sólida según la reivindicación 1.

21. El método de proporcionar una liberación inmediata y prolongada de ibuprofeno a un voluntario, que comprende:
la administración al voluntario de una dosis única del comprimido de liberación modificada que comprende,
ibuprofeno en una cantidad en el rango de 300 mg a 800 mg por comprimido;
un polímero hidrofílico;
un diluyente a una concentración de entre 10% y 35% en peso de ibuprofeno que comprende sales alcalinas metálicas, un amino ácido que comprende una cadena lateral de neutra a alcalina, croscarmelosa o la sal de la misma o una combinación de los mismos; y

un aditivo de fórmula inerte que comprende celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, fosfato dicálcico, lactosa, almidón pre-gelatinizado o mezclas de los mismos, en el que dicho aditivo de fórmula inerte esté presente en dicha forma en una cantidad de entre el 15% a alrededor del 75% en peso de ibuprofeno,

en donde dichos comprimidos demuestran una concentración media de ibuprofeno en suero en un voluntario mayor que o igual a 6,4 μ /ml en las dos primeras horas después de la administración, y en donde dicho comprimido también demuestra una concentración media de ibuprofeno en suero en un voluntario mayor que o igual a 6,4 μ g/ml durante al menos 8 horas después de la administración.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21,

en donde dicho polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa con dos viscosidades diferentes, seleccionadas de un grupo que consistía en HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, y HPMC 100000 cps, cada una de ellas a una concentración del 17% al 42% en peso de ibuprofeno;

en donde entre 300 mg y 800 mg de ibuprofeno están dispersos uniformemente en dicho polímero;

en donde los diluyentes son carbonato sódico uniformemente disperso en dicho polímero a una concentración del 5% al 35% en peso de ibuprofeno, glicina uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 5% al 35% en peso de ibuprofeno, y croscarmelosa sódica sódico uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 1% al 15% en peso de ibuprofeno.

en donde el aditivo de la fórmula es celulosa microcristalina de dos tamaños de partícula diferentes dispersa en dicho polímero, cada una de ellas entre el 15% y el 50% en peso del ibuprofeno.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 21,

en donde dicho polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa con dos viscosidades diferentes, seleccionadas de un grupo que consistía en HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, y HPMC 100000 cps, cada una de ellas a una concentración del 17% al 42% en peso de ibuprofeno;

en donde entre 300 mg y 800 mg de ibuprofeno están dispersos uniformemente en dicho polímero;

en donde los diluyentes son carbonato sódico uniformemente disperso en dicho polímero a una concentración del 5% al 35% en peso del ibuprofeno, y croscarmelosa sódica sódico uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 1% al 15% en peso de ibuprofeno;

en donde el aditivo de la fórmula es celulosa microcristalina de dos tamaños de partícula diferentes dispersa en dicho polímero, cada una de ellas entre el 15% y el 50% en peso del ibuprofeno.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 21,

en donde dicho polímero hidrofílico comprende hidroxipropil metilcelulosa con dos viscosidades diferentes, seleccionadas de un grupo que consistía en HPMC 100 cps, HPMC 4000 cps, HPMC 15000 cps, y HPMC 100000 cps, cada una de ellas a una concentración de 17% a 42% en peso de ibuprofeno;

en donde 600 mg de ibuprofeno están dispersos uniformemente en dicho polímero; y

en donde el diluyente es carbonato sódico uniformemente disperso en dicho polímero a una concentración del 10% al 35% en peso de ibuprofeno, y glicina uniformemente dispersa en dicho polímero a una concentración del 1% al 15% en peso de ibuprofeno.

Fig. 1
FRACCIÓN LIBERADA

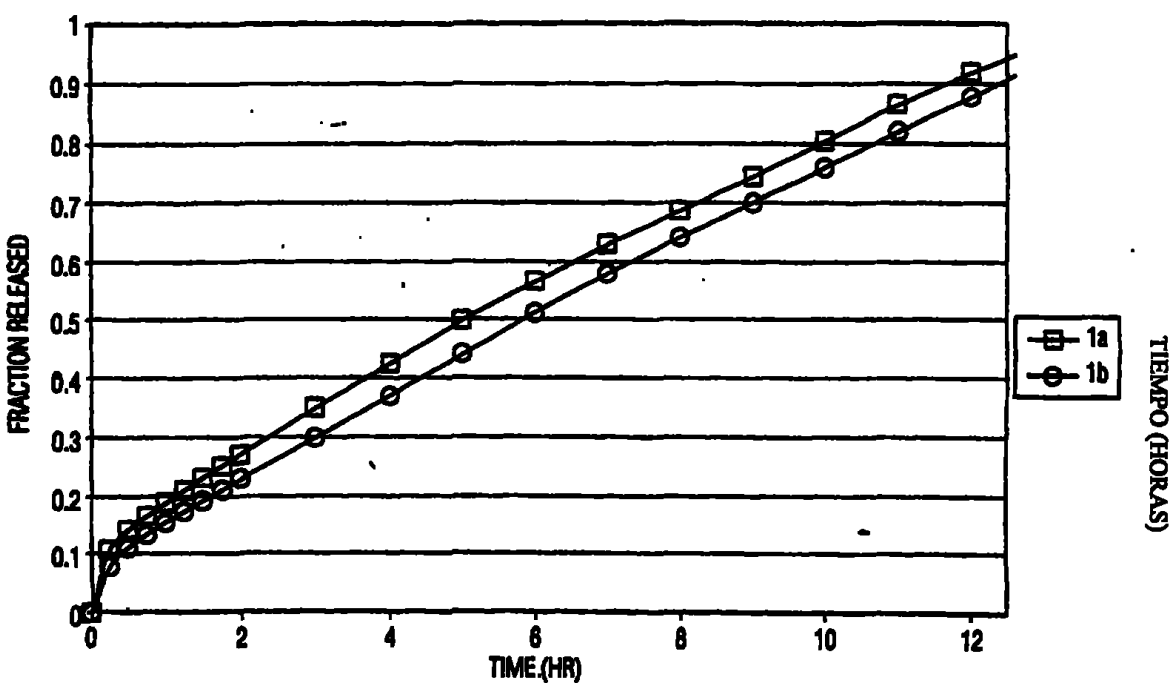


FIG. 1

Fig. 2

FRACCIÓN LIBERADA (%)

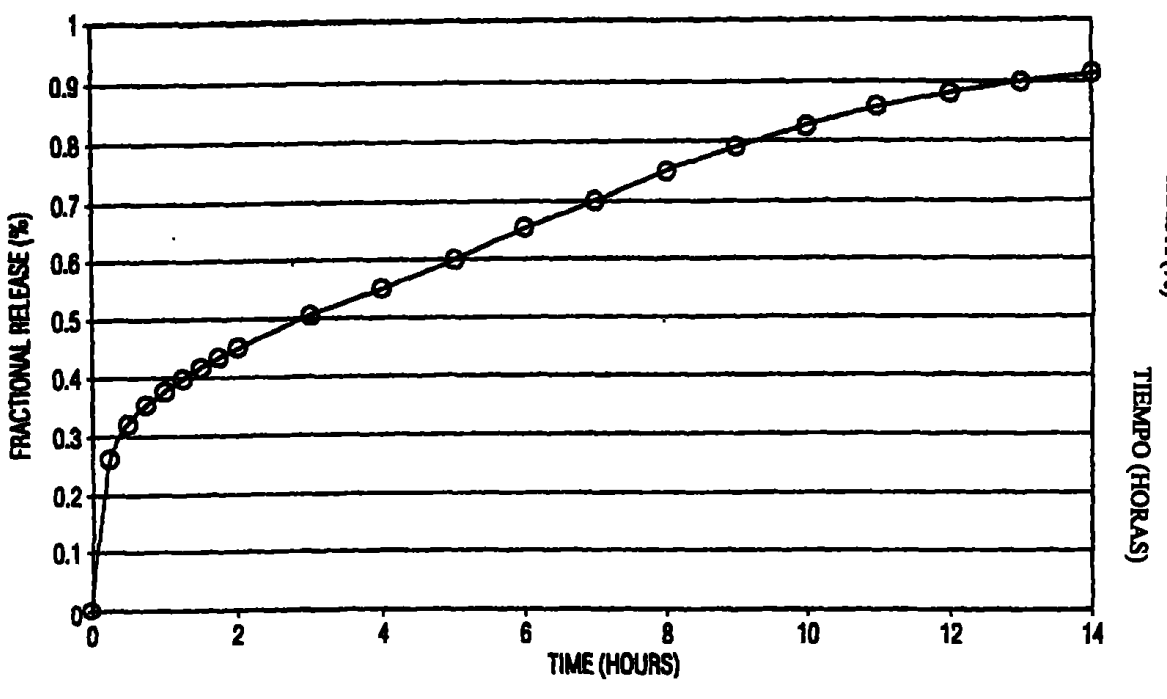


FIG. 2

HOJA SUPLENTE (REGLA 26)

Fig. 3
FRACCIÓN LIBERADA

3/19

TIEMPO (HORAS)

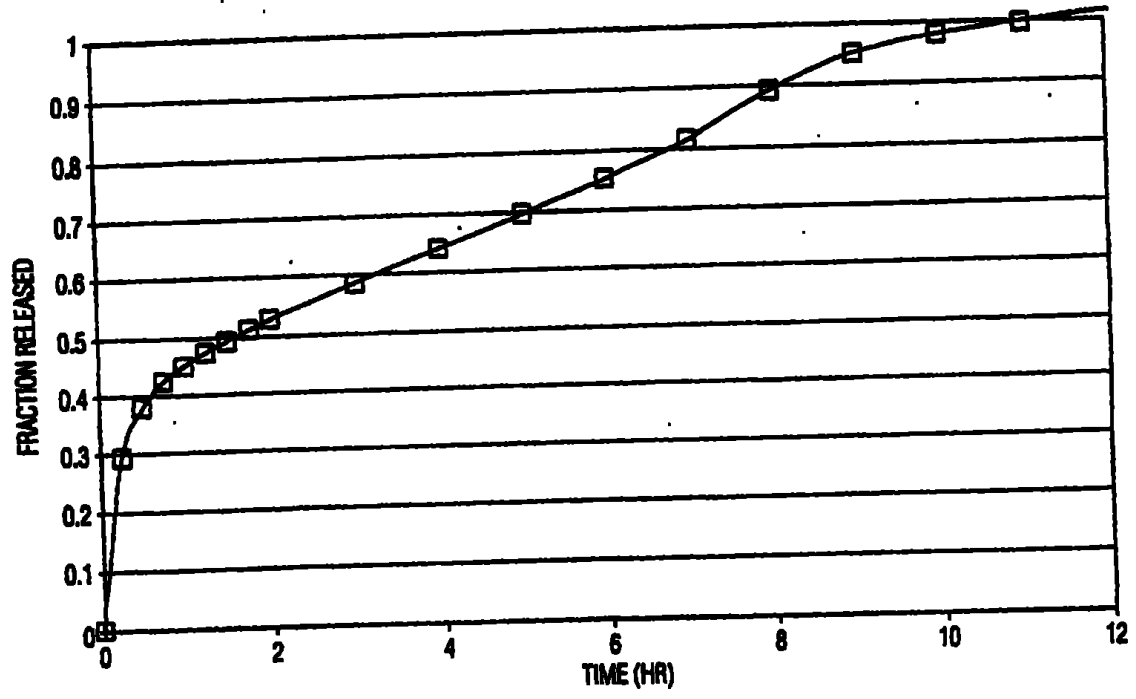


FIG. 3

HOJA SUPLENTE (REGLA 26)

4/19

Fig. 4
FRACCIÓN LIBERADA

TIEMPO (HORAS)

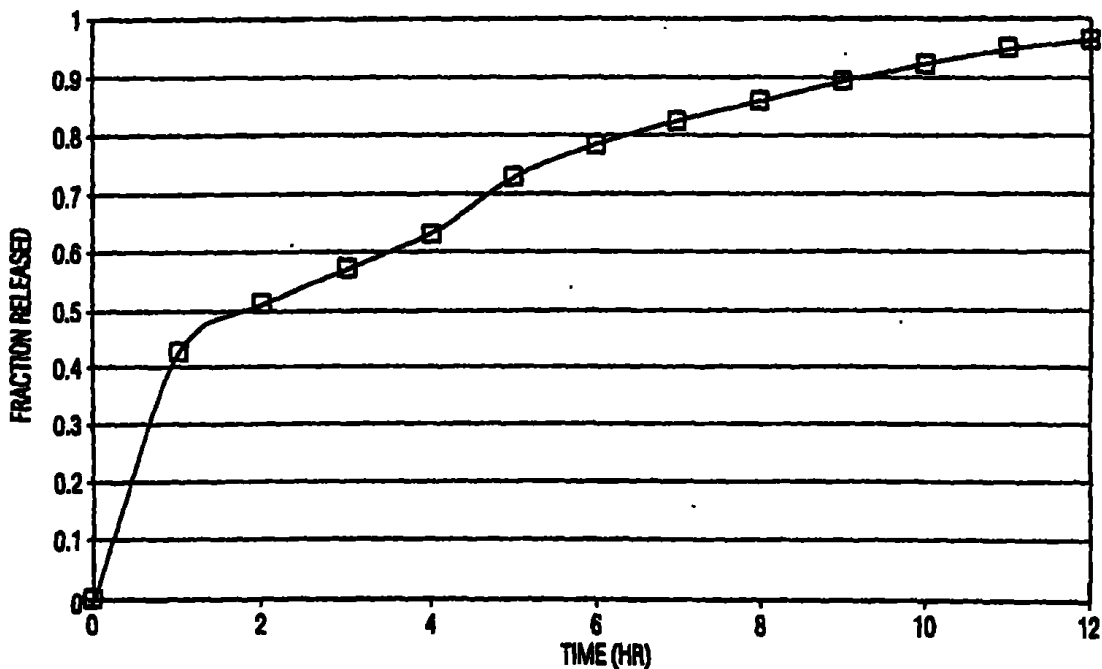


FIG. 4

HOJA SUPLENTE (REGLA 26)

5/19

24

Fig. 5
FRACCIÓN LIBERADA

TIEMPO (HORAS)

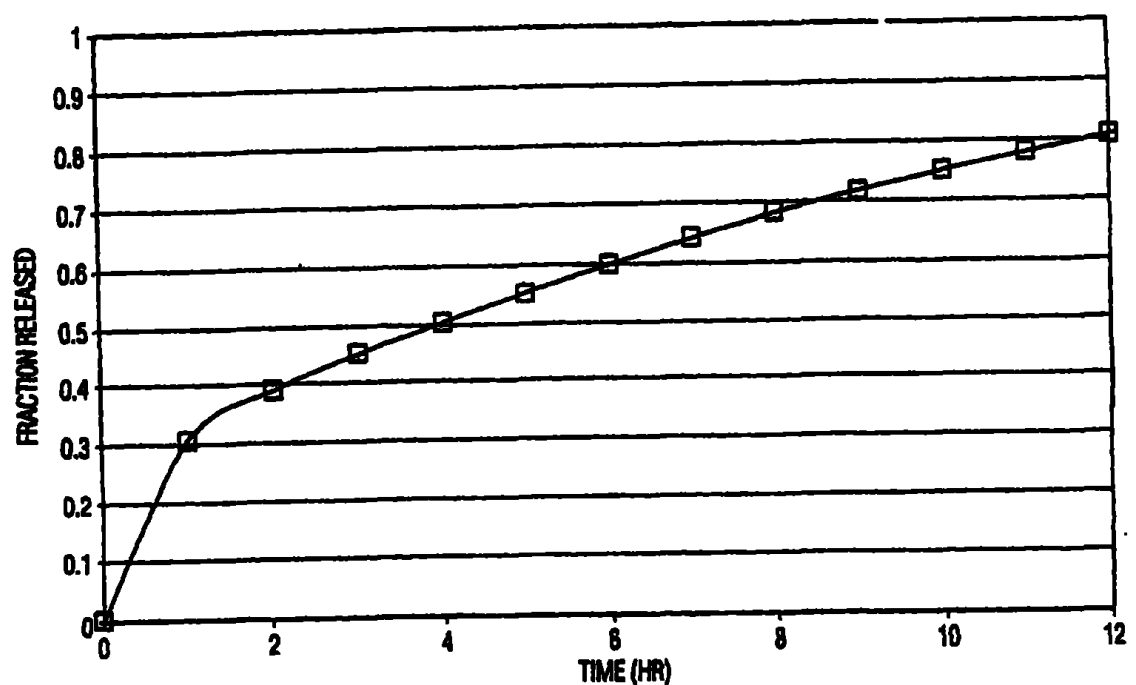


FIG. 5

HOJA SUPLENTE (REGLA 26)

6/19

Fig. 6
FRACCIÓN LIBERADA

TIEMPO (HORAS)

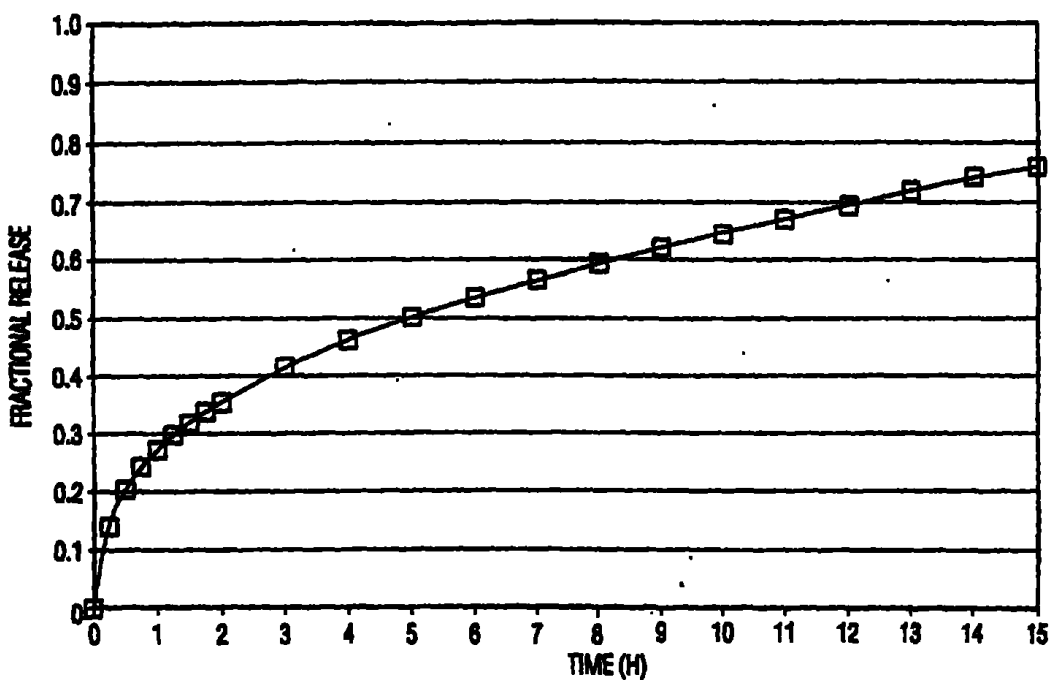


FIG. 6

HOJA SUPLENTE (REGLA 26)

7/19

Fig 7

FRACCIÓN LIBERADA

TIEMPO (HORAS)

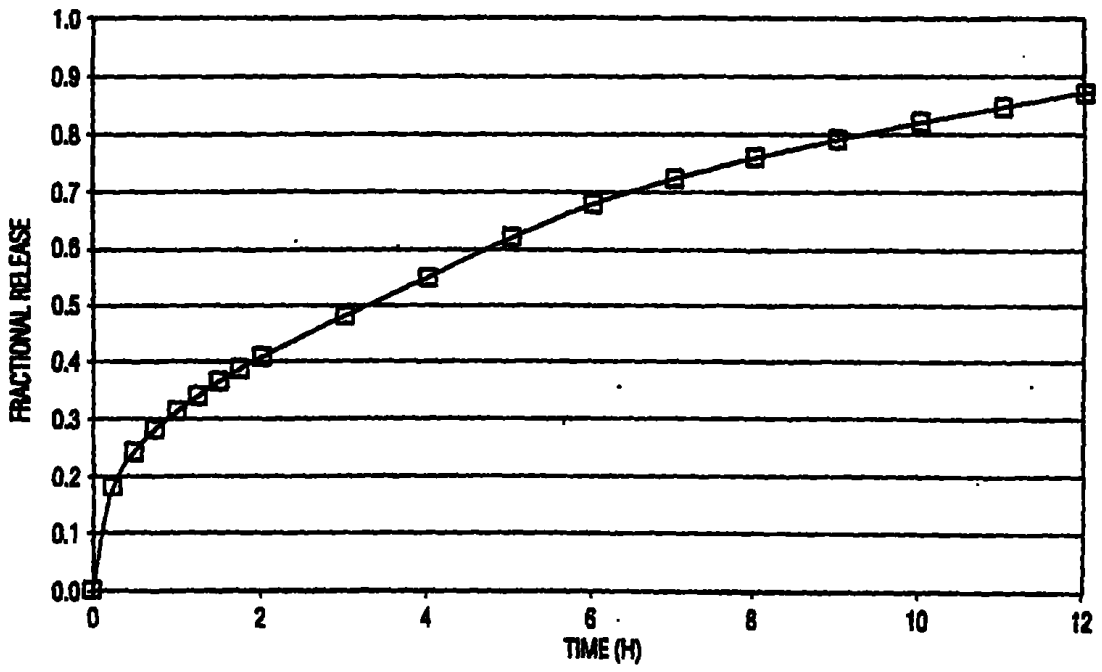


FIG. 7

37

Fig. 8
FRACCIÓN LIBERADA
TIEMPO (HORAS)
COMPRIMIDOS DIVIDIDOS
COMPRIMIDOS ENTEROS

8/19

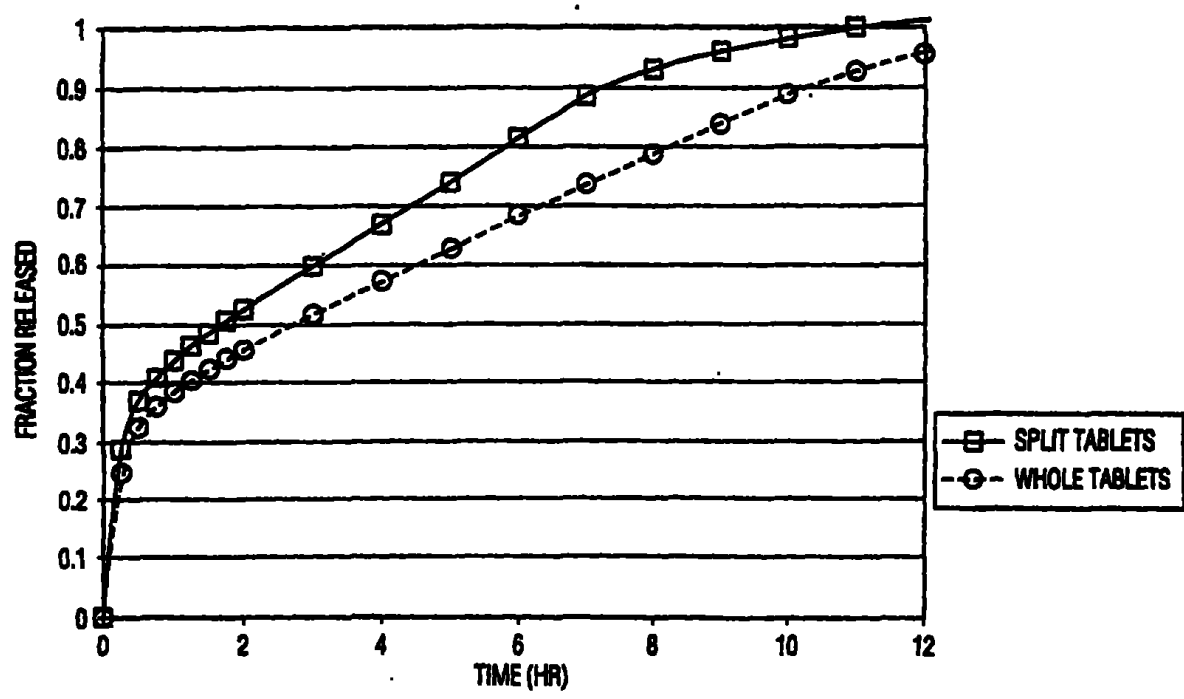


FIG. 8

9/19

Fig. 9
FRACCIÓN LIBERADA
TIEMPO (HORAS)

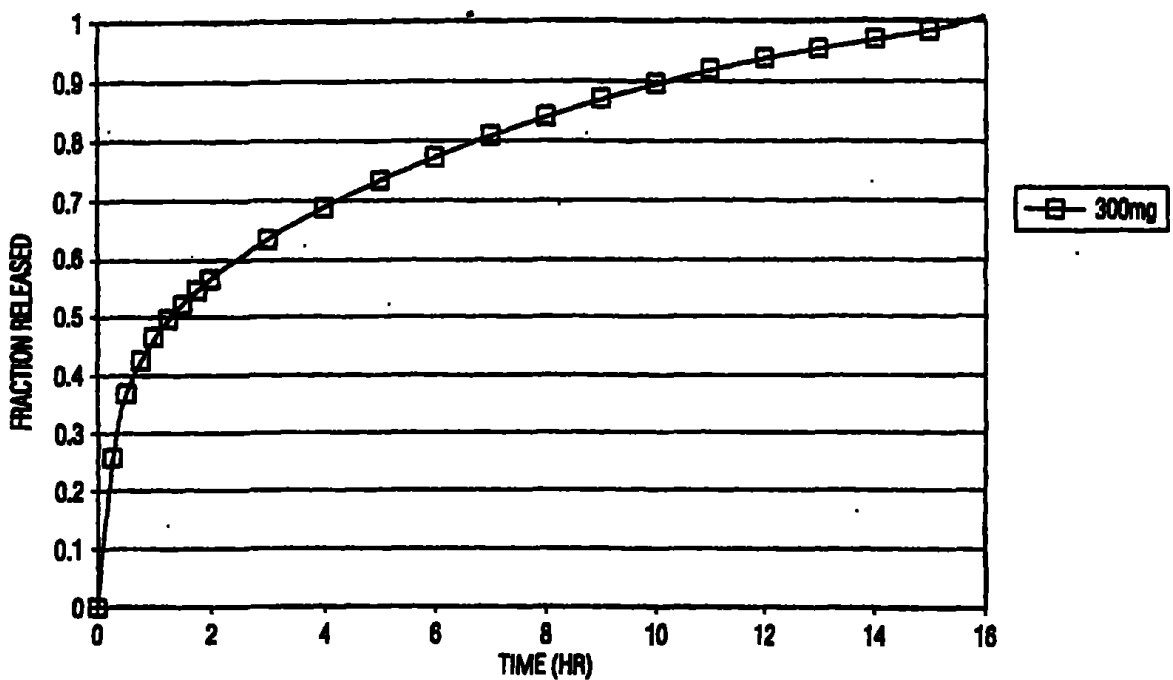


FIG. 9

HOJA SUPLENTE (REGLA 26)

10/19

39

Fig. 10
FRACCIÓN LIBERADA

TIEMPO (HORAS)

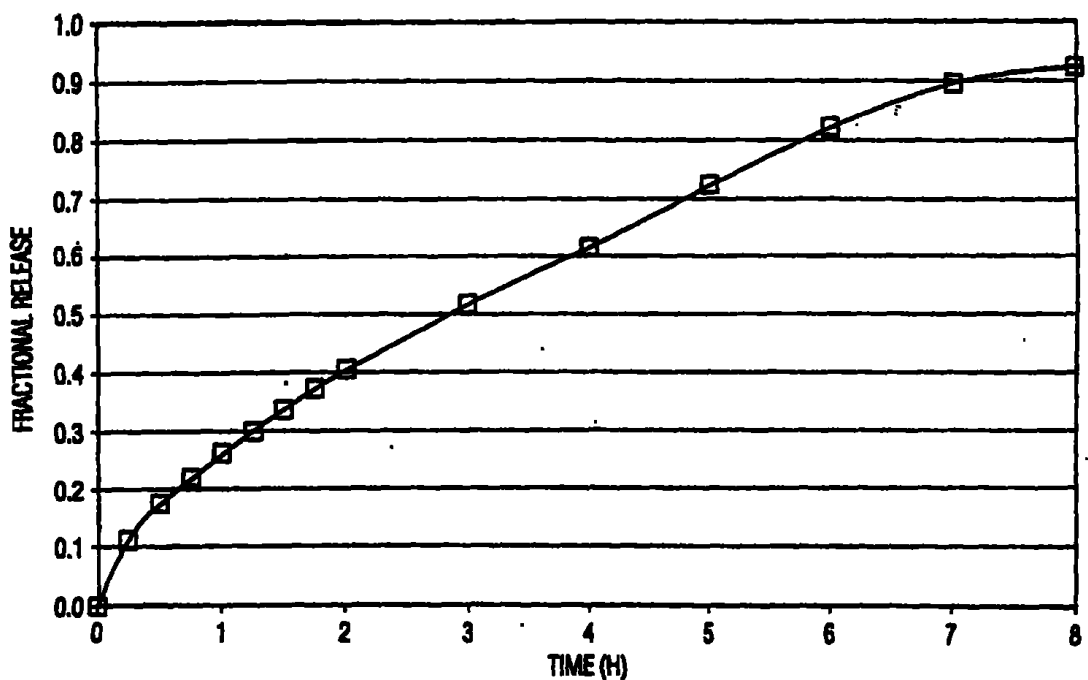


FIG. 10

38

Fig. 11
FRACCIÓN LIBERADA

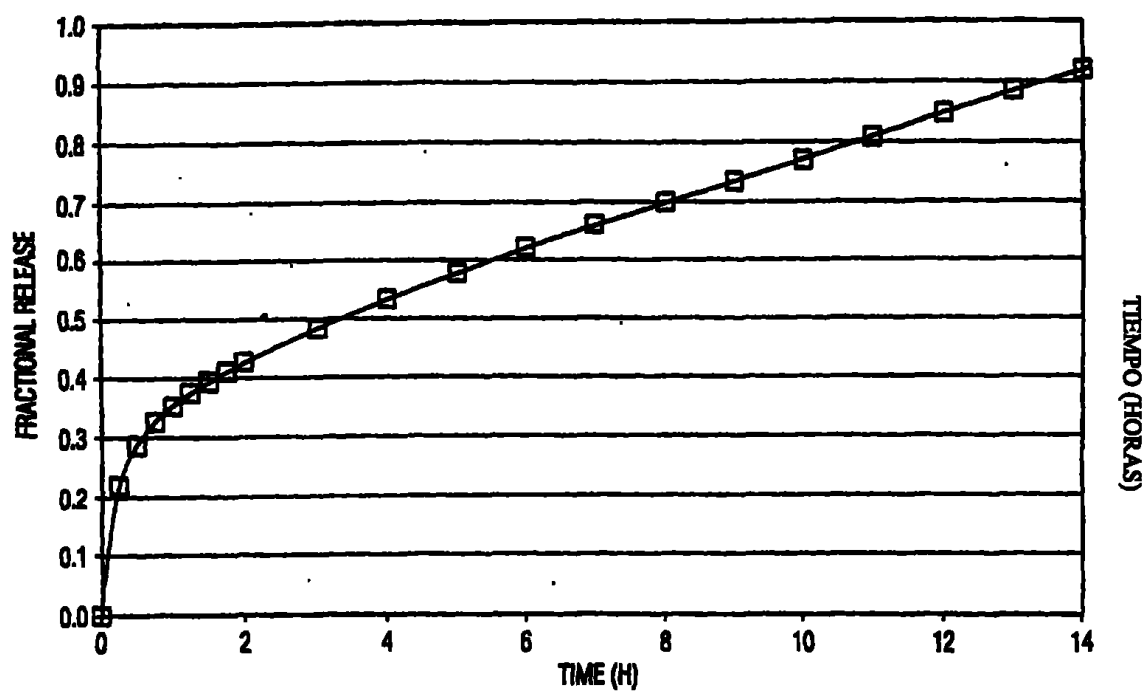


FIG. 11

12/19

Fig. 12
FRACCIÓN LIBERADA

TIEMPO (HORAS)

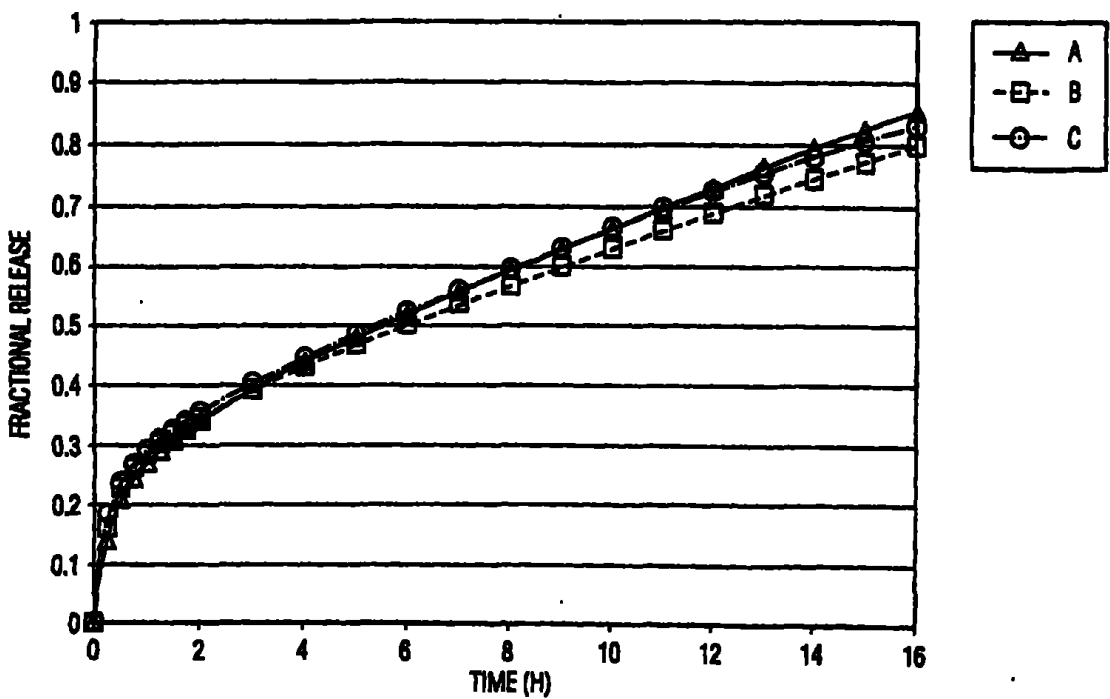


FIG. 12

13/19

Fig. 13
FRACCIÓN LIBERADA

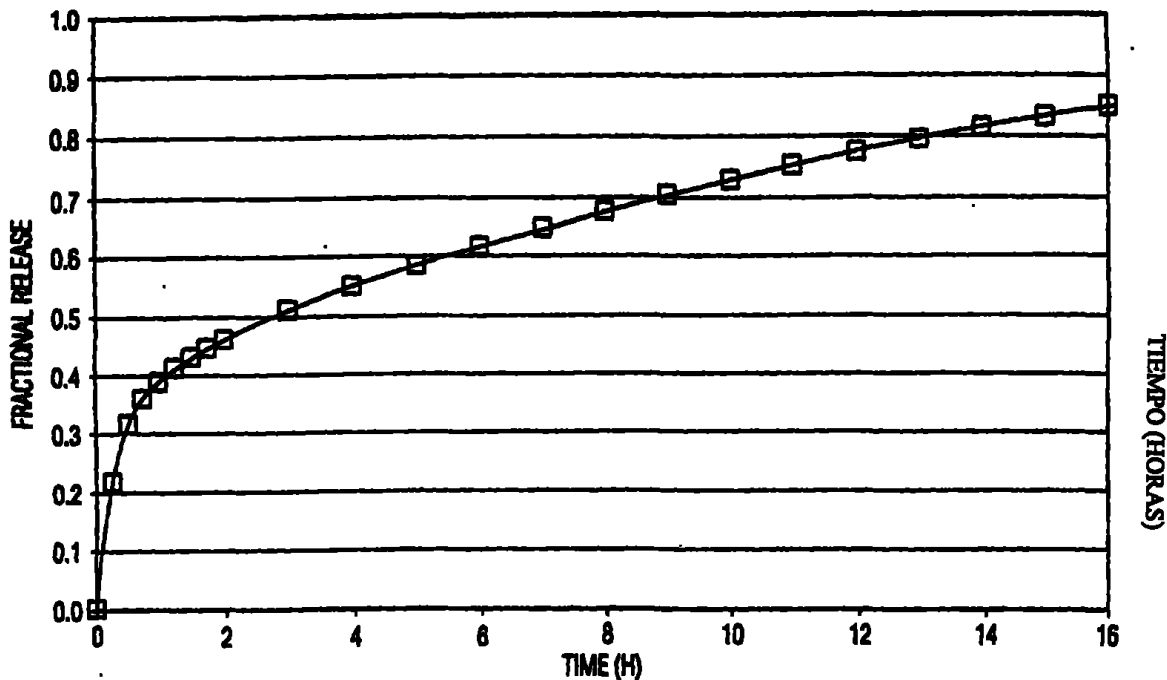


FIG. 13

HOJA SUPLENTE (REGLA 26)

14/19

Fig. 14
FRACCIÓN LIBERADA

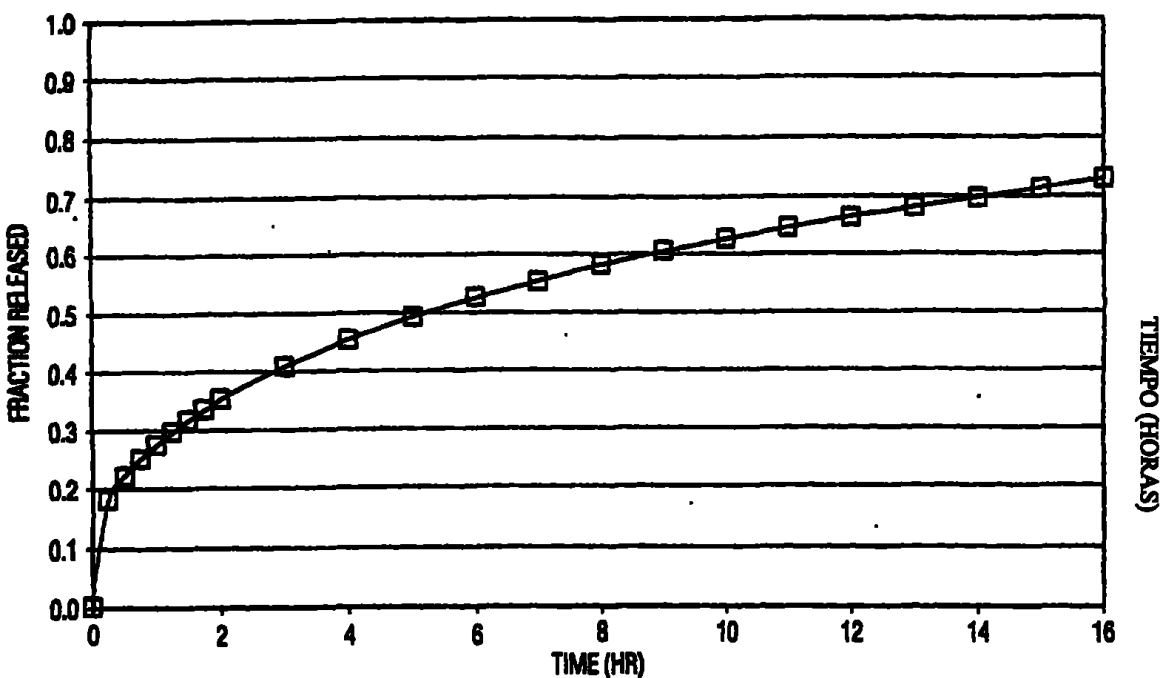


FIG. 14

44

Fig. 15
FRACCIÓN LIBERADA

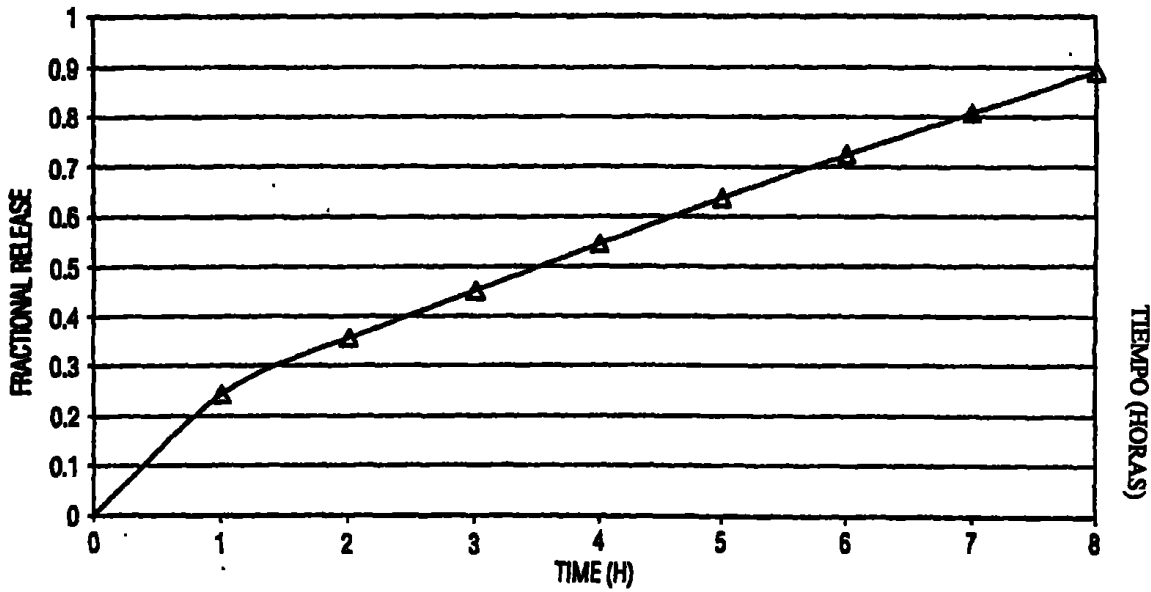


FIG. 15

16/19

45

Fig. 16
FRACCIÓN LIBERADA

TIEMPO (HORAS)

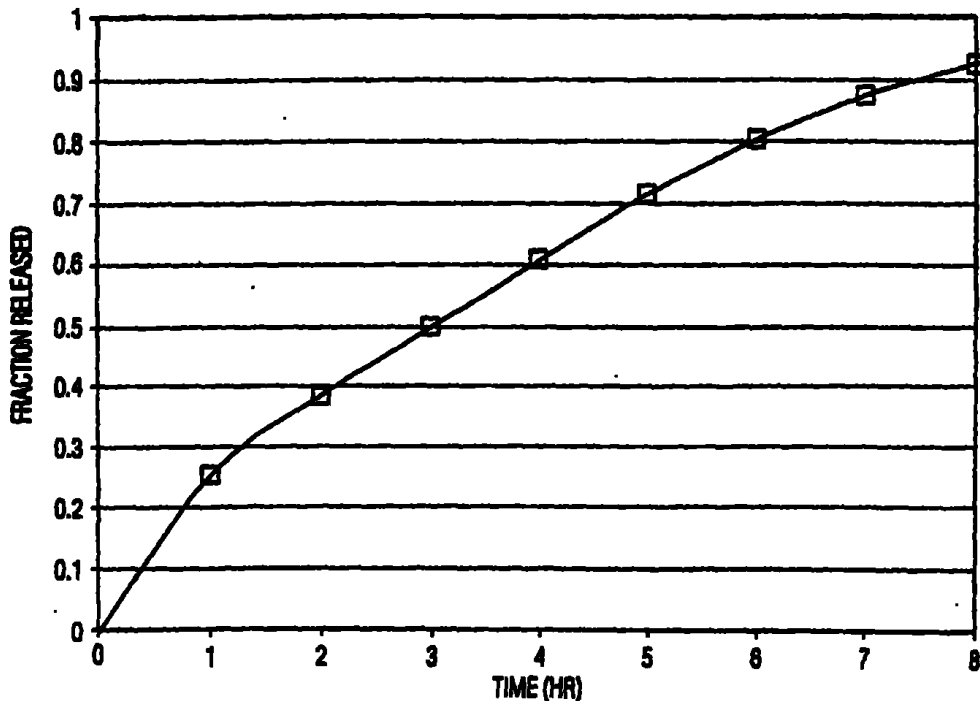


FIG. 16

HOJA SUPLENTE (REGLA 26)

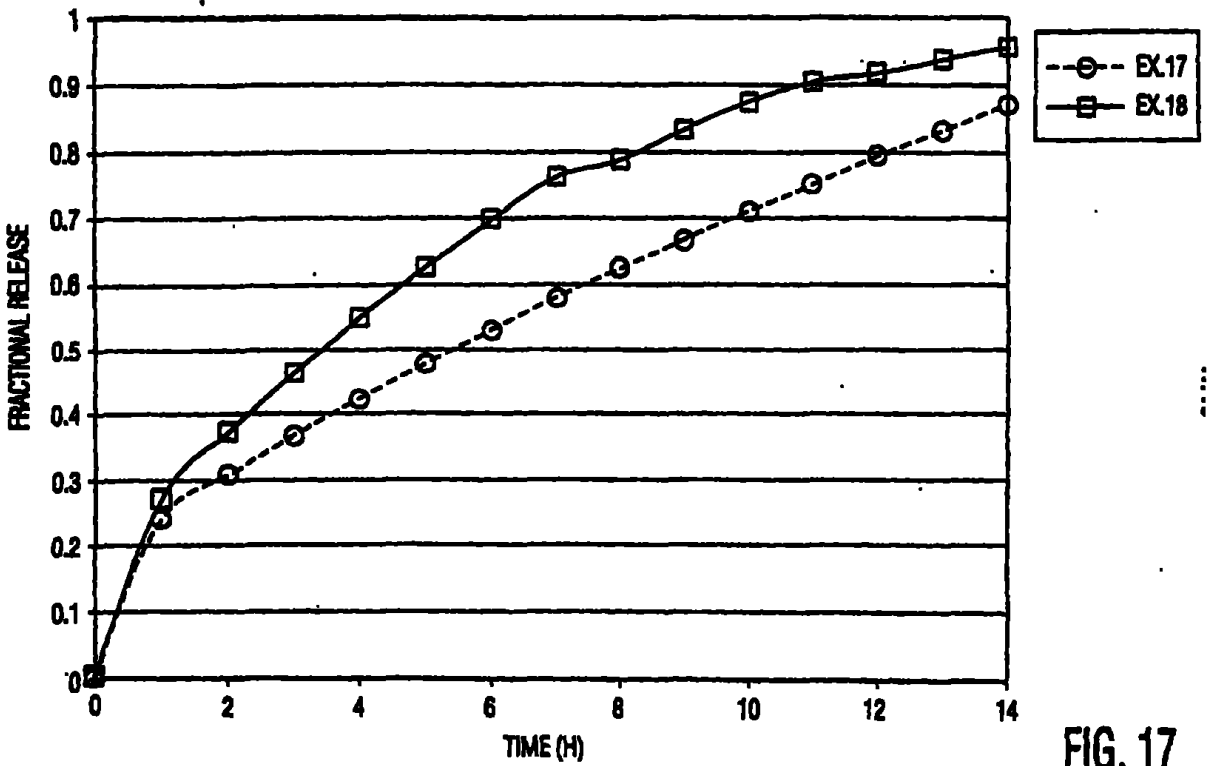
46

Fig. 17
FRACCIÓN LIBERADA
TIEMPO (HORAS)

17/19

EJ. 17
EJ. 18

FIG. 17



HOJA SUPLENTE (REGLA 26)

~~42~~
47

18/19

Fig. 18
FRACCIÓN LIBERADA

TIEMPO (HORAS)

S1
S2

S3
BUFFER
RETARD
PROMEDIO

HOJA SUPLENTE (REGLA 26)

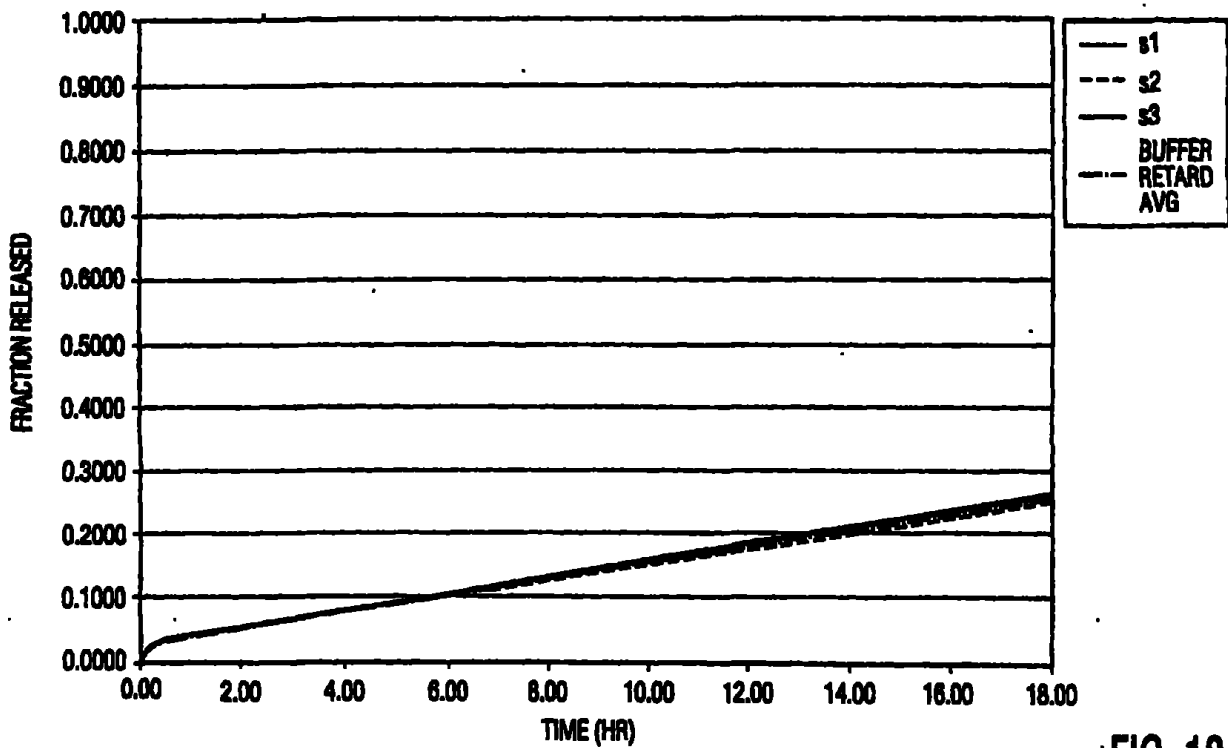


FIG. 18

19/19

Fig. 19
CONC. (µg/ml)

TIEMPO (HORAS)

IR: 3 x 200 mg
FÓRMULA B: 600 mg
FÓRMULA C: 600 mg
IR: 600 mg

50

50

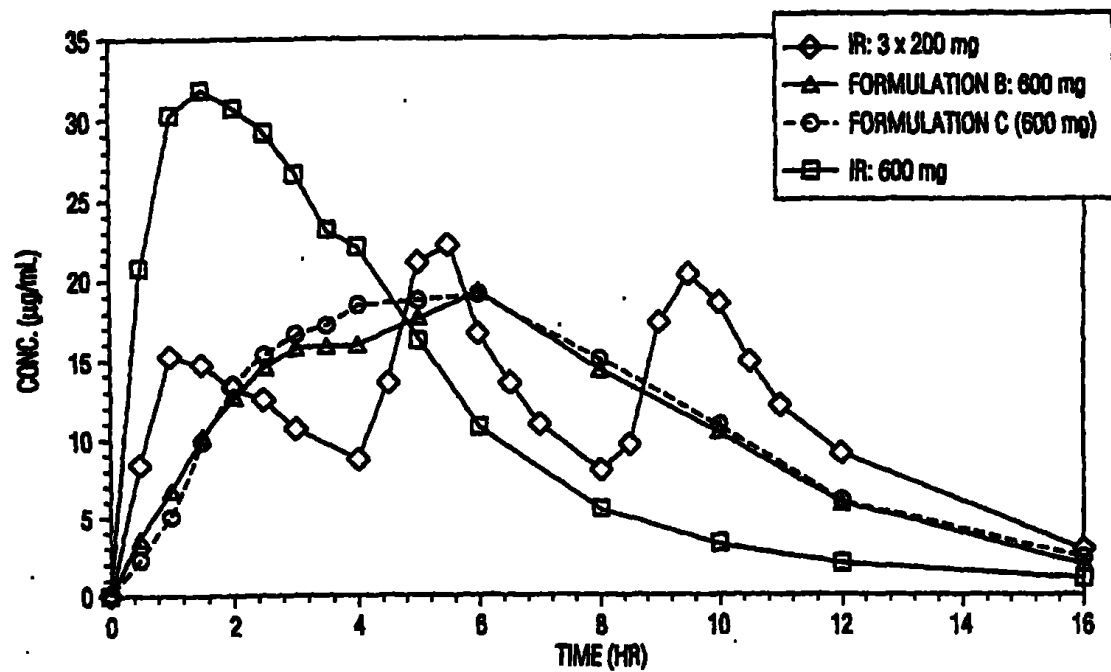


FIG. 19

HOJA SUPLENTE (REGLA 26)

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)

SCO-105WO

Box No. I TITLE OF INVENTION

MODIFIED RELEASE IBUPROFEN DOSAGE FORM

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also an 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.)

SCOLR Pharma, Inc.
3625 132nd Avenue, SE# 300
Bellevue, Washington 98006
United States of America

Telephone No.
425.373.0171

Facsimile No.
425.373.0181

Teleprinter No.

Applicant's Registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality
US

State (that is, country) of residence
US

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.)

HITE, Michael
9324 57th Avenue South
Seattle, Washington 98118
United States of America

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
US

State (that is, country) of residence
US

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.)

ROBERT L. ANDERSEN

☒ RatnerPrestia, P.O. Box 980, Valley Forge, Pennsylvania 19482, United States of America

☐ RatnerPrestia, P.O. Box 1596, Wilmington, Delaware 19899, United States of America

Telephone No.
610.407.0700

Facsimile No.
610.407.0701

Teleprinter No.

Agent's Registration No. with the Office
25,771

☐ 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.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)				
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request				
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.) FEDERUCI, Cathy 2312 E. Pike Seattle, Washington 98122 United States of America			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 US		State (that is, country) of residence US		
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: (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.) BRUNELLE, Alan 14104 194 th Avenue NE Woodinville, Washington 98077 United States of America			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 US		State (that is, country) of residence US		
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: (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.) TIJRNER, Stephen 34620 SE Curtis Drive Snoqualmie, Washington 98065 United States of America			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 US		State (that is, country) of residence US		
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: (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.) (Empty)			This person is: ☐ Applicant only ☐ Applicant and Inventor ☐ Inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's Registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality		State (that is, country) of residence		
This person is Applicant for the purposes of:	☐ all designated States	☐ all designated States except the United States of America	☐ the United States of America only	☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further Applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES										
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. <i>(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.)</i>										
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 SEPT 2004 (30/09/04)	60/614,932	US								
Item (2) 10 JUNE 2005 (10/06/05)	60/689,631	US								
Item (3) 29 SEPT 2005 (29/09/05)	TO BE ASSIGNED (ADD'L INFO ENCL.)	US								
☐ 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 / US 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): <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%; border: none;">Date (day/month/year)</td> <td style="width: 33%; border: none;">Number</td> <td style="width: 33%; border: none;">Country (or regional Office)</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">29 SEPTEMBER 2005</td> <td style="border: none;">TO BE ASSIGNED</td> <td style="border: none;">US</td> </tr> </table>					Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)	29 SEPTEMBER 2005	TO BE ASSIGNED	US
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)								
29 SEPTEMBER 2005	TO BE ASSIGNED	US								
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):				Number of declarations						
☐ 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)	:								
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:								

54

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) : 4 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 21 claims : 6 abstract : 1 drawings : 19 Sub-total number of sheets : 51 sequence listings : tables related thereto (for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below) : Total number of sheets : 51 (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 (additional copies to be indicated under item 9(ii) or 10(ii) in right column)	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 : 2 2. ☐ original separate power of attorney : 3. ☐ original general power of attorney : 4. ☒ copy of general power of attorney, reference number, if any, PCT/US2004/032809 : 1 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s) : 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 listings 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-quarter) 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-quarter) : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 11. ☒ other (specify) Return PC, Credit Card Payment Form, Transmittal Letter w/Express Mail # EV 723 656 964 US and Add'l Priority Information : 4	Number of items		
Figure of the drawings which should accompany the abstract: : 19	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>				
RatnerPrestia By: Robert L. Andersen , Attorney for Applicant(s)				
For receiving Office use only <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; padding: 5px;"> 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): 5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/ </td> <td style="width: 40%; padding: 5px;"> 2. Drawings: ☐ received: ☐ not received: 6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid. </td> </tr> </table>			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): 5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received: 6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.
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): 5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received: 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:				

IN THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

S J

PCT/US2005/035630	30 SEP 2005 (30.09.2005)	30 SEP 2004 (30.09.2004)
Int'l Appl. No.	Int'l Filing Date	Earliest Priority Claimed

Title of Invention: MODIFIED RELEASE IBUPROFEN DOSAGE FORM

Applicant: SCOLR PHARMA, INC., et al.

The International Bureau of WIPO
34, Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
SWITZERLAND

REQUEST FOR CORRECTION OF APPLICANT'S ADDRESS

Dear Sir or Madam:

Please change the address for Scolr Pharma, Inc. from:

3625 132nd Avenue, SE# ~~300~~
Bellevue, WA 98006

To:

3625 132nd Avenue, SE# ~~400~~
Bellevue, WA 98006

The Applicant's suite number was erroneously identified in the original Request as #300, and it is respectfully requested that the suite number be corrected to #400.

Respectfully submitted,
RatnerPrestia
Robert L. Andersen
Attorney for Applicants

Date: March 21, 2007

RatnerPrestia
P.O. Box 980
Valley Forge, Pennsylvania 19482-0980
610 407.0700 (Phone)
610.407.0701 (Fax)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 April 2006 (13.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/039692 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/22 (2006.01)

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

(21) International Application Number:
PCT/US2005/035630

(22) International Filing Date:
30 September 2005 (30.09.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/614,932 30 September 2004 (30.09.2004) US
60/689,631 10 June 2005 (10.06.2005) US
11/238,802 29 September 2005 (29.09.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCOLAR PHARMA, INC. [US/US]; 3625 132nd Avenue, SE# 300, Bellevue, WA 98006 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): HITE, Michael [US/US]; 9324 57th Avenue South, Seattle, WA 98118 (US); FEDERICI, Cathy [US/US]; 2312 E. Pike, Seattle, WA 98122 (US); BRUNELLE, Alan [US/US]; 14104 194th Avenue NE, Woodinville, WA 98077 (US); TURNER, Stephen [US/US]; 34620 SE Curtis Drive, Snoqualmie, WA 98065 (US).

(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, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

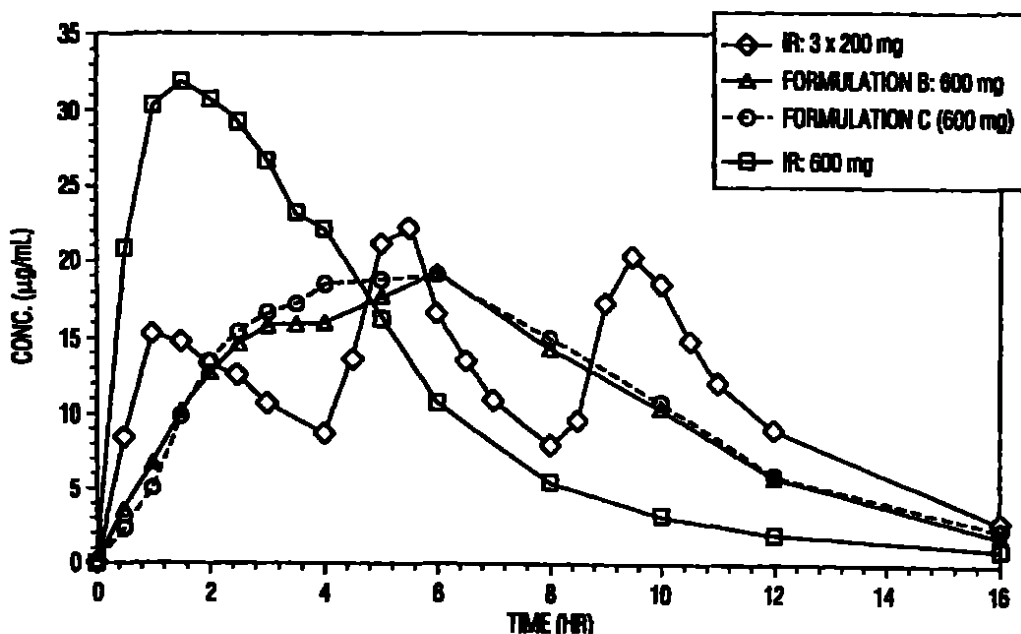
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

[Continued on next page]

(54) Title: MODIFIED RELEASE IBUPROFEN DOSAGE FORM



(57) Abstract: The present invention is a solid dosage form for oral administration of ibuprofen comprising a modified release formulation of ibuprofen which provides an immediate burst effect and thereafter a sustained release of sufficient ibuprofen to maintain blood levels at least 6.4 µg/ml over an extended period of at least 8 hours following administration of a single dose. The dosage form releases ibuprofen at a rate sufficient to initially deliver a effective amount of ibuprofen within about 2.0 hours following administration. The dosage form then subsequently delivers the remaining amount of ibuprofen at a relatively constant rate sufficient to maintain a level of ibuprofen over a predetermined delivery period of for at least 8 hours.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT

(43) International Publication Date
13 April 2006 (13.04.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/039692 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2005/035630

(22) International Filing Date:

30 September 2005 (30.09.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60614,932 30 September 2004 (30.09.2004) US
60689,631 10 June 2005 (10.06.2005) US
11/238,802 29 September 2005 (29.09.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCOLR
PHARMA, INC. [US/US]; 3625 132nd Avenue, SE# 300,
Bellevue, WA 98006 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HITE, Michael
[US/US]; 9324 57th Avenue South, Seattle, WA 98118
(US). FEDERICI, Cathy [US/US]; 2312 E. Pike, Seat-
tle, WA 98122 (US). BRUNELLE, Alan [US/US];
1-1104 194th Avenue NE, Woodinville, WA 98077 (US).
TURNER, Stephen [US/US]; 34620 SE Curtis Drive,
Snoqualmie, WA 98065 (US).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AI, 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, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, 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, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:

15 June 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MODIFIED RELEASE IBUPROFEN DOSAGE FORM

(57) Abstract: The present invention is a solid dosage form for oral administration of ibuprofen comprising a modified release for-
mulation of ibuprofen which provides an immediate burst effect and thereafter a sustained release of sufficient ibuprofen to maintain
blood levels at least 6.4 µg/ml over an extended period of at least 8 hours following administration of a single dose. The dosage
form releases ibuprofen at a rate sufficient to initially deliver a effective amount of ibuprofen within about 2.0 hours following ad-
ministration. The dosage form then subsequently delivers the remaining amount of ibuprofen at a relatively constant rate sufficient
to maintain a level of ibuprofen over a predetermined delivery period of for at least 8 hours.

WO 2006/039692 A3

MODIFIED RELEASE IBUPROFEN DOSAGE FORM**CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS**

The present invention claims the benefit of U.S. Provisional Applications Nos. 60/614,932, filed September 30, 2004 and 60/689,631, filed June 10, 2005, and
5 U.S. Non-Provisional Application No. (TO BE ASSIGNED), filed September 29, 2005.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Ibuprofen is 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid and is a non-steroidal anti-inflammatory compound (NSAID), which exhibits high levels of anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities necessary for the effective treatment of rheumatoid
10 arthritis and osteo-arthritis and other inflammatory conditions. Most dosage forms of ibuprofen are immediate release dosage forms that provide rapid onset of therapeutic action, then rapidly declining levels of active ingredient, necessitating repeated dosing. They do not maintain therapeutic levels from one treatment over an extended period of time. Repeat dosing is thus required at intervals of four to six hours. Formulations that
15 claim extended release fail to have an initial burst of the drug and thus exhibit substantial delay between administration and the achievement of an effective therapeutic blood level. Therefore, a need exists for a solid dosage form, for example a compressed tablet, which provides an initial burst of released ibuprofen, leading to prompt onset of action, then thereafter provides a sustained release of sufficient
20 ibuprofen to maintain beneficial blood levels of ibuprofen over an extended period of 8 or more hours.

SUMMARY OF THE INVENTION

In accordance with the foregoing, we have provided a solid dosage form for oral administration of ibuprofen comprising a modified release formulation of
25 ibuprofen which provides an immediate burst effect and thereafter a sustained release of sufficient ibuprofen to maintain blood levels at least 6.4 µg/ml over an extended period of at least 8 hours following administration of a single dose.

More particularly, the invention comprises a solid dosage form for oral administration comprising a hydrophilic polymer, a pharmaceutically effective amount of
30 ibuprofen in the range of 300 mg to 800 mg uniformly dispersed in the polymer, a dissolution additive dispersed in the polymer in an amount in the range of 10% to 35% by weight of the ibuprofen, and a formulation additive dispersed in the polymer in an amount of 15% to 75% by weight of the ibuprofen. The dosage form releases ibuprofen at a rate sufficient to initially deliver a effective amount of ibuprofen within about 2.0
35 hours following administration. The dosage form then subsequently delivers the

- 2 -

remaining amount of ibuprofen at a relatively constant rate sufficient to maintain a level of ibuprofen over a predetermined delivery period of for at least 8 hours.

As used herein, a relative constant rate refers to a substantially linear relationship shown in the examples following the initial burst (up to about 2 hours)

5 between percentage released and elapsed time.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1: *In-vitro* dissolution of Example 1

Figure 2: *In-vitro* dissolution of Example 2

Figure 3: *In-vitro* dissolution of Example 3

10 Figure 4: *In-vitro* dissolution of Example 4

Figure 5: *In-vitro* dissolution of Example 5

Figure 6: *In-vitro* dissolution of Example 6

Figure 7: *In-vitro* dissolution of Example 7

Figure 8: *In-vitro* dissolution of Example 8

15 Figure 9: *In-vitro* dissolution of Example 9

Figure 10: *In-vitro* dissolution of Example 10

Figure 11: *In-vitro* dissolution of Example 11

Figure 12: *In-vitro* dissolution of Example 12

Figure 13: *In-vitro* dissolution of Example 13

20 Figure 14: *In-vitro* dissolution of Example 14

Figure 15: *In-vitro* dissolution of Example 15

Figure 16: *In-vitro* dissolution of Example 16

Figure 17: *In-vitro* dissolution of Examples 17 and 18

25 Figure 18: *In-vitro* dissolution of BRUFEN RETARD, an extended release form of
Ibuprofen available for sale in Europe.

Figure 19: *In-vivo* data from comparison of present invention versus Motrin®

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is further illustrated and described by reference to the following disclosure, examples and discussion below. In the examples and discussion
30 which follow, the use of particular polymers, electrolytes, additives, fillers and tableting
aids are provided by way of example only and are not intended to limit the scope of this
invention. Although the invention is illustrated and described herein with reference to
specific embodiments, the invention is not intended to be limited to the details shown.
Rather, various modifications may be made in the details within the scope and range of
35 equivalents of the claims and without departing from the invention.

The ibuprofen content of the dosage form may be between in the range
about 300 mg and about 800 mg per dosage unit, preferably about 300, 400 or 600 mg

- 3 -

per unit dosage form. Also contemplated is using prodrugs of ibuprofen such as ibuprofen-lysine and ibuprofen-arginine. If a smaller dosage form is desired, a single dose of ibuprofen may be divided between multiple, for example two to three, dosage units, such as tablets, which may be administered at substantially the same time. The dosage form may comprise from about 25% to about 75% by weight ibuprofen.

The hydrophilic polymer used in the dosage form may be selected from a wide variety of hydrophilic polymers. Hydrophilic polymers suitable for use in the sustained release formulation include: one or more natural or partially or totally synthetic hydrophilic gums such as acacia, gum tragacanth, locust bean gum, guar gum, or karaya gum; modified cellulosic substances such as methylcellulose, hydroxy methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethylcellulose, or carboxyethylcellulose; proteinaceous substances such as agar, pectin, carrageenan, and alginates; and other hydrophilic polymers such as carboxypolymethylene, gelatin, casein, zein, bentonite, magnesium aluminum silicate, polysaccharides, modified starch derivatives, and other hydrophilic polymers known to those of skill in the art, or a combination of such polymers.

These hydrophilic polymers gel and dissolve slowly in aqueous acidic media thereby allowing the ibuprofen to diffuse from the gel in the stomach and gastrointestinal tract. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and other hydrophilic polymers mentioned above may be available in forms that have varying viscosity ratings. In general these polymers, or the combination of them, may be present in the dosage form alone or in combination in an amount or at a concentration in the range of 10% to 70% by weight of the ibuprofen present in the formulation, for example 15% to 50% or 15% to 33%, depending on the release pattern which is sought to be achieved with the particular dosage form.

One hydrophilic polymer useful in the present invention is HPMC K4M. This is a nonionic swellable hydrophilic polymer manufactured by "The Dow Chemical Company" under the tradename "Methocel." HPMC K4M is also referred to as HPMC K4MP, in which the "P" refers to premium cellulose ether designed for controlled release formulations. The "4" in the abbreviation suggests that the polymer has a nominal viscosity (2% in water) of 4000. The percent of methoxyl and hydroxypropyl groups are 19-24 and 7-12, respectively. In its physical form, HPMC K4M is a free-flowing, off-white powder with a particle size limitation of 90% < 100 mesh screen. A more complete list of HPMC is K100LVP, K15MP, K100MP, E4MP and E10MP CR with nominal viscosities of 100, 15000, 100000, 4000, and 10000 respectively.

The solid dosage form also includes at least one formulation additive such as one or more of a filler, a diluent or a compression aid. These are additives which aid

- 4 -

In preparation or manufacture of the dosage form and for a tableted solid dosage form a tableting aid such as microcrystalline cellulose (MCC), such MCC 105 (particle size of about 20 μm), MCC 200 (particle size of about 180 μm) and MCC 302 (particle size of about 90 μm), silicified microcrystalline cellulose (MCC bonded to SiO_2), such as
5 Prosolv90 (particle size of about 90 μm) and Prosolv50 (particle size of about 50 μm), lactose, such as spray dried lactose (Lactopress[®]), dicalcium phosphate, silica or pregelatinized starch and combinations thereof may be incorporated into the formulation in an amount or at a concentration in the range of about 15% to about 75% by weight of the ibuprofen present in the dosage form. It is contemplated that various particle sizes
10 of microcrystalline cellulose may be used if desired, for example two different particle sizes in which each of them are present in individual amounts in the range of 17% to 33% by weight of the ibuprofen present in the formulation. In one embodiment, one can pre-blend silica with ibuprofen or pre-blend silica and/or formulation additive MCC with ibuprofen.

15 In addition to formulation additives, the dosage form also contains at least one dissolution additive. Such additives which generally comprise a pore-forming, wetting or disintegration agent which facilitates dissolution of the dosage form. Such dissolution additives may be present in the dosage form at an amount or concentration in the range of about 10% to about 35% by weight of the ibuprofen, for example, at
20 10% to about 15%. The additive may suitably be selected from alkali metal salts, such as sodium and potassium carbonate; sodium carbonate, monohydrate; sodium bicarbonate; amino acids with neutral-to-basic side chains, such as glycine, alanine, valine, leucine, iso-leucine, cysteine, methionine, phenylalanine, proline, lysine, arginine, histidine, serine, threonine, asparagine, tryptophan, tyrosine and glutamine;
25 conventional pharmaceutical disintegrants and combinations or mixtures thereof. Examples of such additives are sodium carbonate, glycine, arginine and croscarmellose sodium.

In addition to ibuprofen, multiple active ingredients are contemplated and may be present in the present dosage form. Combinations of ibuprofen with actives
30 such as caffeine, pseudophedrine, aspirin, phenylephrine and/or sympathomimetics, analgesics, such as hydrocodone, and antihistamines are within the scope of the invention.

Favorable *in vitro* characteristics that lead to an acceptable *in vivo* efficacy are contemplated as 20% or greater release within 2.0 hour after oral administration or
35 contact with an aqueous environment, followed by more gradual release over several hours, leading to release of at least 70% release in 8 to 12 hours following administration or contact with an aqueous environment. The method of determining *in*

vitro release is using an agitated aqueous medium, such as stirring at 50 rpm in pH 7.2 KH_2PO_4 media; or surrogate methods using alternate pH media, such as 0.1N HCl or SGF pH 1.2 for an initial (30min-2hr period or using alternate hydrodynamic conditions such as 100 to 150rpm for a period of 1-2hrs).

The accepted range for minimal efficacy *in vivo* is from about 6.4 $\mu\text{g/ml}$ to about 10 $\mu\text{g/ml}$ mean ibuprofen blood concentration.

Examples

The formulations of the invention are illustrated by the following examples. The use of particular polymers, electrolytes, additives, fillers and compression aids are not intended to limit the scope of this invention but are exemplary only.

The solid dosage comprising a modified release formulation of the present invention was prepared and tested for both *in vitro* release and *in vivo* blood levels as described in Examples 1-20 below. In the *in vivo* testing, the dissolution rates of the subject dosage forms were compared against two commercially available tablets, one being an immediate release formulation of 200 mg of ibuprofen and the other being an immediate release 600 mg ibuprofen formulation. The solid dosage forms comprising the modified release formulation of the present invention demonstrated an initial burst similar to an immediate release tablet and a slower, more controlled release of ibuprofen over a eight hour period, as best seen in Fig. 19.

Unless otherwise noted, all *in vitro* release performance was evaluated in a type II dissolution apparatus in 900mL KH_2PO_4 buffer, pH 7.2, at 50rpm paddle speed.

Example 1

In one embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K15M and HPMC K100LV), glycine and sodium carbonate, in which HPMC K15M was present at a concentration of 18% by weight of ibuprofen, HPMC K100LV was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, glycine was present at a concentration of 2.5% by weight of ibuprofen, and sodium carbonate was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen within a monolithic compressed tablet. The specific formulations are as follows:

Ex. 1a	mg
Ibuprofen 90 grade	600
HPMC K15M	110
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100

Ex. 1b	mg
Ibuprofen 90 grade	600
HPMC K15M	125
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100

- 6 -

Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150
Glycine	15
Silica, Syloid 244	20
Mg Stearate	10
Total: A	1105

Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150
Glycine	15
Silica, Syloid 244	20
Mg Stearate	10
Total:	1120

II

Ingredients were passed through a 30-mesh screen and blended with the remaining formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional compression techniques.

As shown in Fig. 1, the results of this Example demonstrate that the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material, leading to in excess of 90% release in approximately 12 hours. This formulation thus overcomes one of the principle problems with many ibuprofen formulations which exhibit substantially less than complete release over an extended period of time.

Example 2

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K100M and HPMC K100LV), sodium carbonate, flow agents and tableting aids, in which HPMC K100M was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, HPMC K100LV was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen and sodium carbonate was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen within a compressed monolithic tablet. The specific formula is as follows:

Ex. 2	mg
Ibuprofen	600
HPMC K100M	100
HPMC K100LV	100
Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150
MCC PH102	150
Silica, Syloid 244	20
Mg Stearate	10
Total:	1130

The formulation components were mixed in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies. In this Example a combination of a medium to high viscosity HPMC and a low viscosity HPMC was used.

As shown in Fig. 2, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The burst effect provides release of 20% of ibuprofen within 2 hours, and the release of approximately 90% of the available ibuprofen over a period of 12 to 14 hours.

Example 3

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K15M and HPMC K100LV), sodium carbonate, flow agents and tableting aids, in which HPMC K100M was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, HPMC K100LV was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen and sodium carbonate was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen within a compressed monolithic tablet.

Ex. 3	mg
Ibuprofen	600
HPMC K15M	100
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150
Glycine	15
Silica, Syloid 244	20
Mg Stearate	10
Total:	1095

The formulation components were mixed in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional compression technology. In this Example a combination of a medium to high viscosity HPMC and a low viscosity HPMC was used.

As shown in Fig. 3, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a burst effect providing release of 20% of ibuprofen within 2 hours, followed by the sustained release of the remaining material evidencing release of 100% of the ibuprofen present in about 11 hours and greater than 90% in approximately 8 hours.

Example 4

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K100M and HPMC K100LV), sodium carbonate, flow agents and tableting aids, in which HPMC K100M was present at a concentration of

- 8 -

17% by weight of ibuprofen, HPMC K100LV was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, and sodium carbonate was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen within a compressed monolithic tablet.

Ex. 4	mg
Ibuprofen	600
HPMC K100M	100
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150
Silica, Syloid 244	20
Mg Stearate	10
Total:	1080

5

The formulation components were mixed in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies. In this Example a combination of a medium to high viscosity HPMC and a low viscosity HPMC was used.

As shown in Fig. 4, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. 20% of ibuprofen was released within 2 hours, followed by gradual sustained release, resulting in approximately 95% release after 12 hours.

Example 5

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K100M), polyethylene oxide (PEO WSRN 301), sodium carbonate, glycine, flow agents and tableting aids, in which HPMC was present at a concentration of 33% by weight of ibuprofen, glycine was present at a concentration of 8.25% by weight of ibuprofen and sodium carbonate was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen within a compressed monolithic tablet.

Ex. 5	mg
Ibuprofen	600
PEO 301	50
HPMC K100M	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150
Glycine	20
Silica, Syloid 244	20

Mg Stearate	10
Total:	1050

The formulation components were mixed in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional compression technology.

As shown in Fig. 5, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. For this formulation 20% of ibuprofen was released within 2 hours, but incomplete release was evidenced after 12 hours.

Example 6

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K15M), potassium carbonate, flow agents and tableting aids, in which HPMC was present at a concentration of 33% by weight of ibuprofen, and potassium carbonate was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen within a compressed monolithic tablet.

Ex. 6	mg
Ibuprofen 90 grade	600
MCC PH 105	210
HPMC K15M Prem	190
MCC PH 200	100
K ₂ CO ₃ anhydrous	100
	1200

The formulation components were mixed in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional compression technology.

As shown in Fig. 6, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. 20% of ibuprofen was released in under 2 hours, and release was thereafter sustained over a period of 15 hours. However, incomplete release was exhibited by the dosage form.

Example 7

In this embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K15M), sodium carbonate, microcrystalline cellulose (MCC PH105 and MCC PH200), in which HPMC was present at a concentration of 33% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen, MCC PH105 was present at a concentration of 33%, and MCC PH200 was present at a concentration of 17% within a compressed monolithic tablet.

Ex. 7	Mg
Ibuprofen 90 grade	600
HPMC K15M Prem	190
MCC PH 105	210
MCC PH 200	100
Na ₂ CO ₃ anhydrous	100
	1200

All Ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen and the MCC 105 were blended in a V-blender. The resulting homogenous pre-blend was granulated with water, dried and subsequently blended with the remaining formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional compression technology.

As shown in Fig. 7, this Example demonstrates an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The burst effect releases 20% of ibuprofen in under 2 hour, followed by relatively constant release over the next 10 -12 hours and resulting in approximately 90% release after 12 hours.

Example 8

In the embodiment of Example 1, the tablet resulting from the formulation was split into two equal parts, and both sections were placed into a dissolution vessel.

Ex. 8	mg
Ibuprofen 90 grade	600
HPMC K15M	110
HPMC K100LV	100
MCC PH102	100
Na ₂ CO ₃ , anhydrous	150
Glycine	15
Silica, Syloid 244	20
Mg Stearate	10
Total:	1105

As shown in Fig. 8, the results of this Example demonstrates an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material, even when split into sections after tableting. In each case 20% of

ibuprofen was released in less than one hour and substantially all the ibuprofen had been released at about 12 hours.

Example 9

In one embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K15M), sodium carbonate, microcrystalline cellulose (MCC PH 302), in which HPMC was present at a concentration of 33% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at a concentration of 18% by weight of ibuprofen, and MCC PH 302 was present at a concentration of 33% within a compressed monolithic tablet.

Ex. 9	mg
Ibuprofen 90 grade	300
HPMC K15M Prem	100
MCC PH 302	100
Na ₂ CO ₃ anhydrous	50
Glycine	7.5
Silica	5.5
Total:	563

All ingredients were passed through a 30-mesh screen and blended in a V-blender. The resulting homogenous pre-blend was granulated with water, dried and subsequently blended with the remaining formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in Fig. 9, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. 20% of ibuprofen was released within 2 hours, about 90% release was obtained in about 9 hours followed by 100% release in under 16 hours.

Example 10

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M), flow agents and tableting aids, in which HPMC K4M was present at a concentration of 32% by weight of ibuprofen, and arginine was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen within a compressed monolithic tablet.

Ex. 10	mg
Ibuprofen 90 grade	600
Silica	5.5
MCC PH 105	210

HPMC K4M Prem	190
Arginine	100
Silica	5.5
Total:	1111

The formulation components were mixed in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in Fig. 10, the results of this Example demonstrate an *in vitro* release profile comprising a slight burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. While the burst effect in this formulation produces somewhat delayed achievement of the percentage released, this formulation demonstrates in excess of 90% release over a period of 8 hours.

Example 11

In another embodiment, the formulation comprised Ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M), sodium carbonate, arginine, flow agents and tableting aids, in which HPMC K4M was present at a concentration of 32% by weight of Ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 17% by weight of the Ibuprofen, and arginine was present at a concentration of 17% by weight of Ibuprofen within a compressed monolithic tablet.

Ex. 11	mg
Ibuprofen 90 grade	600
Silica	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Na ₂ CO ₃ anhydrous	100
MCC PH 200	100
Arginine	100
Silica	5.5
Stearic Acid	12
Total:	1323

The formulation components are mixed in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in Fig. 11, the results of this Example demonstrate the *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the

6y

remaining material. The initial release is greater than 20% of ibuprofen in less than two hours, and approximately 90% release over a period of 14 hours.

Example 12

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M), microcrystalline cellulose (MCC 105), sodium carbonate, flow agents and various tableting aids, in which HPMC K4M was present at a concentration of 32% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 17% by weight of the ibuprofen, and tableting aid, either Lactopress (12a), dicalcium phosphate (12b), or pregelatinized starch (12c), was present at a concentration of 17% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet.

15

Ex. 12a	mg	Ex. 12b	mg
Ibuprofen 90 grade	600	Ibuprofen 90 grade	600
Silica	5.5	Silica	5.5
MCC PH 105	210	MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190	HPMC K4M Prem	190
Na ₂ CO ₃ anhydrous	100	Na ₂ CO ₃ anhydrous	100
Lactopress	100	Dicalcium phosphate	100
Silica	5.5	Silica	5.5
Stearic acid	12	Stearic acid	12
Total:	1223	Total:	1223

Ex. 12c	mg
Ibuprofen 90 grade	600
Silica	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Na ₂ CO ₃ anhydrous	100
Starch 1500	100
Silica	5.5
Stearic acid	12
Total:	1223

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen and the MCC 105 were blended in a V-blender. The resulting homogenous pre-blend was granulated with water, dried and subsequently blended with the remaining formulation

components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in Fig. 12, the results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material, with little or no alteration in release profile when the tableting aid selection is varied. The *in vitro* profile shows greater than 20 % release before 2.0 hours with a constant rate release and at least 70% release by 14 hours.

Example 13

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M), microcrystalline cellulose (MCC 105), sodium carbonate, flow agents and various tableting aids, in which HPMC K4M was present at a concentration of 32% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at a concentration of 17% by weight of the ibuprofen, and croscarmellose sodium was present at a concentration of 3% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet.

Ex. 13	mg
Ibuprofen 90 grade	600
Silica	5.5
MCC PH 105	210
HPMC K4M Prem	190
Na ₂ CO ₃ anhydrous	100
MCC PH 200	100
Croscarmellose sodium	18
Silica	5.5
Stearic acid ~ 1%	12
Total:	1241

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen, silica and the MCC 105 were blended in a V-blender. The resulting homogenous pre-blend was granulated with water, dried and subsequently blended with the remaining formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in Fig. 13, the results of this Example demonstrates an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The *in vitro* profile shows greater than 20% release before 2.0

hours followed by a relatively constant rate release and at least 80% release by 14 hours.

Example 14

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M), microcrystalline cellulose (MCC 105), glycine, sodium carbonate, flow agents and various tableting aids, in which HPMC K4M was present at a concentration of 32% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 17% by weight of the ibuprofen, glycine was present at a concentration of 8% by weight of ibuprofen and croscarmellose sodium was present at a concentration of 6% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet.

Ex. 14	mg
Ibuprofen 90 grade	600
MCC PH 105	200
Silica	5.5
HPMC K4M Prem	190
MCC PH 200	100
Glycine	50
Croscarmellose sodium	35
Silica	5.5
Stearic acid ~ 1%	12
Total:	1198

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen, silica and the MCC 105 were blended in a V-blender. The resulting homogenous pre-blend was granulated with water, dried and subsequently blended with the remaining formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in Fig. 14, the results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The *in vitro* profile shows greater than 20% release before 2.0 hours with a constant rate release and at least 70% release by 14 hours.

Example 15

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, polyethylene oxide (PEO 301), PEO 60K, glycine, sodium carbonate, flow agents and various tableting aids, in which PEO was present at a concentration of 32% by weight of

- 16 -

ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 25% by weight of the ibuprofen, and glycine was present at a concentration of 37% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet.

Ex. 15	mg
Ibuprofen	400
PEO 301	50
PEO 60K	75
Na ₂ CO ₃	100
Glycine	150
Maltodextrin M-580	100
Stearic acid	10
Silica	10
Total:	895

5 All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen was blended with the formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in Fig. 15, the results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The *in vitro* profile shows greater than 10 20% release before 2.0 hours with a constant rate release and at least 80% release by 8 hours.

Example 16

15 In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, polyethylene oxide (PEO 301), PEO 60K, glycine, sodium carbonate, flow agents and various tableting aids, in which PEO was present at a concentration of 32% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 25% by weight of the ibuprofen, and glycine was present at a concentration of 37% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet.

Ex. 16	mg
Ibuprofen	400
PEO 301	50
PEO 60K	50
Na ₂ CO ₃	100
Glycine	100
Maltodextrin M-580	100

Stearic acid	10
Silica	10
Total:	820

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen was blended with the formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in **Fig. 16**, the results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The *in vitro* profile shows greater than 20 % release before 2.0 hours with a constant rate release and at least 90% release by 8 hours.

Example 17

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, polyethylene oxide (PEO 301), glycine, sodium carbonate, flow agents and various tableting aids, in which PEO was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 25% by weight of the ibuprofen, and glycine was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet.

Ex. 17	mg
Ibuprofen	400
PEO 301	100
Na2CO3	100
Glycine	100
Stearic acid	10
Total:	710

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen was blended with the formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in **Fig. 17**, the results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The *in vitro* profile shows greater than 20 % release before 2.0 hours with a constant rate release and at least 80% release by 8 hours.

Example 18

In another embodiment, the formulation comprised ibuprofen, polyethylene oxide (PEO 301), glycine, sodium carbonate, croscarmellose sodium, flow agents and various tableting aids, in which PEO was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen, sodium carbonate was present at concentration of 25% by weight of the ibuprofen, and glycine was present at a concentration of 25% by weight of ibuprofen within a monolithic tablet.

Ex. 18	mg
Ibuprofen	400
PEO 301	100
Na2CO3	100
Glycine	100
Croscarmellose Sodium	50
DCP	150
Stearic acid	10
Total:	910

All ingredients were passed through a 30-mesh screen. The ibuprofen was blended with the formulation components in a V-blender. The resulting powder was compressed into tablets using conventional technologies.

As shown in Fig. 17, the results of this Example demonstrate the invention is capable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. The *in vitro* profile shows greater than 20% release before 2.0 hours with a constant rate release and at least 90% release by 8 hours.

Comparative *in vitro* data

BRUFEN RETARD is a commercially available in Europe as a sustained release formulation of ibuprofen. BRUFEN RETARD tablets are specially formulated to allow the gradual release of active substance giving stable levels and a prolonged duration of effect over the dosage interval. BRUFEN RETARD is a film coated tablet with 800mg of ibuprofen. BRUFEN RETARD is indicated for its analgesic and anti-inflammatory effect in the treatment of rheumatoid arthritis (including juvenile rheumatoid arthritis or Still's disease), ankylosing spondylitis, and osteo-arthritis. BRUFEN RETARD is indicated in the treatment of non-articular rheumatism including

fibrositis. BRUFEN RETARD is indicated in periarticular conditions such as frozen shoulder (capsulitis), bursitis, tendinitis, tenosynovitis and low-back pain. BRUFEN RETARD can also be used in soft-tissue injuries such as sprains and strains. BRUFEN RETARD is also indicated for its analgesic effect in the relief of mild to moderate pain such as

dysmenorrhoea, dental, post-episiotomy pain and post-partum pain.

Example 19 (Figure 18)

BRUFEN RETARD tablet *in vitro* release performance was evaluated in a type II dissolution apparatus in 900mL KH₂PO₄ buffer, pH 7.2, at 50rpm paddle speed.

As shown in Fig. 18, the results of this Example demonstrate the *in vitro* data results of BRUFEN RETARD. The figure shows that BRUFEN RETARD is incapable of an *in vitro* release profile comprising a burst effect, followed by the sustained release of the remaining material. BRUFEN RETARD fails to deliver to release at least 20% of ibuprofen by 2.0 hours with a constant rate of release with at least 70% release at 14 hours.

Example 20 - In Vivo Trial

In the *in vivo* testing, serum concentrations of subjects taking tablets comprising the modified release formulation of the present invention were compared with serum concentrations of subjects taking immediate release ibuprofen tablets (Motrin® IB 200 mg and Motrin® 600 mg). Tablets comprising the modified release formulation of the present invention demonstrated a burst effect followed by sustained release and therapeutic concentration at extended time periods that the other two immediate release formulations did not. The minimum mean serum plasma ibuprofen concentration in the blood of the subject was between 8 and 10µg/ml for Motrin® IB..

The *in vivo* behavior of modified release solid dosages of 1a and 1b from Example 1 were compared to the *in vivo* behavior of an immediate release formulation (MOTRIN®). The open-label study involved 10 healthy male volunteers over the age of 18. Following an overnight fast of at least ten hours, each subject received either one 600 mg dose of one of the two above described modified release tablets or 200 mg every four hours for 3 doses of the immediate release formulation of MOTRIN® IB or one 600 mg tablet of MOTRIN®. 88 blood samples were taken prior to dosing and at specific intervals up to 12 hours after dosing.

The blood samples were kept in ice bath prior to centrifugation and were centrifuge as soon as possible under refrigerated condition at 35000 rpm for seven minutes. The collected plasma from each blood collection tube was aliquotted into pre-cooled labeled polypropylene tubes. The samples were kept in an ice bath, then stored frozen at minus 25 °C ±10 °C until assayed.

The plasma samples were analyzed by a fully validated HPLC method. The analytes were separated by reverse phase chromatography. Evaluation of the assay was carried out by the construction of an eight point calibration curve (excluding zero concentration) covering the range of 0.400 µg/ml to 51.200 µg/ml (in human plasma) for ibuprofen. The slope and Intercept of the calibration curves were determined through weighted linear regression analysis (1/conc.²). The results are depicted in FIGURE 19.

Table 1. Summary of 90% CI

Formulation	Reference: D (1 x 600 mg)			Reference: E (3 x 200 mg)		
	C _{max}	AUC _{0-12h}	AUC _{0-∞}	C _{max}	AUC _{0-12h}	AUC _{0-∞}
B (1a)	42.4-53.8	96.2-115	97.0-116	67.0-85.0	86.9-104	86.3-103
C (1b)	44.7-57.0	96.9-116	98.7-119	70.7-90.3	87.5-105	87.7-106
D	-	-	-	140-179	82.3-99.2	80.9-97.7
E	55.9-71.5	101-122	102-124	-	-	-

D is a 3 x 200mg MOTRIN® IB

E is a 1 x 600mg MOTRIN®

Treatments (B & C) versus Treatment E

The systematic exposure to ibuprofen after the administration of the one 600 mg ibuprofen tablet 1a or 1b (Treatments B & C) was similar to that obtained when compared to the administration of one MOTRIN® 600mg tablet. The peak exposure to ibuprofen from one 600 mg ibuprofen tablet 1a or 1b (Treatments A-C) was significantly lower than that from the MOTRIN® 600mg tablet. The absorption time was modified comparing one 600 mg ibuprofen tablet 1a or 1b (Treatments B & C) with median T_{max} value of 5.0h to a 1.5h T_{max} of one MOTRIN® 600mg tablet.

Treatments (B & C) versus Treatment D

The systematic exposure to ibuprofen after the administration of the one 600 mg ibuprofen tablet 1a or 1b (Treatments B & C) was similar to that obtained when compared to the administration of three MOTRIN® IB 200mg tablets. The peak exposure to ibuprofen from one 600 mg ibuprofen tablet 1a or 1b (Treatments B & C) was significantly lower than that from three MOTRIN® IB 200mg tablets. The absorption time was modified comparing one 600 mg ibuprofen tablet 1a or 1b (Treatments B & C) with median T_{max} value of 5.0h to a 1.0h T_{max} of three MOTRIN® IB 200mg tablet.

- 21 -

Figure 19 depicts the results discussed above. Treatment D shows an initial burst that falls to a valley at four hours and the second tablet is administered. This valley again happens at the eighth hour. This valley constitutes the minimum plasma concentration for ibuprofen to be considered therapeutic. A mean ibuprofen plasma concentration of about 6.4-10 $\mu\text{g/ml}$ is considered the concentration of ibuprofen needed in the blood to be considered clinically effective. Treatment E shows an extreme initial burst of ibuprofen followed by a steady decline that falls below therapeutic threshold at about 6 hours.

Treatments B and C have an initial burst of ibuprofen that reaches the level of 6.4 $\mu\text{g/ml}$ at about 0.5 to 1 hour and maintains the level until about hour 12. The present invention provides for a single dosage of ibuprofen that provides an initial burst similar to an immediate release formulation of ibuprofen and then provides a mean ibuprofen plasma concentration of above 6.4 $\mu\text{g/ml}$ for about 12 hours.

What Is Claimed:

1 1. A solid dosage form for modified oral administration of ibuprofen comprising:
2 a hydrophilic polymer;

3 300 to 800 mg of ibuprofen in the solid dosage form uniformly dispersed in said
4 polymer;

5 a dissolution additive dispersed in said hydrophilic polymer in an amount in the
6 range of 10% to 35% by weight of the ibuprofen, said dissolution additive comprising an
7 alkali metal salt, an amino acid having a neutral to alkaline side chain, croscarmellose or
8 a salt thereof, or a combination of any two of such dissolution additives; and

9 an inert formulation additive dispersed in said hydrophilic polymer in an amount
10 in the range of 15% to 75% by weight of the ibuprofen, said formulation additive
11 comprising microcrystalline cellulose, silica, magnesium stearate, stearic acid, lactose,
12 pre-gelatinized starch, dicalcium phosphate or a combination of any of them,

13 wherein at least 20% of the ibuprofen is released within 2 hours following oral
14 administration or exposure to an agitated aqueous medium of a single dosage unit, then
15 thereafter releases ibuprofen at a relatively constant rate over a period of at least 8
16 hours, and wherein at least 70% of the ibuprofen is released over a period of not more
17 than 14 hours following such administration or exposure.

1 2. The solid dosage form of claim 1, wherein ibuprofen is present in each dosage
2 form in an amount of about 300 mg, 400 mg or 600 mg.

1 3. The solid dosage form of claim 1, wherein said polymer comprises
2 polyethylene oxide, hydroxypropyl methylcellulose or a combination thereof.

1 4. The solid dosage form of claim 1, wherein said polymer comprises
2 hydroxypropyl methylcellulose with a viscosity of at least 100 cps.

1 5. The solid dosage form of claim 4, wherein said hydrophilic polymer comprises
2 a first hydroxypropyl methylcellulose having a viscosity of greater than 100 cps and a
3 second HPMC having a viscosity of about 100 cps, each at a concentration of 17% to
4 42% by weight of ibuprofen.

1 6. The solid dosage form of claim 1, wherein said dissolution additive is sodium
2 carbonate, glycine, arginine, croscarmellose sodium or a combination thereof.

1 7. The solid dosage form of claim 1, where said inert formulation additive
2 comprises microcrystalline cellulose present at a concentration at 17% to about 33% by
3 weight of the ibuprofen.

1 8. The solid dosage form of claim 7, wherein said inert formulation additive
2 comprises a first microcrystalline cellulose having particle size of about 20 μm and a
3 second MCC having a particles size of about 180 μm , each of which is present at a
4 concentration at 17% to about 33% by weight of the ibuprofen.

- 23 -

1 9. The solid dosage form of claim 1, wherein said solid dosage form
2 demonstrates a mean serum ibuprofen concentration in a subject greater than or equal
3 to 6.4 µg/ml within two hours of administration, and wherein said solid dosage form also
4 demonstrates a mean serum ibuprofen concentration in a subject greater than or equal
5 to 6.4 µg/ml for at least 8 hours after administration.

1 10. A modified release tablet, comprising:
2 ibuprofen in an amount in the range of 300 mg to 800 mg per tablet;
3 a hydrophilic polymer;
4 a dissolution additive at a concentration of from 10% to 35% by weight of the
5 ibuprofen comprising alkali metal salts, an amino acid possessing neutral-to-alkaline side
6 chain, croscarmellose or a salt thereof or a combination thereof; and

7 an inert formulation additive comprising microcrystalline cellulose, silicified
8 microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, lactose, pre-gelatinized starch or
9 mixtures thereof, said inert formulation additive being present in said dosage in an
10 amount of 15% to about 75% by weight of the ibuprofen,

11 wherein said tablet demonstrates a mean serum ibuprofen concentration in a
12 subject greater than or equal to 6.4 µg/ml within two hours of administration, and
13 wherein said tablet also demonstrates a mean serum ibuprofen concentration in a
14 subject greater than or equal to 6.4 µg/ml for at least 8 hours after administration.

1 11. The tablet of claim 10,
2 wherein the hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose at a
3 concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;

4 wherein ibuprofen is present in an amount of about 600 mg and dispersed
5 uniformly in said polymer;

6 wherein said dissolution additive is sodium carbonate uniformly dispersed in said
7 polymer; and

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

1 12. The tablet of claim 10,
2 wherein the hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose at a
3 concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;

4 wherein ibuprofen is present in an amount of about 600 mg and is dispersed
5 uniformly in said polymer;

6 wherein said dissolution additive is glycine uniformly dispersed in said polymer at
7 a concentration of 10% to 15% by weight of the ibuprofen.

1 13. The tablet of claim 10,

2 wherein the hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose at a
3 concentration of 17% to 42% by weight of ibuprofen;

4 wherein ibuprofen is present in an amount of about 600 mg and is dispersed
5 uniformly in said polymer;

6 wherein said dissolution additive is glycine uniformly dispersed in said polymer at
7 a concentration of 10% to 15% by weight of the ibuprofen;

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

1 14. The tablet of claim 10,

2 wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having
3 two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC
4 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to
5 42% by weight of ibuprofen;

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

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

1 15. The tablet of claim 10,

2 wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having
3 two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC
4 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to
5 42% by weight of ibuprofen;

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

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

1 16. The tablet of claim 10,

2 wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having
3 two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC
4 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to
5 42% by weight of ibuprofen;

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

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

- 25 -

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

1 17. The tablet of claim 10,

2 wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having
3 two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC
4 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to
5 42% by weight of ibuprofen;

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

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

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

1 18. The tablet of claim 10,

2 wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having
3 two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC
4 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to
5 42% by weight of ibuprofen;

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

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

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

1 19. The tablet of claim 10,

2 wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having
3 two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC
4 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to
5 42% by weight of ibuprofen;

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

7 wherein the dissolution additives are sodium carbonate uniformly dispersed in
8 said polymer at a concentration of 5% to 35% by weight of the ibuprofen, glycine
9 uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 5% to 35% by weight of the
10 ibuprofen, and croscarmellose sodium uniformly dispersed in said polymer at a
11 concentration of 1% to 15% by weight of the ibuprofen;

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

1 20. A method of maintaining a mean plasma ibuprofen concentration of at least
2 6.4 µg/ml over a time period of 2 to 8 hours in a patient, comprising:

3 administering a single dosage of the solid dosage form according to claim 1.

1 21. The method for providing immediate and extended release of ibuprofen to a
2 subject, comprising:

3 administering to a subject in a single dose of a modified release tablet
4 comprising,

5 ibuprofen in an amount in the range of 300 mg to 800 mg per tablet;

6 a hydrophilic polymer;

7 a dissolution additive at a concentration of from 10% to 35% by weight of the
8 ibuprofen comprising alkali metal salts, an amino acid possessing neutral-to-alkaline side
9 chain, croscarmellose or a salt thereof or a combination thereof; and

10 an inert formulation additive comprising microcrystalline cellulose, silicified
11 microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, lactose, pre-gelatinized starch or
12 mixtures thereof, said inert formulation additive being present in said dosage in an
13 amount of 15% to about 75% by weight of the ibuprofen,

14 wherein said tablet demonstrates a mean serum ibuprofen concentration in a
15 subject greater than or equal to 6.4 µg/ml within two hours of administration, and
16 wherein said tablet also demonstrates a mean serum ibuprofen concentration in a
17 subject greater than or equal to 6.4 µg/ml for at least 8 hours after administration.

1 22. The method according to claim 21,

2 wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having
3 two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC
4 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to
5 42% by weight of ibuprofen;

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

7 wherein the dissolution additives are sodium carbonate uniformly dispersed in
8 said polymer at a concentration of 5% to 35% by weight of the ibuprofen, glycine
9 uniformly dispersed in said polymer at a concentration of 5% to 35% by weight of the
10 ibuprofen, and croscarmellose sodium uniformly dispersed in said polymer at a
11 concentration of 1% to 15% by weight of the ibuprofen;

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

1 23. The method according to claim 21,

2 wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having
3 two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC

- 27 -

4 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to
5 42% by weight of ibuprofen;

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

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

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

1 24. The method according claim 21,

2 wherein said hydrophilic polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose having
3 two differing viscosities, selected from the group consisting of HPMC 100 cps, HPMC
4 4000 cps, HPMC 15000 cps, and HPMC 100000 cps, each at a concentration of 17% to
5 42% by weight of ibuprofen;

6 wherein 600mg ibuprofen is dispersed uniformly in said polymer; and

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

72

72

1/19

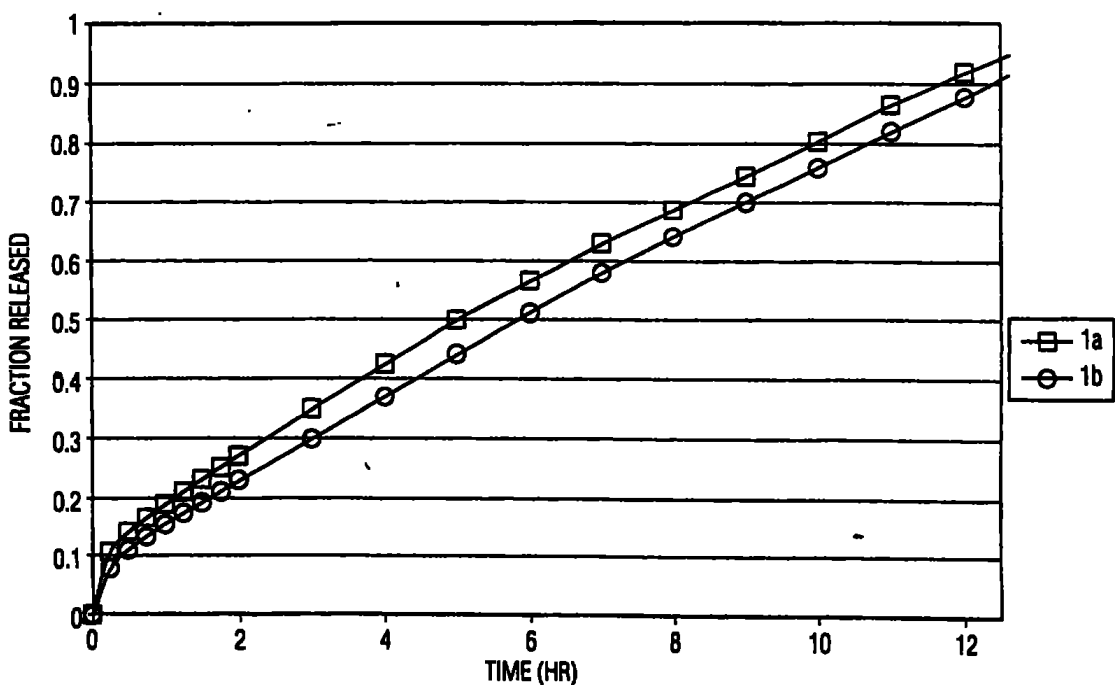


FIG. 1

75

2/19

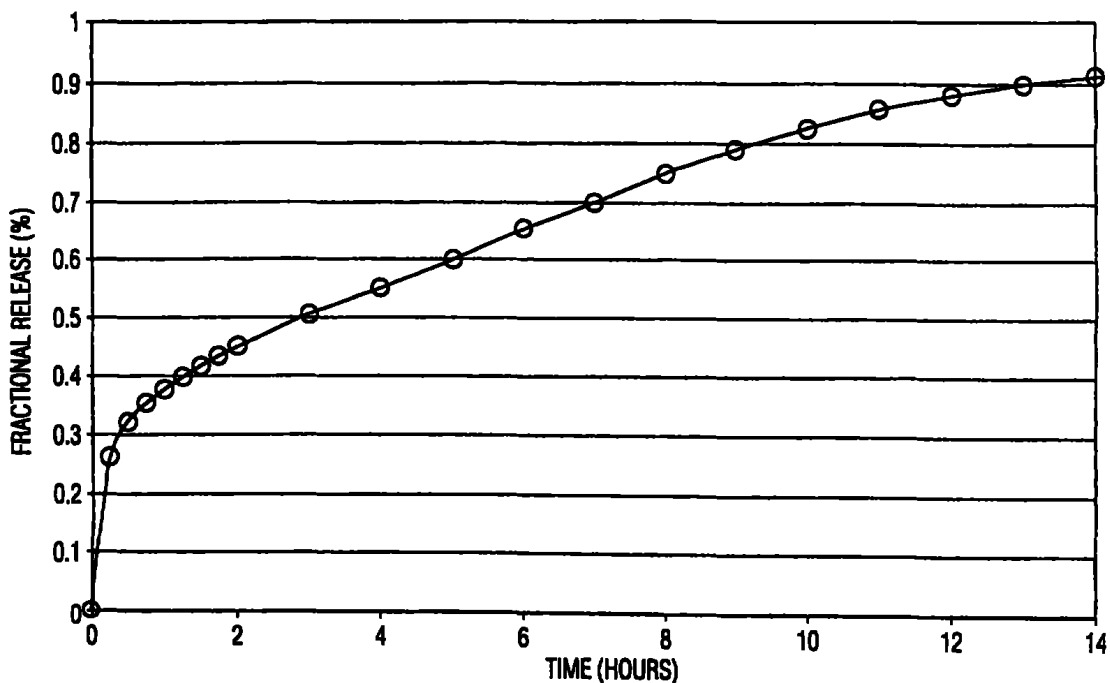


FIG. 2

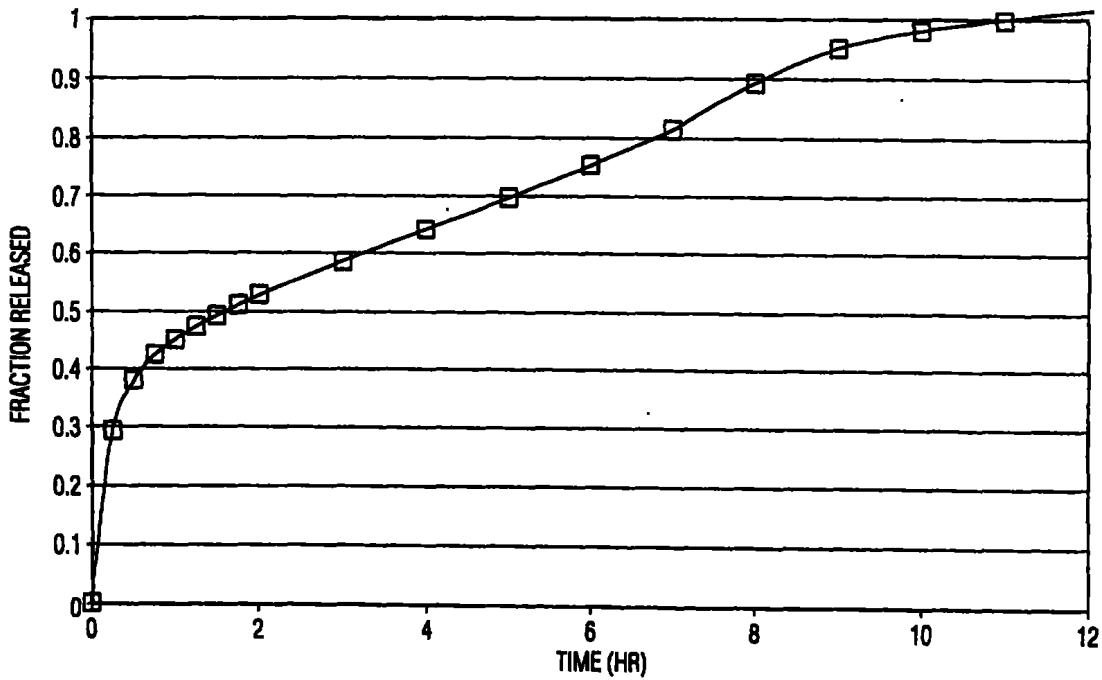


FIG. 3

74

3/19

38

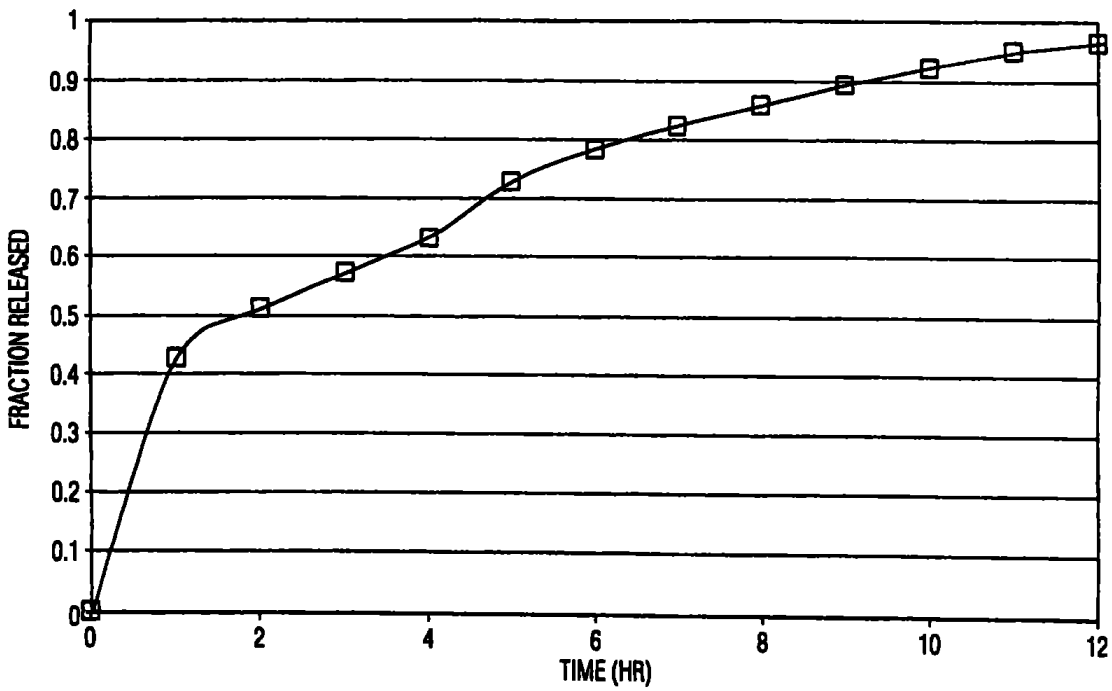


FIG. 4

4/19

75

AS

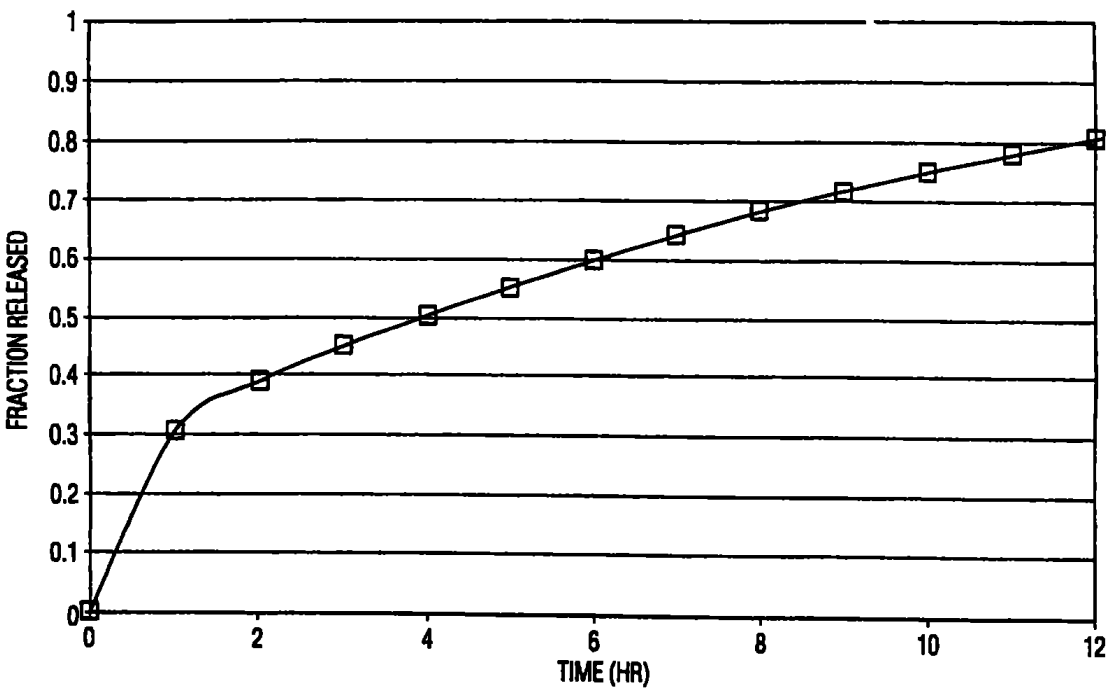


FIG. 5

5/19

76

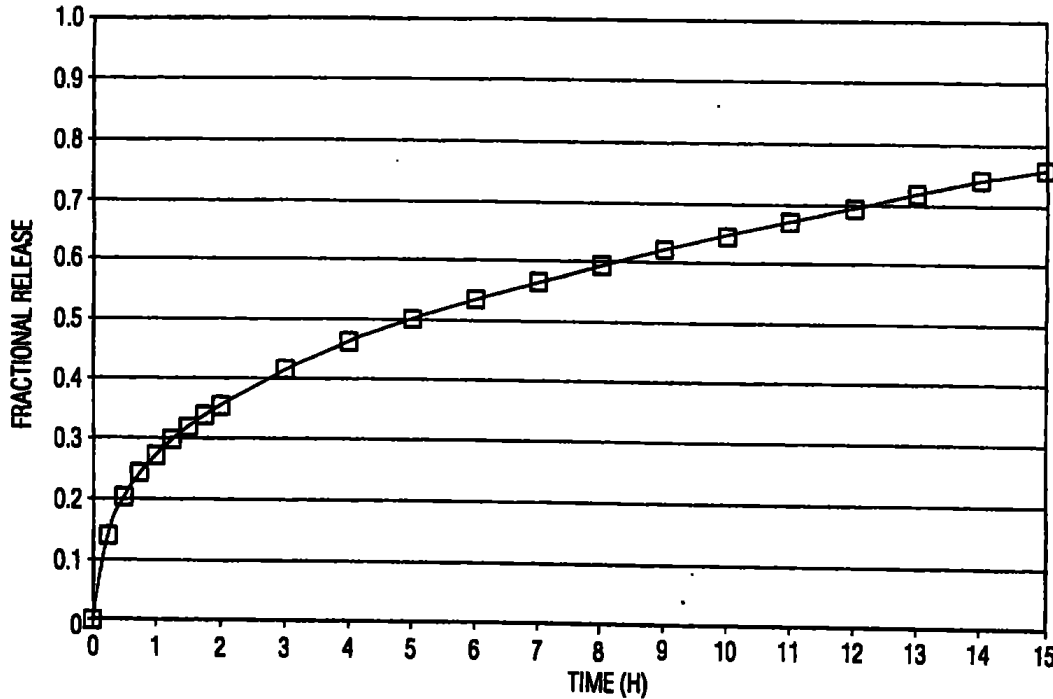


FIG. 6

6/19

77

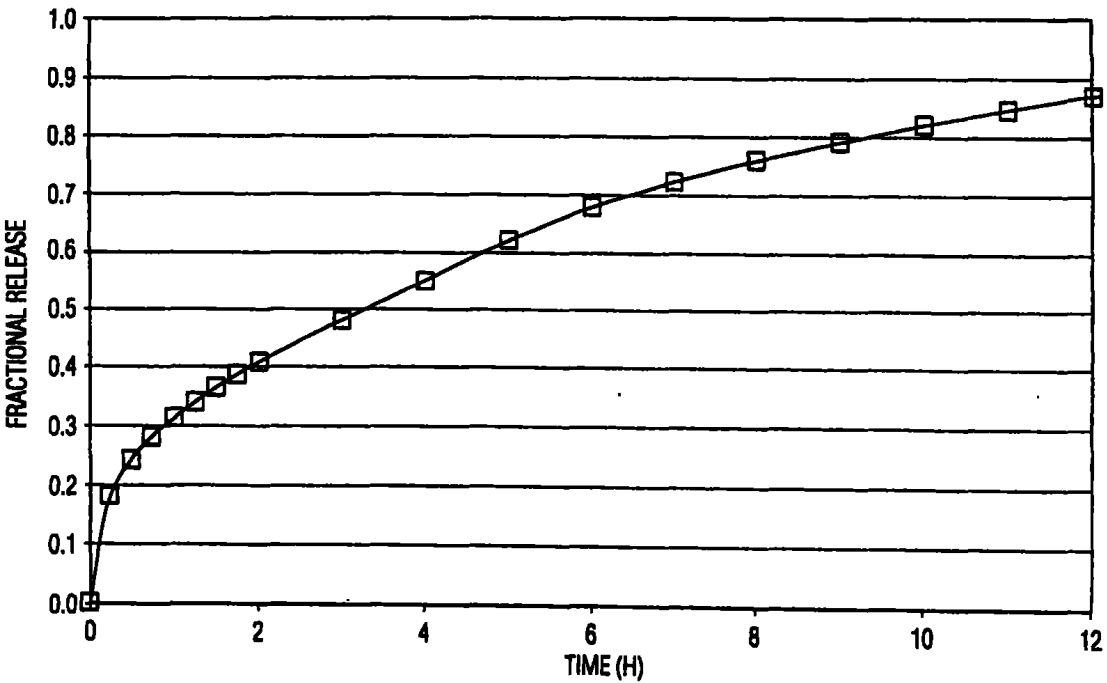


FIG. 7

7/19

76

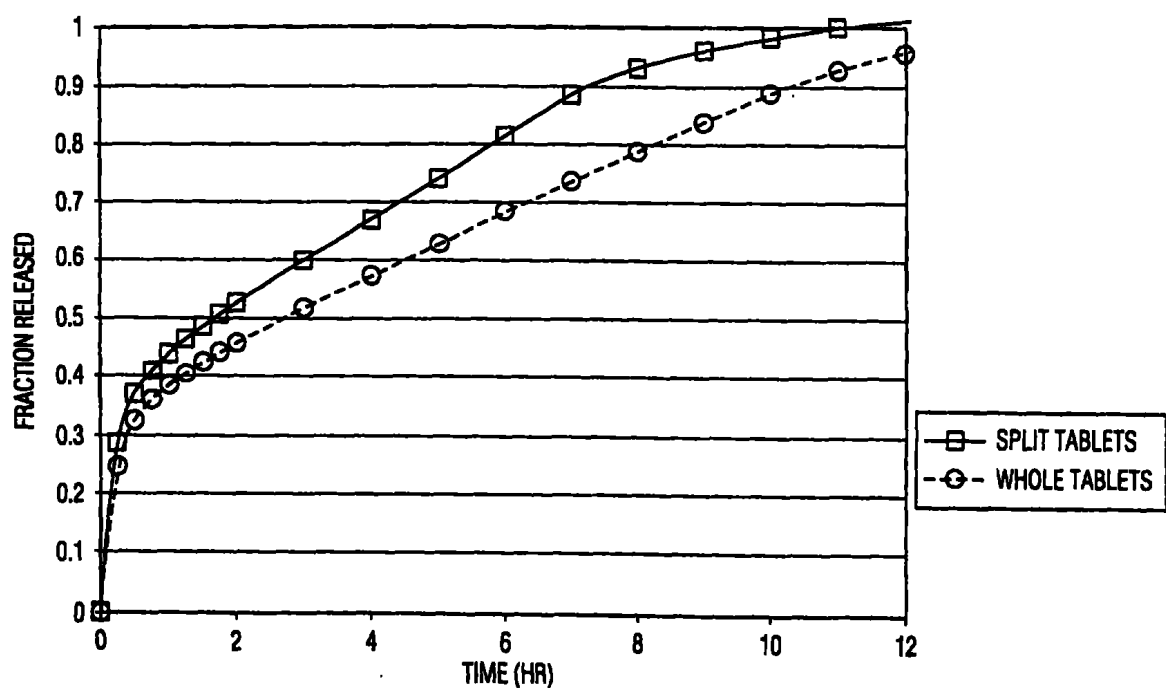


FIG. 8

8/19

79

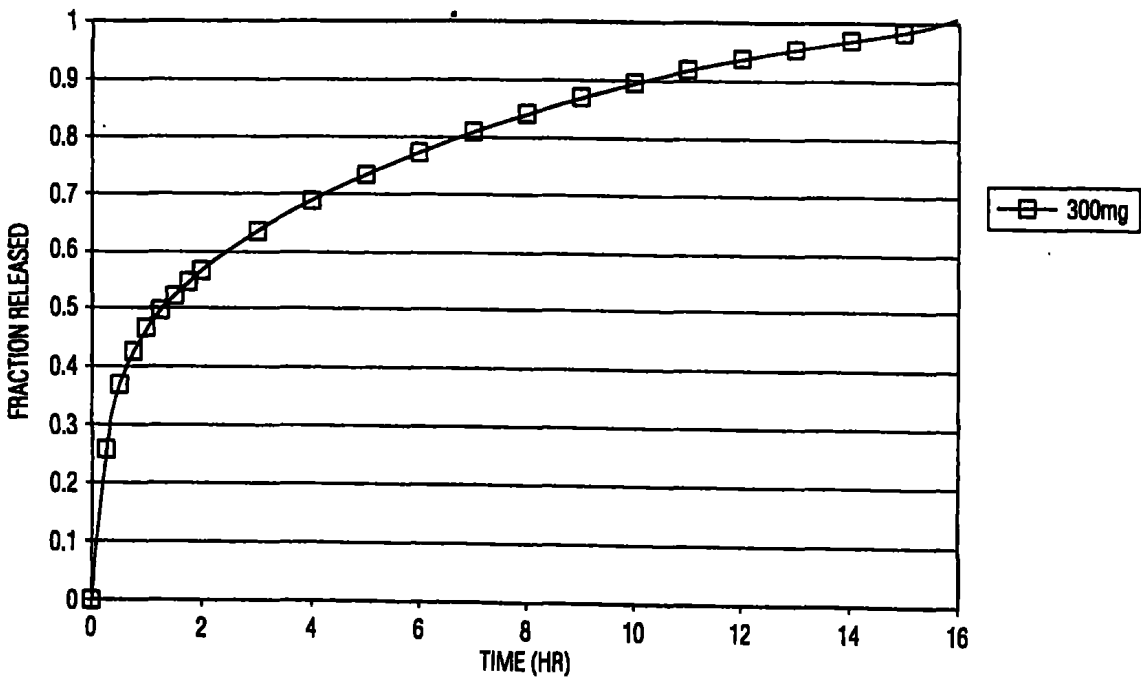


FIG. 9

9/19

11/19

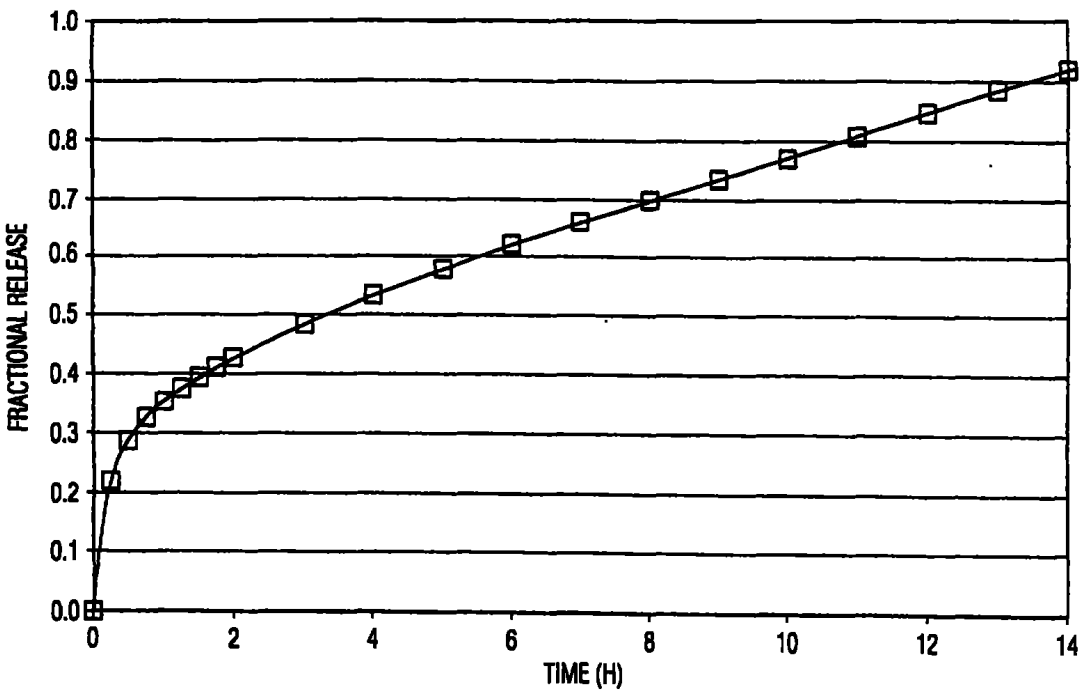


FIG. 11

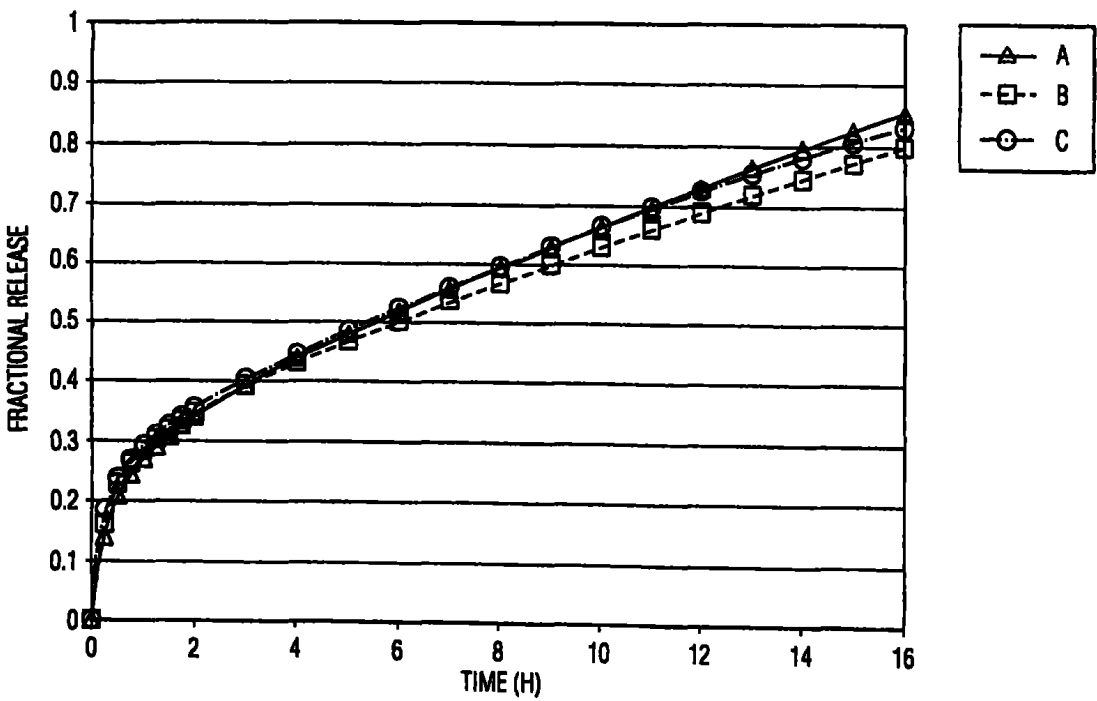


FIG. 12

12/19

13/19

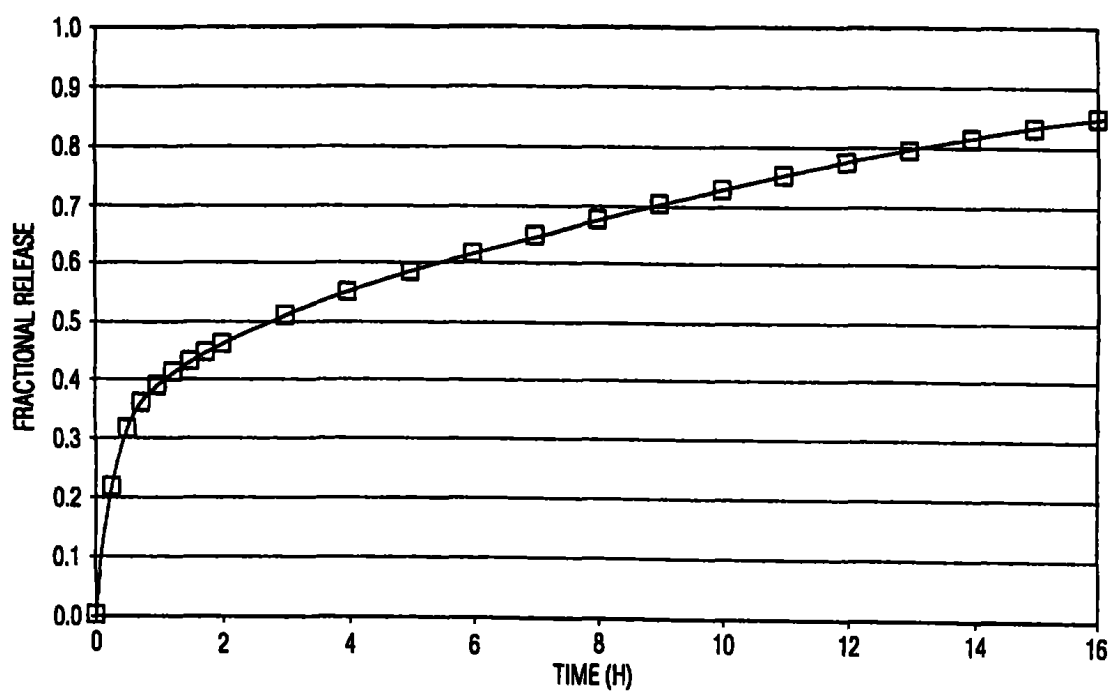


FIG. 13

14/19

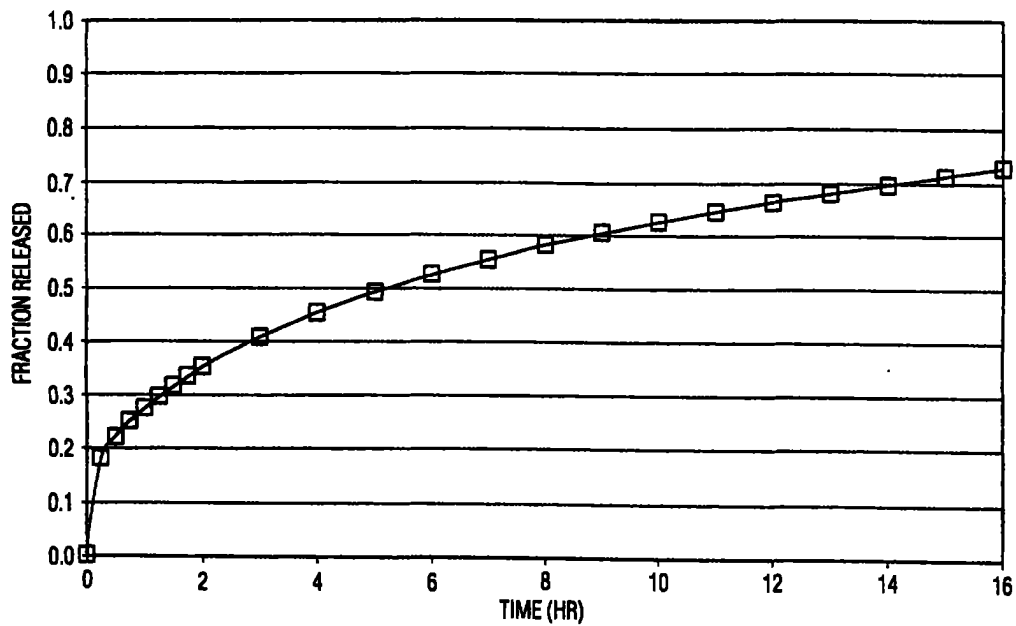


FIG. 14

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

BS

15/19

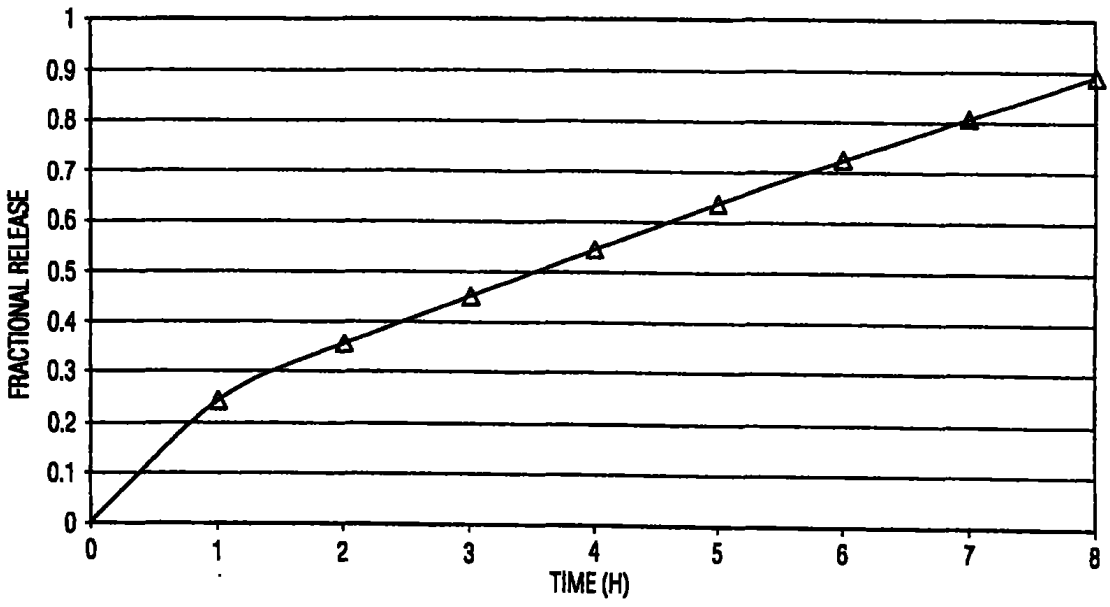


FIG. 15

16/19

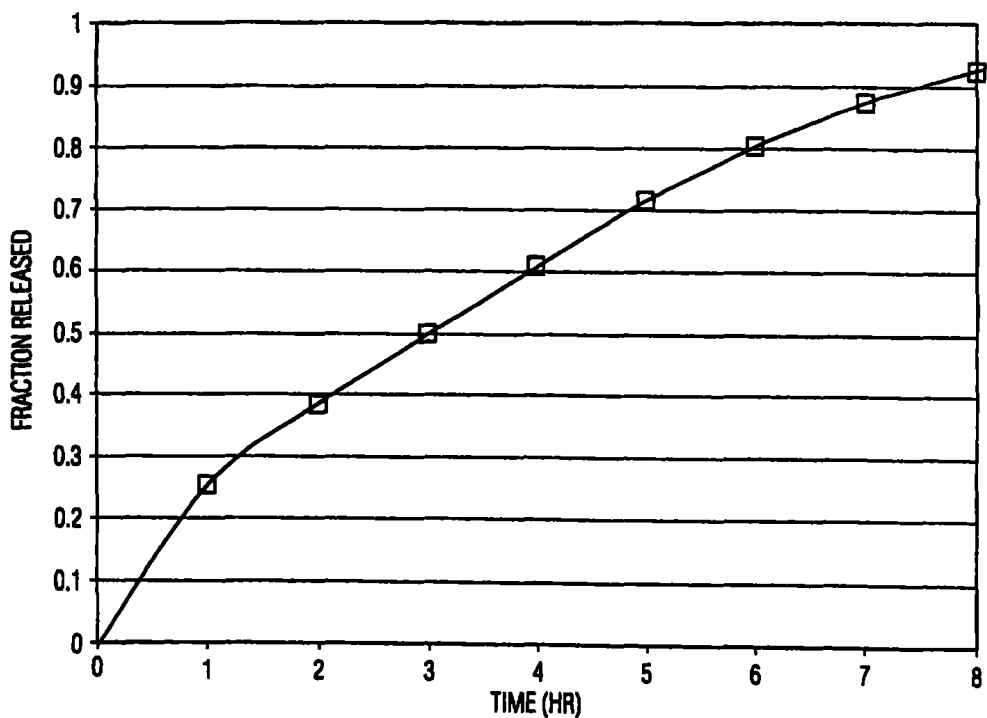


FIG. 16

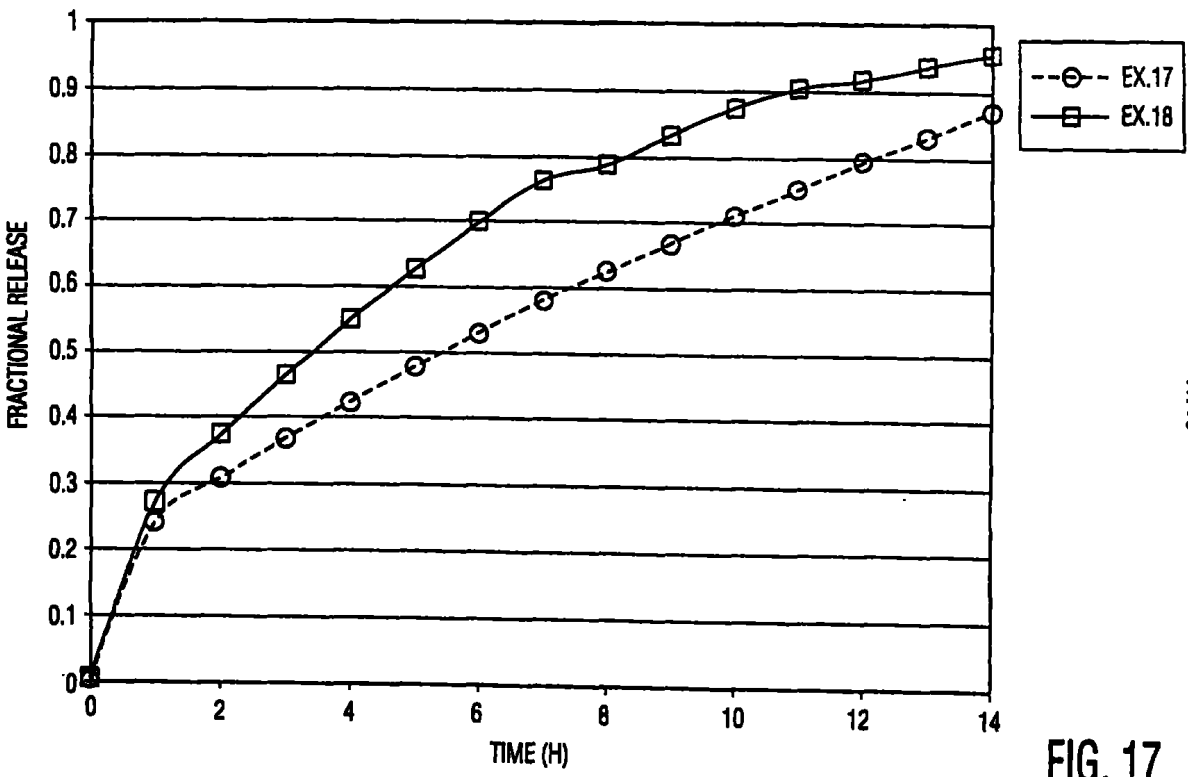


FIG. 17

17/19

28

18/19

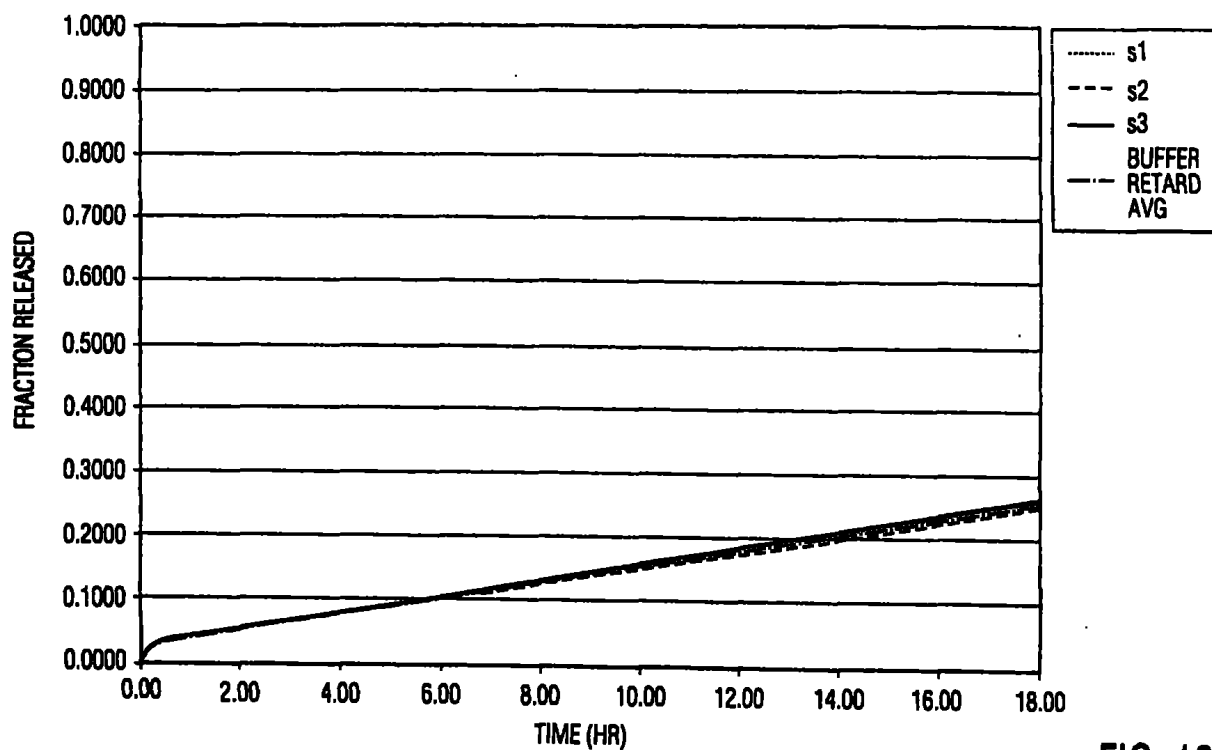


FIG. 18

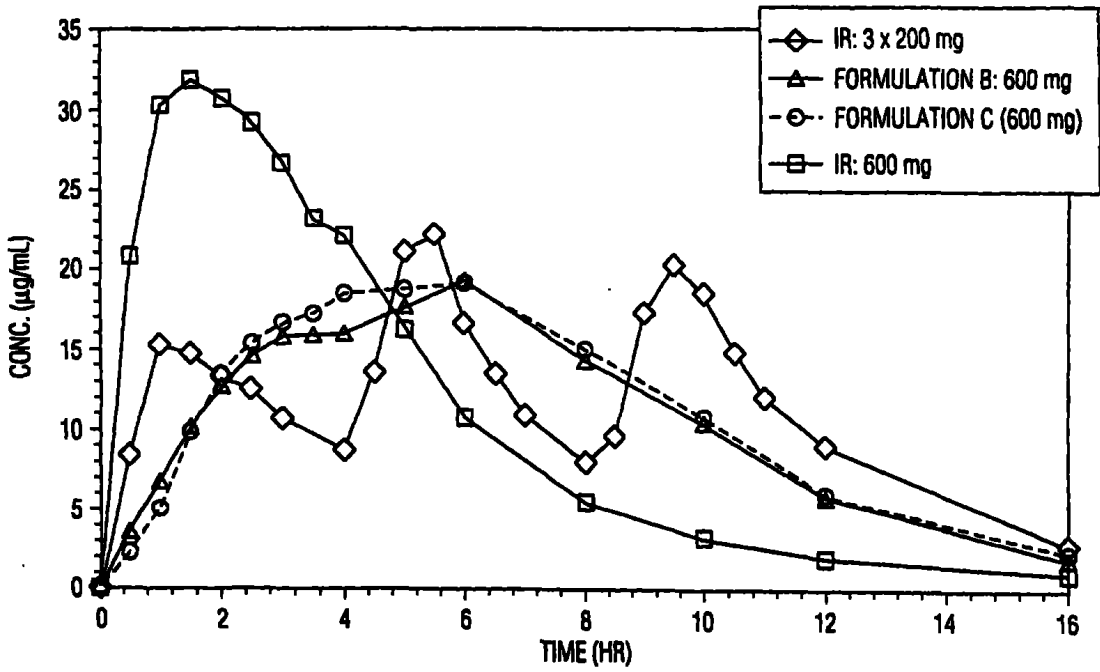


FIG. 19

19/19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/35630

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A61K 9/20(2006.01),9/22(2006.01),9/14(2006.01)

USPC: 424/464,465,468,489

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)

U.S. 424/464, 465, 468, 489

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 practicable, search terms used)

Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,548,083 B1 (WONG et al) 15 April 2003 (15.04.2003), see entire document.	I-24
A	US 5,100,675 A (CHO et al) 31 March 1992 (31.03.1992), see entire document.	I-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family 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 application or patent 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 citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 2006 (20.02.2006)

Date of mailing of the international search report

19 APR 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-8300

Authorized officer

Humera N. Sheikh

Telephone No. (571) 272-1600