



Industria y Comercio

SUPERINTEI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-297794- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 14:36:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPRIMIDO MASTICABLE DE IBUPROFENO

SOLICITANTE: SINO-AMERICAN TIANJIN SMITHKLINE AND FRENCH LAB., LTD

DIRECCIÓN: Cheng Lin Zhuang Industrial Zone, Dongli District, Tianjin 300163 (CN)

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 19 de diciembre de 2013

P2013/000211



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-297794- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 14:36:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMUL
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000211

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SINO-AMERICAN TIANJIN SMITHKLINE AND FRENCH LAB., LTD

Dirección: Cheng Lin Zhuang Industrial Zone, Dongli District, Tianjin 300163 (CN)

Nacionalidad o Domicilio: China

Lugar de Constitución: China

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPONENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03, Bogotá

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/CN2012/077089 Fecha Junio 18, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/ 004123 A1 Fecha Enero 10, 2013

6

Título (54) COMPRESIDO MASTICABLE DE IBUPROFENO

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20, A61K31/192, A61P 29/00

Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	CN	Julio 01, 2011	201110182886.2
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____

9

Comprobante de pago No. 13- **Fecha** _____

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☐

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia autentica.

☐

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 12 x 12.

☐

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.

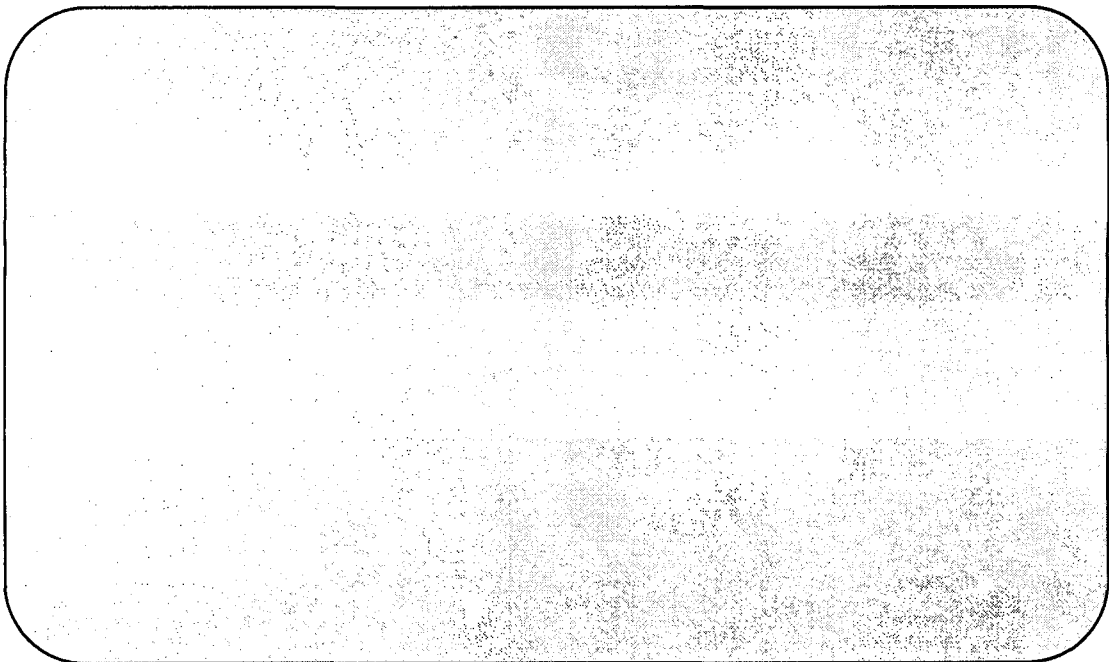
☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/CN2012/077089

Lei YANG

Cheng Lin Zhuang Industrial Zone,
Dongli District
Tianjin 300163
China
Nacionalidad: China

Fang YANG

Cheng Lin Zhuang Industrial Zone.
Dongli District,
Tianjin 300163
China
Nacionalidad: China

John Jiangnan LIU

No. 59, Chang Di Garden Villa, Building 2655,
Ying Gang East Road, Xu Jing Town,
Qingpu District,
Shanghai 201702
China
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 126510

Bogotá D.C., Diciembre 09 de 2013 - 11:40:49

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	195786231	06/12/2013	8.251.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-297794- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 14:36:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 9 de 2013 - 11:40:51

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: <u>13</u> / <u>12</u> / <u>20</u> AAAA MM DD		Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

griseola



No. 13-297794- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 14:36:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

OLARTEMOURE OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.			
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		Espacio reservado para el adhesivo de radicación.	
PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL P2013/000211			
SOLICITUD DE:			
1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)		Nombre: SINO-AMERICAN TIANJIN SMITHKLINE AND FRENCH LAB., LTD Dirección: Cheng Lin Zhuang Industrial Zone, Dongli District, Tianjin 300163 (CN) Nacionalidad o Domicilio: China Lugar de Constitución: China Teléfono: Fax: E-mail:	
		IDENTIFICACIÓN C.C. NIT C.E. Otro Cual Número	
REPRESENTANTE O APODERADO		Nombre: CARLOS R. OLARTE Dirección: Carrera 5 No. 34-03, Bogotá Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799 E-mail: office@olartemoure.com	
		IDENTIFICACIÓN C.C. X NIT C.E. Otro Cual Número 79782747Bta TP 74.295	
INVENTOR (ES) (72)		Nombre: VER PAGINA ADJUNTA. Dirección: VER PAGINA ADJUNTA. Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/CN2012/077089 Fecha Junio 18, 2012 Publicación Internacional No. WO 2013/ 004123 A1 Fecha Enero 10, 2013			
6 Título (54) COMPRIMIDO MASTICABLE DE IBUPROFENO			
Clasificación Internacional (51) A61K 9/20, A61K31/192, A61P 29/00			
Prioridad SI ☒ NO ☐		(33) País de Origen CN	(32) Fecha Julio 01, 2011
			(31) Número de Solicitud 201110182886.2
9 Comprobante de pago No. 13- Fecha			

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☐

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones. Bajo la regla 4.17

☒

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 12 x 12.

☐

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. Formulario PCT/IB/306

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/CN2012/077089

Lei YANG

Cheng Lin Zhuang Industrial Zone,
Dongli District
Tianjin 300163
China
Nacionalidad: China

Fang YANG

Cheng Lin Zhuang Industrial Zone.
Dongli District,
Tianjin 300163
China
Nacionalidad: China

John Jiangnan LIU

No. 59, Chang Di Garden Villa, Building 2655,
Ying Gang East Road, Xu Jing Town,
Qingpu District,
Shanghai 201702
China
Nacionalidad: Estadounidense



(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/CN2012/077089

(22) International Filing Date:

18 June 2012 (18.06.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

201110182886.2 1 July 2011 (01.07.2011) CN

(71) Applicant (for all designated States except US): **SINO-AMERICAN TIANJIN SMITHKLINE AND FRENCH LAB., LTD** [CN/CN]; Cheng Lin Zhuang Industrial Zone, Dongli District, Tianjin 300163 (CN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **YANG, Lei** [CN/CN]; Cheng Lin Zhuang Industrial Zone, Dongli District, Tianjin 300163 (CN). **YANG, Fang** [CN/CN]; Cheng Lin Zhuang Industrial Zone, Dongli District, Tianjin 300163 (CN). **LIU, John, Jiangnan** [US/CN]; No. 59, Chang Di Garden Villa, Building 2655, Ying Gang East Road, Xu Jing Town, Qingpu District, Shanghai 201702 (CN).

(74) Agent: **KING & WOOD MALLESONS LAWYERS**; 20th Floor, East Tower, World Financial Center, No. 1

Dongsanhuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100020 (CN).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: IBUPROFEN CHEWABLE TABLET

(57) Abstract: A taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet is disclosed. The ibuprofen chewable tablet comprises therapeutically effective amount of ibuprofen and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein said ibuprofen have average particle size between 250 µm and 400µm.



IBUPROFEN CHEWABLE TABLET

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to a taste masked and directly compressed
5 ibuprofen chewable tablet. Particularly, the present invention relates to a taste
masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet comprising
therapeutically effective amount of ibuprofen having average particle size
between 250 μm and 400 μm , and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

Ibuprofen is a widely used analgesic and antipyretic, but is too bitter to be used in
chewable tablets for those patients who cannot swallow whole solid-type dosage
forms such as tablets or capsules, or demand to relieve the pain such as
toothache very quickly. Flavoring agents including but not limited to fruit flavors
15 have been proposed for use with and used with bitter masking drugs. However,
flavoring agents are not reliable masking agents for ibuprofen as its bitter
properties are very difficult to mask to an appreciable extent.

The traditional methods for masking the taste of ibuprofen in the chewable
product have typically involved coating ibuprofen particles with a barrier or
20 coating that will not dissolve in the mouth but will readily dissolve in gastric fluids.
For example, US Patent No. 5,215,755 described chewable tablets and taste
masked granules for making the same, in which the granules were prepared by
rotogranulation of the active with polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate
and sodium lauryl sulphate and coated with hydroxyethyl cellulose or a mixture
25 of hydroxyethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose. However, this
coating remains intact on the ibuprofen granules through normal chewing in the
mouth, which delays the onset of ibuprofen active release.

Chinese patent CN100542526C also described an ibuprofen chewable tablet which consists of β -cyclodextrin as inclusion agent and other excipients. However, there is limitation for the effective drug loading due to the ibuprofen - β -cyclodextrin complex formation. Moreover, there is higher cost and lower yield implication associated with the use of β -cyclodextrin.

Chinese patent CN1154481C described a method for preparing a taste masked pharmaceutical composition for compressing into chewable pharmaceutical tablets which comprises: (a) blending together 70 to 90 parts by weight of a pharmaceutically active agent which is water insoluble or only slightly soluble and has an objectionable taste with from 10 to 30 parts by weight of taste masking agent to form a dry blend of said agent and said taste masking agent, wherein said taste masking agent is selected from the group consisting of microcrystalline cellulose, microcrystalline cellulose co-treated with methyl cellulose, and the blend of microcrystalline cellulose and methyl cellulose; (b) adding to the blend, with agitation or stirring, 35 to 65 parts by weight of water for each 100 parts by weight of dry blend to form a wet granulation in which the water is evenly distributed throughout; (c) then forming the wet granulation into taste-masked, spherical particles having a smooth uniform surface and a particle size in the range of 100-1000 μm . The active ingredient in the taste masked pharmaceutical composition may be ibuprofen. The major challenge of this method is the complication related to the handling and equipment requirement of wet-granulation process

Directly compressing into tablet is simpler and more cost efficient, and thus is becoming increasingly important. However, it is known by those skilled in the art that it is challenging to mask the bitterness of ibuprofen by direct compression. Moreover, problems arise during compression of ibuprofen owing to its tendency to adhere because of the relatively low melting point.

In the patent application US2008/0213361, it was described a directly tabletable ibuprofen formulation comprising a) 50-99% by weight of crystalline ibuprofen, b) 1-15% by weight of a finely divided excipient with a surface area of at least

100m²/g, and c) 0-40% by weight of further excipients; wherein the total amount of a), b) and c) corresponds to 100% weight and at least 50% of the surface of the ibuprofen crystals is covered with said finely divided excipient. In this formulation, the ibuprofen crystals have an average particle size of from 20 to 200 μ m, and preferably 25-110 μ m, implying smaller particle size has superior technical effect. Moreover, it is not disclosed or implied that said ibuprofen formulation is taste acceptable and chewable.

SUMMARY OF THE INVENTION

10 The inventors of the present invention surprisingly found that by defining the average particle size between 250 μ m and 400 μ m, ibuprofen can be easily and directly compressed and the bitterness of ibuprofen can be effectively masked. The present invention was thus made based on this finding.

15 The present invention provides a taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet. Particularly, the present invention provides a taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet comprising therapeutically effective amount of ibuprofen having average particle size of 250 μ m and 400 μ m, and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 In a preferred embodiment of the present invention, the ibuprofen has the average particle size between 300 μ m and 400 μ m.

In the taste masked and directly compressed ibuprofen tablet of the present invention, the ibuprofen may preferably be present in an amount of 200-400 mg, more preferably 200-300 mg.

25 In the taste masked and directly compressed ibuprofen tablet of the present invention, the ibuprofen may particularly be present in an amount of 200 mg.

In the taste masked and directly compressed ibuprofen tablet of the present invention, the ibuprofen may also particularly be present in an amount of 300 mg.

In the taste masked and directly compressed ibuprofen tablet of the present invention, the pharmaceutically acceptable carrier may be one or more selected from the group consisting of diluents, binders, disintegrants, stabilizers, sweeteners, flavoring agents, taste enhancing agents, coloring agents, glidants and lubricants.

The taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet of the present invention may have hardness between 25 N and 100 N, preferably between 40 N and 90 N. More preferably, the ibuprofen chewable tablet of the present invention has the hardness between 55 N and 75 N.

The taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet of the present invention is taste acceptable, can quickly release ibuprofen active ingredient, and can be manufactured cost effectively.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet of the present invention will now be described in terms of its detailed embodiments.

In the taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet of the present invention, ibuprofen may be used in the form of the free acid or as salt, suitable salts being alkali metal or alkaline earth metal salts or salts with a basic amine or in the form of amino acid salts, for example lysinate salts, in particular sodium ibuprofenate. According to the present invention, the ibuprofen is used in the form of crystalline particles having the average particle size between 250 μm and 400 μm , preferably between 300 μm and 400 μm .

The average particle size of ibuprofen can be determined by various methods known to those skilled in the art. For example, the average size can be determined by sieving analysis and Laser Diffraction Particle Size Analyzer. Preferably, the average particle size is determined by Laser Diffraction Particle Size Analyzer.

Although it is preferred that all particles are within the recited ranges, it is acceptable for small amount of undersized or oversized particles to be present. The ibuprofen having particle size larger than 500 μm can be less than 15%wt, and the ibuprofen having particle size smaller than 150 μm can be less than 10%wt, based on the weight of all ibuprofen particles. The particle size distribution of ibuprofen may be determined, for example, by sieving analysis. It is feasible to ask the ibuprofen manufacturers to produce crystalline particles meeting such requirements.

It is well known to those skilled in the art that the generally used dosages of ibuprofen are 200 mg, 300 mg and 400 mg. Therefore, in the taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet of the present invention, the ibuprofen may preferably be present in an amount of 200-400 mg, more preferably 200-300 mg. It is particularly preferred that the ibuprofen is used in an amount of 200 mg or 300 mg in the taste masked and directly compressed chewable tablet of the present invention.

According to the present invention, the pharmaceutically acceptable carriers may be one or more selected from the group consisting of diluents, binders, disintegrants, stabilizers, sweeteners, flavoring agents, taste enhancing agents, coloring agents, glidants and lubricants. It can be appreciated by those skilled in the art that other pharmaceutically acceptable carriers for using in the chewable tablet may also be used to prepare the ibuprofen chewable tablet of the present invention.

Diluents, which include but are not limited to sucrose, mannitol, xylitol, Acesulfame potassium, aspartame, dextrose, fructose, saccharin, sodium saccharin, sorbitol and mixtures thereof can be used. A preferred diluent of the present invention is mannitol, eg. mannitol which is commercially available under the tradename PEARLITOL200SD or PEARLITOL100SD from Roquette (France). The diluents present are preferably in the range of 10 to 90% by weight of tablet.

Diluents of this invention can also serve other functions namely as a sweetener.

The binder in the present invention is used to add cohesiveness to the formulation, thereby providing the necessary bonding to form a cohesive mass or compact upon compression. The binders conventionally used in direct
5 compression tablets includes but not limited to spray dried lactose, compressible starch and those described in Lieberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp.209-214 (1990), which is hereby incorporated by reference. Preferred binders include but are not limited to cellulose, alkylcelluloses such as methyl cellulose, hydroxyalkyl celluloses such as hydroxypropyl cellulose, low
10 substituted hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose, sodium carboxymethyl cellulose or mixtures thereof, pregelatinised maize starch or polyvinylpyrrolidone. Microcrystalline cellulose, for example commercially available from Asahi Kasei under the tradename AVICEL® PH301 may be used. It is also can be appreciated by those skilled in the art that any new type of binder,
15 eg. Starlac commercially available from Roquette (France), may also be used in the chewable tablet of the present invention.

The binders present are preferably in the range of 0.1 to 30% by weight of tablet.

20 Disintegrants, which include but are not limited to crospovidone, sodium starch glycolate, starches such as maize starch and dried starch, croscarmellose sodium and cellulose products such as microcrystalline cellulose, microfine cellulose, low substituted hydroxypropylcellulose and the like, either used singly or in admixture can be used. A preferred disintegrant of the present invention is
25 croscarmellose sodium, which is commercially available, for example, from FMC (China).

The disintegrants are preferably present in the range of 0.5 to 20% by weight of tablet.

30 Stabilizers, which include but are not limited to tribasic sodium phosphate,

anhydrous sodium carbonate, glycine, citric acid and the like or mixtures thereof. A preferred stabilizer of the present invention is anhydrous citric acid which is commercially available, for example, from RZBC.

5 Sweeteners include, but are not limited to natural sweeteners such as sugars e.g. fructose, glucose, sucrose, sugar alcohols such as mannitol, sorbitol or mixtures thereof and artificial sweeteners such as sodium saccharine, sodium cyclamate and aspartame. The sweetening agents are preferably present in the range of 0.1 to 90% by weight of tablet.

10

Flavoring agents, as used herein, refers to an agent or a mixture of agents that adds flavor to a mixture. Representative flavoring agents include but are not limited to orange flavor, banana flavor, lemon mint flavor, strawberry flavor, grape flavor and cream flavor. A preferred flavoring agent of the present invention is
15 orange flavor, which is commercially available, for example, from Firmenich (China). The flavoring agents present are preferably in the range of 0.1 to 5% by weight of tablet.

Taste enhancing agents include but are not limited to sodium chloride, glycine,
20 citric acid, tartaric acid and the like and mixtures thereof. A preferred taste enhancing agent of the present invention is anhydrous citric acid, which is commercially available, for example, from RZBC. The taste enhancing agents present are preferably in the range of 1 to 10% by weight of tablet.

25 Coloring agents include but are not limited to titanium dioxide pigments, lake colors and iron oxide pigments.

Glidants include but are not limited to colloidal silicon dioxide, talc powder and surfactants, wherein the surfactant is used alone or as an admixture with one or
30 more glidants. Combinations of colloidal silicon dioxide with one or more surfactants may also be used. A preferred glidant of the present invention is

colloidal silicon dioxide which is commercially available, for example, from Degussa (Germany). The glidants present are preferably in the range of 0.5 to 3% by weight of tablet.

5 Lubricants include but are not limited to magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, magnesium oxide, sodium stearyl fumarate, hydrogenated vegetable oil, sodium lauryl stearate, stearic acid, cornstarch, colloidal silicon dioxide, talc, and mixtures thereof. According to the present invention, it is preferred to use Magnesium stearate which is commercially available, for
10 example, from Mallinckrodt Inc (US). Lubricants are present in from about 0.1% to about 6% by weight of tablet.

As the present invention relates to directly compressed ibuprofen chewable tablet, it can be easily appreciated by those skilled in the art to appropriately treat, for
15 example sieve, the above mentioned pharmaceutically acceptable carriers to ensure that the pharmaceutically acceptable carriers can be directly compressed into tablet together with ibuprofen having average particle size between 250 μm and 400 μm .

20 According to the present invention, the external pressure applied by the tablet press during the compression step is controlled so that the hardness of the tablet is within 25-100 N, preferably 40-90 N, more preferably 55-75 N. It can be appreciated by those skilled in the art that the hardness may be adjusted within the ranges considering the different conditions of the patients. For example, to
25 ensure that the chewable tablet of the present invention can be easily taken by the patients with toothache, the tablet may be compressed softer. The Hardness is measured by conventional hardness testing equipment, such as Tablet Hardness Tester commercially available, for example, from Pharmatron.

30 **EXAMPLES**

The following examples are provided in order to better teach and disclose specific embodiments of the present invention and the manner in which the chewable tablets of the present invention may be prepared. Those skilled in the art will appreciate that the examples are for illustrative purposes only, and that certain variations and changes may be made to alter these formulations and processes. Such variations and changes are still considered to fall within the spirit and scope of the present invention.

EXAMPLE 1: Determination of average particle size and particle size distribution of ibuprofen

Sieving analysis was used to determine the particle size distribution of ibuprofen. Three batches of ibuprofen particles were manufactured by Hubei Granules-Biocrine (China) based on the applicant's requirements, and 25g of ibuprofen particles of each batch was tested. Sieving device Vibrotronic TypVE1 commercially available from Retsch German and U.S.A Standard Testing Sieves commercially available from FISHER SCIENTIFIC COMPANY were used to sieve the ibuprofen particles with the amplitude of vibration 1.5mm and the vibration time 20min. The sieve sizes chosen were 35mesh (500 μ m), 40mesh (425 μ m), 45mesh (355 μ m), 50mesh (300 μ m), 60mesh (250 μ m), 70mesh (212 μ m) and 100mesh (150 μ m).

Laser Diffraction Particle Size Analyzer (Mastersizer 2000) commercially available from Malvern was used to determine the average particle size (D50) of ibuprofen particles.

The average particle size and particle size distribution of Ibuprofen were set forth in Table 1.

Table 1: Average particle size and particle size distribution of Ibuprofen.

Ibuprofen Batch No.	1	2	3
---------------------	---	---	---

35 mesh, Residue (%)	0	0.1	0.2
40 mesh, Residue (%)	3.4	2.8	3.0
45 mesh, Residue (%)	28.9	37.8	38.5
50 mesh, Residue (%)	39.8	36.6	38.1
60 mesh, Residue (%)	20.0	14.2	11.8
70 mesh, Residue (%)	5.7	5.0	4.9
100 mesh, Residue (%)	1.6	2.4	2.6
Bottom, Residue (%)	0.5	0.9	0.8
D50 (μm)	330	340	342

Example 2: preparation of ibuprofen chewable tablets

Dispensing and sieving

Each ingredient of the batch formulation as set forth in *Table 2* was weighed
 5 batch by batch. Ibuprofen as described in Example 1, Pearlitol 200SD, Orange
 flavor, Anhydrous Citric acid and Colloid Silicon dioxide of each batch were
 sieved through 16 mesh sieve (Russell) one by one. Aspartame, magnesium
 stearate and FD&C YELLOW NO. 6 HT 38-42% were sieved through 20, 20 and 50
 10 mesh sieves respectively. The sieved ingredients and the other ingredient not
 sieved were blended within 24hrs.

Table 2: Formulation of ibuprofen chewable tablets

Raw materials	Ibuprofen chewable (mg/tab)	Ibuprofen chewable (kg/batch)	Suppliers
Ibuprofen	200	100	Hubei Granules-bioclause
PEARLITOL200SD	225	112.5	Roquette (France)
Microcrystalline CellulosePH301	50	25	Asahi Kasei
Croscarmellose sodium	25	12.5	FMC (China)
Anhydrous Citric acid	20	10	RZBC
Orange flavor	4	2	Firmenich (China)
Aspartame	4	2	Beijing vitosweet
FD&C YELLOW NO. 6 HT 38-42%	0.5	0.25	Shanghai Colorcon
Colloid Silicon dioxide	9	4.5	Deggusa (Germany)
Magnesium Stearate	2.5	1.25	Mallinckrodt Inc(US)
TOTAL	540.0	270	----

Blending

50-70% (vol/vol) of 1000L Bin blender was optimized as powder filling volume for effective blending. The rotating speed of Bin blender was fixed at 8rpm. The sieved ibuprofen, the sieved PEARLITOL200SD, Microcrystalline CellulosePH301, Croscarmellose sodium, the sieved Anhydrous Citric acid, the sieved Orange flavor, the sieved Aspartame and the sieved FD&C YELLOW NO. 6 HT 38-42% were blended for 15min. Then the sieved Magnesium Stearate and Colloid Silicon dioxide were added into the bin and blended for another 6min. The final blend was discharged into plastic drum, transferred to the compression room, and compressed into tablets within 72hrs.

Compressing

The blend obtained above was directly compressed into tablets by using Fette P2020 tablet press. The design and control space of critical process parameters, including rotation speed, main compression and pre-compression force were optimized as set forth in *Table 3*, and the target hardness was set within the range of 55-75N.

Table 3: optimal compression parameter range obtained by design of experiment

Parameter Product name	Main compression force(KN)	Press Speed (rpm)/(tab/h)	Pre-compression force (KN)
Ibuprofen chewable tablet	10-15	40-50/(target: 45)	1.5-3.5/(target:2.5)

Example 3: Taste test

The taste test was done in the presence of a qualified physician on site. A copy of the sensory questionnaire including 11 questions was distributed to 20 subjects aged between 18 and 65. The chewable tablets prepared in Example 2 comprising 200mg of Ibuprofen were distributed to the subjects. Each subject

was required to take one tablet into the mouth and chew for 15 seconds before swallow it. Subjects were then asked to answer the questions in the questionnaire. The average scores obtained for the questions show that the tablets prepared in Example 2 are taste acceptable. Especially for the question (Q11) on how bitter the chewable tablet was, the average score obtained was 1.95 (between "not bitter at all" and "slightly bitter", see *Table 4*). This indicates that the bitterness of chewable tablets is acceptable, which is agreed by all 20 subjects. For the question (Q3) on which of the following best describes your overall opinion of the chewable tablet, the average score obtained was 4.65 (between "neither like it nor dislike it" and "like it slightly", see *Table 4*); for the question (Q4) on how you would rate the taste of chewable tablet, the average score obtained was 4.7 (between "neither pleasant nor unpleasant" and "slightly pleasant", see *Table 4*), indicating that the taste of chewable tablets are acceptable.

Table 4: Score standards and average score obtained for the key questions

Q3: Which of the following best describes your OVERALL OPINION of the chewable tablet?		
Score standard		Average score obtained
Like it extremely	7	4.65
Like it moderately	6	
Like it slightly	5	
Neither like it nor dislike it	4	
Dislike it slightly	3	
Dislike it moderately	2	
Dislike it extremely	1	
Q4: How would you rate the TASTE of the Chewable tablet?		
Score standard		Average score obtained
Very pleasant	7	4.7
Moderately pleasant	6	
Slightly pleasant	5	
Neither pleasant nor unpleasant	4	
Slightly unpleasant	3	
Moderately unpleasant	2	
Very unpleasant	1	

Q11: How BITTER was the chewable tablet?		
Score standard		Average score obtained
Extremely bitter	5	1.95
Very bitter	4	
Moderately bitter	3	
Slightly bitter	2	
Not bitter at all	1	

Example 4: preparation of chewable tablets by using ibuprofen of different average particle size ranges

The purpose of this Example is to evaluate the impact of 3 average particle size ranges, which are 250-300 μ m, 300-350 μ m and 350-400 μ m on the properties of ibuprofen chewable tablets, as well as to confirm that the full range, ie. 250-400 μ m, of Ibuprofen particle size is reasonable for the present invention.

Three batches of Ibuprofen within 3 average particle size ranges were manufactured by Hubei Granules-Biocause (China) based on the applicant's requirements, and the particle size distribution and average particle size of these batches of ibuprofen were determined as described in Example 1.

Tab. 5: Average particle size and particle size distribution of three batches of Ibuprofen

Ibuprofen Batch No.	1	2	3	Limit
35 mesh, Residue (%)	0.16	0.16	0.18	$\leq 15\%$
100 mesh, Pass (%)	1.00	0.86	0.78	$\leq 10\%$
D50 (μ m)	285	314	369	---

The above described batches of ibuprofen particles were then used to prepare three batches of ibuprofen chewable tablets respectively as described in Example 2. Tablets were sampled at the beginning, middle and end of compression process, and then subjected to content uniformity test, dissolution test and tablet assay.

The test results were set forth in *Table 6*. The content uniformity, dissolution and tablet assay of the samples showed no significant difference from batch to batch, indicating that the full range, ie. 250-400 μm , of Ibuprofen average particle size can be used to prepare the taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet of the present invention.

Table 6: Testing results of chewable tablets prepared by ibuprofen of different average particle size range

Sampling phase		Beginning			Middle			End		
		1 st batch	2 nd batch	3 rd batch	1 st batch	2 nd batch	3 rd batch	1 st batch	2 nd batch	3 rd batch
Tablet Content Uniformity	Average (%)/ Range (85.0-115.0%)	100.2 96.9-102.2	100.8 96.8-105.9	99.8 97.0-102.5	99.3 96.7-101.1	99.9 99.1-101.7	100.2 98.0-103.1	101.7 98.6-108.4	100.2 96.7-102.8	101.4 99.2-106.1
	A+1.80S<-1.5.0	3.2281	5.7253	3.5048	3.1900	1.4319	2.7404	7.5103	3.5854	5.3268
Dissolution	Ibuprofen % (≥75%)	101	100	100	100	101	100	101	100	100
Tablet Assay	Ibuprofen % (93.0-107.0%)	100.9	99.5	99.8	99.4	99.8	98.5	99.5	99.8	100.0
Single test result		PassV Fail			PassV Fail			PassV fail		
Overall test results		PassV Fail								

What is claimed is:

1. A taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet, comprising therapeutically effective amount of ibuprofen having average particle size between 250 μm and 400 μm , and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 5 2. The taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet according to Claim 1, wherein said ibuprofen have the average particle size between 300 μm and 400 μm .
3. The taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet according to Claims 1 or 2, wherein said ibuprofen is in an amount of 200-400 mg.
- 10 4. The taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet according to Claim 3, wherein said ibuprofen is in an amount of 200-300 mg.
5. The taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet according to Claim 4, wherein said ibuprofen is in an amount of 200 mg.
6. The taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet
15 according to Claim 4, wherein said ibuprofen is in an amount of 300 mg.
7. The taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet according to Claim 1, wherein said pharmaceutically acceptable carrier is one or more selected from the group consisting of diluents, binders, disintegrants, stabilizers, sweeteners, flavoring agents, taste enhancing agents, coloring agents,
20 glidants and lubricants.
8. The taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet according to any one of the proceeding claims, which has the hardness between 25 N and 100 N.
9. The taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet
25 according to claim 8, which has the hardness between 40 N and 90 N.
10. The taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet according to Claim 8 or 9, which has the hardness between 55 N and 75 N.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/077089

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:A61K, A61P

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)

DATABASE: DWPI, SIPOABS, EPODOC, CNABS, CPRSABS, CNTXT, CNKI, CA, EMBASE

KEY WORDS: ibuprofen, Fenbid, 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid, taste masked, directly compressed, chewable tablet, particle size

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1078140A(CHEN X), 10 November 1993(10.11.1993), see the page 2	1-10
A	CN101390844A(UNIV TIANJIN MEDICAL), 25 March 2009(25.03.2009), see the Example 3	1-10
A	CN101978955A(AEROSPACE CENT HOSPITAL), 23 February 2011(23.02.2011), see the Example 4	1-10
A	US5780046A (Humber et al.), 14 July 1998(14.07.1998), see the Example 8	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&”document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search
14 September 2012(14.09.2012)Date of mailing of the international search report
27 Sep. 2012 (27.09.2012)Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451Authorized officer
Li, Wenhao
Telephone No. (86-10)62412197

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/077089

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1078140A	10.11.1993	None	
CN101390844A	25.03.2009	CN101390844B	09.11.2011
CN101978955A	23.02.2011	None	
US5780046A	14.07.1998	ZA9604929 A	25.02.1998
		JP9002949 A	07.01.1997
		SG40876 A1	14.06.1997
		KR97000226 A	21.01.1997
		NZ286790 A	26.02.1998
		NO962490 A	16.12.1996
		SK74496 A3	09.04.1997
		HU9601619 A2	28.02.1998
		TW442287B B	23.06.2001
		AU5588196 A	02.01.1997
		CZ9601703 A3	16.04.1997
		CN1155417 A	30.07.1997
		EP0753296 A2	15.01.1997
		BR9602759 A	22.04.1998
		IL118637 A	28.10.1999
		CA2178691 A1	14.12.1996
		AU715367B	03.02.2005
		PH31970 A	14.05.1999
		IN9601077I2	04.03.2005
		EP0753296 A3	23.04.1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/077089

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/20(2006.01)i

A61K31/192(2006.01)i

A61P29/00(2006.01)i

COMPRIMIDO MASTICABLE DE IBUPROFENO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un comprimido masticable de
5 ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente.
Particularmente, la presente invención se refiere a un comprimido masticable
de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente que
comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno que tiene un
tamaño medio de partícula entre 250 μm y 400 μm , y un vehículo
10 farmacéuticamente aceptable.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El ibuprofeno es un analgésico y antipirético de uso muy extendido, pero
es demasiado amargo para usarse en comprimidos masticables para los
pacientes que no pueden tragar formas farmacéuticas sólidas enteras, como
15 comprimidos o cápsulas, o que exigen un alivio del dolor, tal como el dolor de
dientes, muy rápido. Se ha propuesto el uso de agentes aromatizantes,
incluidos, entre otros, aromas a frutas, y se han usado con fármacos de
enmascaramiento del sabor amargo. No obstante, los agentes aromatizantes
no son agentes de enmascaramiento fiables para el ibuprofeno, ya que sus
20 propiedades de sabor amargo son muy difíciles de enmascarar en un grado
apreciable.

Normalmente, los procedimientos tradicionales para enmascarar el sabor
del ibuprofeno en el producto masticable han implicado el revestimiento de las
partículas de ibuprofeno con una barrera o capa que no se disuelva en la boca,
25 pero que sí se disuelva fácilmente en los jugos gástricos. Por ejemplo, en la

patente de EE.UU. nº 5.215.755 se describen comprimidos masticables y gránulos con sabor enmascarado para fabricarlos, en los que los gránulos se prepararon mediante rotogranulación del principio activo con polivinilpirrolidona, glicolato de almidón sódico y laurilsulfato sódico y se recubrieron con

5 hidroxietilcelulosa o una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. No obstante, este revestimiento permanece intacto en los gránulos de ibuprofeno cuando se mastica normalmente en la boca, lo que retrasa el inicio de la liberación del principio activo ibuprofeno.

La patente china CN100542526C también describió un comprimido

10 masticable de ibuprofeno, que consiste en β -ciclodextrina como agente de inclusión, y otros excipientes. No obstante, existen limitaciones para la carga eficaz del fármaco debido a la formación del complejo ibuprofeno- β -ciclodextrina. Además, con el uso de β -ciclodextrina se asocian costes mayores y menor rendimiento.

15 En la patente china CN1154481C se describió un procedimiento para preparar una composición farmacéutica con sabor enmascarado para comprimir en comprimidos farmacéuticos masticables, que comprende: (a) mezclar de 70 a 90 partes en peso de un agente farmacéuticamente activo que es insoluble en agua o solo ligeramente soluble y tiene un sabor cuestionable

20 con de 10 a 30 partes en peso del agente enmascarador del sabor, para formar una mezcla seca de dicho agente y dicho agente enmascarador del sabor, en el que dicho agente enmascarador del sabor se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina co-tratada con metilcelulosa, y la mezcla de celulosa microcristalina y metilcelulosa; (b) añadir a la mezcla, con agitación o

25 sacudidas, de 35 a 65 partes de agua en peso por cada 100 partes en peso de

la mezcla seca para formar una granulación húmeda en la que el agua se distribuye de forma uniforme; (c) después, formar la granulación en húmedo en partículas esféricas de sabor enmascarado que tienen una superficie uniforme lisa y un tamaño de partícula en el intervalo de 100-1.000 μm . El principio activo en la composición farmacéutica de sabor enmascarado puede ser ibuprofeno. El reto principal de este procedimiento es la complicación relacionada con los requisitos de manipulación y equipamiento del procedimiento de granulación en húmedo.

Comprimir directamente en un comprimido es más sencillo y más rentable y, por tanto, cada vez es más importante. No obstante, los expertos en la técnica saben que enmascarar la amargura del ibuprofeno mediante compresión directa es un reto. Además, durante la compresión de ibuprofeno surgen problemas debido a su tendencia a adherirse debido al punto de fusión relativamente bajo.

En la solicitud de patente US2008/0213361, se describió una formulación de ibuprofeno directamente en comprimido que comprende a) 50-99% en peso de ibuprofeno cristalino, b) 1-15% en peso de un excipiente finamente dividido con un área de superficie de al menos 100m²/g, y c) 0-40% en peso de otros excipientes; en la que la cantidad total de a), b) y c) corresponde al 100 % en peso y al menos 50 % de la superficie de los cristales de ibuprofeno está cubierta por dicho excipiente finamente dividido. En esta formulación, los cristales de ibuprofeno tienen un tamaño medio de partícula de 20 a 200 μm , y, preferentemente, 25-110 μm , que implica que un tamaño de partícula menor tenga un efecto técnico superior. Además, no se ha divulgado ni significado que dicha formulación de ibuprofeno tenga un sabor aceptable y

sea masticable.

SUMARIO DE LA INVENCION

Los inventores de la presente invención han descubierto, sorprendentemente, que, definiendo el tamaño medio de partícula entre 250 μm y 400 μm , el ibuprofeno se puede comprimir directa y fácilmente, y el amargor del ibuprofeno se puede enmascarar con eficacia. Por tanto, la presente invención se realizó en base a este hallazgo.

La presente invención proporciona un comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente. Particularmente, la presente invención proporciona un comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno que tiene un tamaño medio de partícula entre 250 μm y 400 μm , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida de la presente invención, el ibuprofeno tiene el tamaño medio de partícula entre 300 μm y 400 μm .

En el comprimido de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de la presente invención, el ibuprofeno puede estar presente, preferentemente, en una cantidad de 200-400 mg, más preferentemente 200-300 mg.

En el comprimido de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de la presente invención, el ibuprofeno puede estar presente, particularmente en una cantidad de 200 mg.

En el comprimido de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de la presente invención, el ibuprofeno puede estar presente, también particularmente en una cantidad de 300 mg.

En el comprimido de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de la presente invención, el vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, disgregantes, estabilizantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes potenciadores del sabor, agentes colorantes, deslizantes y lubricantes.

El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de la presente invención puede tener una dureza entre 25 N y 100 N, preferentemente entre 40 N y 90 N. Más preferentemente, el comprimido masticable de ibuprofeno de la presente invención tiene la dureza entre 55 N y 75 N.

El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de la presente invención tiene un sabor aceptable, puede liberar rápidamente el principio activo ibuprofeno y se puede fabricar de forma rentable.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

A continuación se describirá el comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de la presente invención en términos de sus realizaciones detalladas.

En el comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de la presente invención, el ibuprofeno se puede usar en forma del ácido libre o como la sal, siendo sales adecuadas las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos o sales con una amina básica o e forma de sales de aminoácidos, por ejemplo sales lisinato, en concreto ibuprofenato sódico. De acuerdo con la presente invención, el ibuprofeno se usa en forma de

partículas cristalinas que tienen el tamaño medio de partícula entre 250 μm y 400 μm , preferentemente entre 300 μm y 400 μm .

El tamaño de partícula medio del ibuprofeno se puede determinar mediante diversos procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el tamaño medio se puede determinar mediante análisis por tamizado y analizador del tamaño de partícula mediante difracción láser. Preferentemente, el tamaño medio de partícula se determina mediante analizador del tamaño de partícula por difracción láser.

Aunque se prefiere que todas las partículas estén dentro de los intervalos citados, la presencia de una pequeña cantidad de partículas de mayor o de menor tamaño es aceptable. El ibuprofeno que tiene un tamaño de partícula superior a 500 μm puede ser inferior al 15 % en peso y el ibuprofeno que tiene un tamaño de partícula inferior a 150 μm puede ser inferior al 10 % en peso, en base al peso de todas las partículas de ibuprofeno. La distribución del tamaño de partícula de ibuprofeno se puede determinar mediante, por ejemplo, análisis con tamiz. Es viable pedir a los fabricantes de ibuprofeno que produzcan partículas cristalinas que cumplan dichos requisitos.

Los expertos en la técnica conocen que las dosificaciones de ibuprofeno usadas habitualmente son 200 mg, 300 mg y 400 mg. Por tanto, en el comprimido masticable de ibuprofeno con sabor enmascarado y comprimido directamente de la presente invención, el ibuprofeno puede estar presente, preferentemente, en una cantidad de 200-400 mg, más preferentemente 200-300 mg. Particularmente se prefiere que el ibuprofeno se use en una cantidad de 200 o 300 mg en el comprimido masticable con sabor enmascarado y comprimido directamente de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, disgregantes, estabilizantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes potenciadores del sabor, agentes colorantes, deslizantes y lubricantes. Los expertos en la técnica pueden apreciar que también se pueden usar otros vehículos farmacéuticamente aceptables para usar en el comprimido masticable para preparar el comprimido masticable de ibuprofeno de la presente invención.

Se pueden usar diluyentes, que incluyen, entre otros, sacarosa, manitol, xilitol, acesulfamo potásico, aspartato, dextrosa, fructosa, sacarina, sacarina sódica, sorbitol y mezclas de los mismos. Un diluyente preferido de la presente invención es manitol, por ejemplo manitol que está disponible comercialmente con la marca PEARLITOL200SD o PEARLITOL100SD de Roquette (Francia). Los diluyentes presentes están, preferentemente, en el intervalo de 10 a 90 % en peso del comprimido. Los diluyentes de la presente invención también pueden realizar otras funciones, como, por ejemplo, un edulcorante.

El aglutinante en la presente invención se usa para añadir cohesividad a la formulación, de modo que se proporciona la unión necesaria para formar una masa cohesiva o compacta tras la compresión. Los aglutinantes usados convencionalmente en los comprimidos para compresión directa incluyen, entre otros, lactosa desecada por pulverización, almidón compresible y los descritos en Lieberman y col., Pharmaceutical Dosage Forms, 2 Ed., Vol. 1, pp.209-214 (1990), que se incorpora en el presente documento por referencia. Aglutinantes preferidos incluyen, entre otros, celulosa, alquilcelulosas tales como metilcelulosa, hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilcelulosa,

hidroxipropilcelulosa baja sustituida e hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o mezclas de los mismos, almidón de maíz pregelatinizado o polivinilpirrolidona. Se puede usar celulosa microcristalina, por ejemplo disponible comercialmente en Asahi Kasei con la marca AVICEL®

- 5 PH301. Asimismo, los expertos en la técnica pueden apreciar que también se puede usar cualquier tipo nuevo de aglutinante, por ejemplo Starlac disponible comercialmente en Roquette (Francia), usado en el comprimido masticable de la presente invención.

Los aglutinantes presentes están, preferentemente, en el intervalo de 0,1
10 a 30% en peso del comprimido.

Se pueden usar disgregantes, que incluyen, entre otros, crospovidona, glicolato de almidón sódico, almidones tales como almidón de maíz y almidón seco, croscarmelosa sódica y productos de celulosa, tales como celulosa microcristalina, celulosa microfina, hidroxipropilcelulosa menor sustituida y
15 similares, usados solos o mezclados. Un disgregante preferido de la presente invención es croscarmelosa sódica, que está disponible comercialmente en, por ejemplo, FMC (China).

Los disgregantes presentes están, preferentemente, en el intervalo de 0,5 a 20% en peso del comprimido.

20 Los estabilizantes, que incluyen, entre otros, fosfato sódico tribásico, carbonato sódico anhidro, glicina, ácido cítrico y similares o mezclas de los mismos. Un estabilizante preferido de la presente invención es ácido cítrico anhidro, que está disponible comercialmente, por ejemplo, en RZBC.

Los edulcorantes incluyen, entre otros, edulcorantes naturales, tales
25 como azúcares, por ejemplo fructosa, glucosa, sacarosa, alcoholes de azúcar

tales como manitol, sorbitol o mezclas de los mismos, y edulcorantes artificiales, tales como sacarina sódica, ciclamato sódico y aspartato. Los agentes edulcorantes presentes están, preferentemente, en el intervalo de 0,1 a 90 % en peso del comprimido.

- 5 Agente aromatizante, como se usa en el presente documento, se refiere a un agente o mezcla de agentes que añaden sabor a una mezcla. Agentes aromatizantes representativos incluyen, entre otros, sabor a naranja, sabor a plátano, sabor a menta limón, sabor a fresa, sabor a uva y sabor a crema. Un agente aromatizante preferido de la presente invención es sabor a naranja, que
- 10 está disponible comercialmente en, por ejemplo, Firmenich (China). Los agentes aromatizantes presentes están, preferentemente, en el intervalo de 0,1 a 5% en peso del comprimido.

- Los agentes potenciadores del sabor incluyen, entre otros, cloruro sódico glicina, ácido cítrico, ácido tartárico y similares, y mezclas de los mismos. Un
- 15 agente potenciador del sabor de la presente invención es ácido cítrico anhidro, que está disponible comercialmente, por ejemplo, en RZBC. Los agentes potenciadores del sabor presentes están, preferentemente, en el intervalo de 1 a 10% en peso del comprimido.

- Agentes colorantes incluyen, entre otros, pigmentos de dióxido de titanio,
- 20 lacas y pigmentos de óxido de hierro.

- Los deslizantes incluyen, entre otros, dióxido de sílice coloidal, polvo de talco y tensioactivos, en los que el tensioactivo se usa solo o mezclado con uno o más deslizantes. También se pueden usar combinaciones de dióxido de sílice coloidal con uno o más tensioactivos. Un deslizante preferido de la
- 25 presente invención es dióxido de sílice coloidal, que está disponible

comercialmente, por ejemplo, en Deggusa (Alemania). Los deslizantes presentes están, preferentemente, en el intervalo de 0,5 a 3% en peso del comprimido.

Los lubricantes incluyen, entre otros, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, óxido de magnesio, estearil fumarato sódico, 5 aceite vegetal hidrogenado, laurilestearato sódico, ácido esteárico, almidón de maíz, dióxido de sílice coloidal, talco y mezclas de los mismos. De acuerdo con la presente invención se prefiere usar estearato de magnesio, que está disponible comercialmente, por ejemplo, en Mallinckrodt Inc (EE.UU.). Los 10 lubricantes están presentes en de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 6 % en peso del comprimido.

Dado que la presente invención se refiere a un comprimido masticable de ibuprofeno comprimido directamente, los expertos en la técnica pueden apreciar fácilmente tratar adecuadamente, por ejemplo, tamizar, los vehículos 15 farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente para garantizar que los vehículos farmacéuticamente aceptables puedan comprimirse directamente en forma de un comprimido junto con ibuprofeno de un tamaño medio de partícula entre 250 μm y 400 μm .

De acuerdo con la presente invención, la presión externa aplicada por la 20 prensa de comprimidos durante la etapa de compresión se controla de un modo tal que la dureza del comprimido esté dentro de 25-100 N, preferentemente 40-90 N, más preferentemente de 55-75 N. Los expertos en la técnica pueden apreciar que la dureza se puede ajustar dentro de intervalos considerando las diferentes afecciones de los pacientes. Por ejemplo, para 25 garantizar que los pacientes con dolor dental puedan tomar el comprimido

masticable de la presente invención, el comprimido se puede comprimir para que sea más blando. La dureza se mide mediante equipos de análisis de la dureza convencionales, tales como el Analizador de la Dureza de Comprimidos disponible comercialmente en, por ejemplo, Pharmatron.

5 EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes se proporcionan para enseñar y divulgar de un mejor modo realizaciones específicas de la presente invención y el modo por el cual se pueden preparar los comprimidos masticables de la presente invención. Los expertos en la técnica apreciarán que los ejemplos son únicamente para
10 fines ilustrativos y que se pueden realizar ciertas variaciones y cambios para alterar estas formulaciones y procedimientos. Dichas variaciones y cambios todavía se considera que entran dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

15 EJEMPLO 1: Determinación del tamaño medio de partícula y distribución del tamaño de partícula de ibuprofeno

Se usó análisis por tamización para determinar la distribución del tamaño de partícula del ibuprofeno. Hubei Granules-Biocause (China) fabricó tres lotes de partículas de ibuprofeno en base a los requisitos del solicitante y se analizaron 25 g de las partículas de ibuprofeno de cada lote. El dispositivo de
20 tamización Vibrotronic TypVE1 disponible comercialmente en Retsch German y U.S.A Standard Testing Sieves disponible comercialmente en FISHER SCIENTIFIC COMPANY se usaron para tamizar las partículas de ibuprofeno con una amplitud de vibración de 1,5 mm y un tiempo de vibración de 20 minutos. Los tamaños de tamiz escogidos fueron malla 35 (500 μm), 40 malla
25 (425 μm), 45 malla (355 μm), 50 malla (300 μm), 60 malla (250 μm), 70 malla

(212 μm) y 100 malla (150 μm).

El Analizador del Tamaño de Partículas por Difracción Láser (Mastersizer 2000) disponible comercialmente en Marlven se usó para determinar el tamaño medio de partícula (D50) de las partículas de ibuprofeno.

- 5 El tamaño medio de partícula y la distribución del tamaño de partícula del ibuprofeno se establecieron en la Tabla 1.

Tabla 1: Tamaño medio de partícula y distribución del tamaño de partícula de ibuprofeno.

Nº de lote del ibuprofeno	1	2	3
Malla 35, Residuo (%)	0	0,1	0,2
Malla 40, Residuo (%)	3,4	2,8	3,0
Malla 45, Residuo (%)	28,9	37,8	38,5
Malla 50, Residuo (%)	39,8	36,6	38,1
Malla 60, Residuo (%)	20,0	14,2	11,8
Malla 70, Residuo (%)	5,7	5,0	4,9
Malla 100, Residuo (%)	1,6	2,4	2,6
Fondo, Residuo (%)	0,5	0,9	0,8
D50 (μm)	330	340	342

10 **Ejemplo 2: Preparación de comprimidos masticables de ibuprofeno**

Dispensación y tamización

Cada ingrediente de la formulación de lotes como se indica en la Tabla 2 se pesó lote por lote. El ibuprofeno como se describe en el Ejemplo 1, Pearlitol 200SD, sabor a naranja, ácido cítrico anhidro y dióxido de sílice coloidal de

15 cada lote se tamizaron a través de un tamiz de malla 16 (Russell) uno por uno.

El aspartamo, el estearato de magnesio y el FD&C YELLOW N° 6 HT 38-42% se tamizaron a través de tamices de mallas 20, 20 y 50, respectivamente. Los ingredientes tamizados y el otro ingrediente no tamizado se mezclaron en un plazo de 24 horas.

5 *Tabla 2: Formulación de comprimidos masticables de ibuprofeno*

Materias primas	Ibuprofeno masticable (mg/comp.)	Ibuprofeno masticable (kg/lote)	Proveedores
Ibuprofeno	200	100	Hubei Granules-biocause
PEARLITOL200SD	225	112,5	Roquette (France)
Celulosa microcristalina PH301	50	25	Asahi Kasei
Croscarmelosa sódica	25	12,5	FMC (China)
Ácido cítrico anhidro	20	10	RZBC
Sabor a naranja	4	2	Firmenich (China)
Aspartamo	4	2	Beijing vitosweet
FD&C YELLOW N° 6 HT 38-42%	0,5	0,25	Shanghai Colorcon
Dióxido de sílice coloidal	9	4,5	Deggusa (Alemania)
Estearato de magnesio	2,5	1,25	Mallinckrodt Inc (EE.UU.)
TOTAL	540,0	270	----

Mezclado

Un 50-70 % (vol/vol) de un vaso mezclador de 1000 l se optimizó como un volumen de carga de polvo para mezclar de forma eficaz. La velocidad de rotación del vaso mezclador se fijó a 8 rpm. El ibuprofeno tamizado, el PEARLITOL200SD tamizado, la celulosa microcristalina PH301, la croscarmelosa sódica, el ácido cítrico anhidro tamizado, el sabor a naranja tamizado, el aspartamo tamizado y el FD&C YELLOW N° 6 HT 38-42% tamizado

se mezclaron durante 15 minutos. Después, se añadieron estearato de magnesio y dióxido de sílice coloidal tamizados en el vaso y se mezclaron durante otros 6 minutos. La mezcla final se descargó en un tambor de plástico, se transfirió al cuarto de compresión y se comprimió en comprimidos en un

5 plazo de 72 horas.

Compresión

La mezcla obtenida anteriormente se comprimió directamente en comprimidos usando la prensa para comprimidos Fette P2020. El diseño y el espacio control de los parámetros cruciales del procedimiento, incluidas la

10 velocidad de rotación y la fuerza principal de compresión y de pre-compresión se optimizaron como se indica en la Tabla 3, y la dureza diana se fijó en el intervalo de 55-75N.

Tabla 3: Intervalo óptimo de los parámetros de compresión obtenido mediante el diseño del experimento

Parámetro Nombre del producto	Fuerza principal de compresión (KN)	Velocidad de la prensa (rpm)/(comp./h)	Fuerza de pre- compresión (KN)
Comprimido masticable de ibuprofeno	10-15	40-50/(diana: 45)	1,5-3,5/(diana: 2,5)

15

Ejemplo 3: Prueba del sabor

La prueba del sabor se realizó en presencia de un médico cualificado in situ. Se distribuyó una copia del cuestionario sensorial con 11 preguntas a 20 sujetos con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años. Se distribuyó a

20 los comprimidos masticables preparados en el Ejemplo 2 que comprenden 200 mg de ibuprofeno. Cada sujeto debía tomar un comprimido por boca y masticarlo durante 15 segundos antes de tragarlo. Después, se pidió a los

sujetos que respondieran a las preguntas del cuestionario. Las puntuaciones medias obtenidas para las preguntas muestran que los comprimidos preparados en el Ejemplo 2 tienen un sabor aceptable. Especialmente para la pregunta 11 (P11) sobre lo amargo del comprimido masticable, la puntuación media obtenida fue 1,95 (entre "nada amargo" y "ligeramente amargo", véase la Tabla 4). Esto indica que el amargor de los comprimidos masticables es aceptable, en lo que estuvieron de acuerdo los 20 sujetos. Para la pregunta (P3) sobre cuál de las afirmaciones siguientes describe mejor su opinión general del comprimido masticable, la puntuación media obtenida fue 4,65 (entre "ni me gusta ni me disgusta" y "me gusta ligeramente", véase la Tabla 4); para la pregunta (P4) sobre cómo puntuaría el sabor del comprimido masticable, la puntuación media obtenida fue 4,7 (entre "ni agradable ni desagradable" y "ligeramente agradable", véase la Tabla 4), lo que indica que el sabor de los comprimidos masticables es aceptable.

15 *Tabla 4: Puntuación estandar y puntuación media obtenida para las cuestiones clave*

P3: ¿Cuál de las afirmaciones siguientes describe mejor su OPINION GENERAL del comprimido masticable?		
Puntuación estándar		Puntuación media obtenida
Me gusta extremadamente	7	4,65
Me gusta moderadamente	6	
Me gusta ligeramente	5	
Ni me gusta ni me disgusta	4	
Me disgusta ligeramente	3	
Me disgusta moderadamente	2	
Me disgusta extremadamente	1	

P4: ¿Cómo puntuaría el SABOR del comprimido masticable?		
Puntuación estándar		Puntuación media obtenida
Muy agradable	7	4,7
Moderadamente agradable	6	
Ligeramente agradable	5	
Ni agradable ni desagradable	4	
Ligeramente desagradable	3	
Moderadamente desagradable	2	
Muy desagradable	1	
P11: Puntúa el AMARGOR del comprimido masticable		
Puntuación estándar		Puntuación media obtenida
Extremadamente amargo	5	1,95
Muy amargo	4	
Moderadamente amargo	3	
Ligeramente amargo	2	
Nada amargo	1	

Ejemplo 4: Preparación de comprimidos masticables usando ibuprofeno de diferentes intervalos de tamaño medio de partícula

- 5 El objetivo de este Ejemplo es evaluar el impacto de 3 intervalos de tamaño medio de partícula, que son 250-300 μm , 300-350 μm y 350-400 μm , sobre las propiedades de los comprimidos masticables de ibuprofeno, así como confirmar que el intervalo completo, es decir 250-400 μm , de tamaño medio de partícula de ibuprofeno, es razonable para la presente invención.
- 10 Hubei Granules-Biocause (China) fabricó tres lotes de ibuprofeno dentro de 3 intervalos de tamaño medio de partícula en base a los requisitos del solicitante y se determinaron la distribución del tamaño de la partícula y el tamaño medio de partícula de estos lotes de ibuprofeno como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 5: Tamaño medio de partícula y distribución del tamaño de partícula de tres lotes de ibuprofeno

Nº lote ibuprofeno	1	2	3	Límite
Malla 35, Residuo (%)	0,16	0,16	0,18	≤15%
Malla 100, Pasa (%)	1,00	0,86	0,78	≤10%
D50 (µm)	285	314	369	----

- Los lotes descritos anteriormente de partículas de ibuprofeno se usaron después para preparar tres lotes de comprimidos masticables de ibuprofeno, respectivamente, como se ha descrito en el Ejemplo 2. Se obtuvieron muestras de los comprimidos al principio, en medio y al final del procedimiento de compresión, y después se sometieron a un ensayo de uniformidad de contenido, ensayo de disolución y ensayo de comprimidos.
- Los resultados del ensayo se establecieron en la Tabla 6. El ensayo de la uniformidad del contenido, la disolución y los comprimidos de las muestras no mostró una diferencia significativa de un lote a otro, lo que indica que el intervalo completo, es decir 250-400 µm, del tamaño medio de la partícula de ibuprofeno se puede usar para preparar los comprimidos masticables de sabor enmascarado y directamente comprimidos de la presente invención.

Tabla 6: Resultados de los ensayos de comprimidos masticables preparados usando ibuprofeno de diferentes intervalos de tamaño medio de partícula

[illegible]

REIVINDICACIONES.

1. Un comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz
5 de ibuprofeno que tiene un tamaño medio de partícula entre 250 μm y 400 μm , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de la reivindicación 1, en el que dicho ibuprofeno
10 tiene el tamaño medio de partícula entre 300 μm y 400 μm .
3. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho ibuprofeno está en una cantidad de 200 -400 mg.
15
4. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho ibuprofeno está en una cantidad de 200 -300 mg.
- 20 5. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho ibuprofeno está en una cantidad de 200 mg.
6. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y
25 comprimido directamente de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho

ibuprofeno está en una cantidad de 300 mg.

7. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho
- 5 vehículo farmacéuticamente aceptable es uno o más seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, disgregantes, estabilizantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes potenciadores del sabor, agentes colorantes, deslizantes y lubricantes.
- 10 8. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene la dureza entre 25N y 100N.
9. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y
- 15 comprimido directamente de acuerdo con la reivindicación 8, que tiene la dureza entre 40 N y 90 N.
10. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, que tiene la
- 20 dureza entre 55 N y 75 N.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente que comprende
5 una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno que tiene un tamaño medio de partícula entre 250 μm y 400 μm , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

KING & WOOD MALLESONS LAWYERS
20th Floor, East Tower, World Financial Center
No. 1 Dongsanhuan Zhonglu, Chaoyang District
Beijing 100020
CHINE

Date of mailing (day/month/year) 17 August 2012 (17.08.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference CIE120055PCT	
International application No. PCT/CN2012/077089	International filing date (day/month/year) 18 June 2012 (18.06.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address LIU, Jiangnan No. 59, Chang Di Garden Villa, Building 2655, Ying Gang East Road, Xu Jing Town Qingpu District Shanghai 201702 China	State of Nationality CN	State of Residence CN
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address ☒ the nationality ☐ the residence
Name and Address LIU, John, Jiangnan No. 59, Chang Di Garden Villa, Building 2655, Ying Gang East Road, Xu Jing Town Qingpu District Shanghai 201702 China	State of Nationality US	State of Residence CN
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☒ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Piriou Pascal e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02
Facsimile No. +41 22 338 89 65	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference CIE120055PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/CN2012/077089	International filing date (<i>day/month/year</i>) 18 Jun. 2012(18.06.2012)	(Earliest)Priority date (<i>day/month/year</i>) 01 Jul. 2011(01.07.2011)
Applicant SINO-AMERICAN TIANJIN SMITHKLINE AND FRENCH LAB., LTD et al.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and /or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/077089

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

A taste masked and directly compressed ibuprofen chewable tablet is disclosed. The ibuprofen chewable tablet comprises therapeutically effective amount of ibuprofen and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein said ibuprofen have average particle size between 250 μm and 400 μm .

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/077089

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:A61K, A61P

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)

DATABASE: DWPI, SIPOABS, EPODOC, CNABS, CPRSABS, CNTXT, CNKI, CA, EMBASE

KEY WORDS: ibuprofen, Fenbid, 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid, taste masked, directly compressed, chewable tablet, particle size

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1078140A(CHEN X), 10 November 1993(10.11.1993), see the page 2	1-10
A	CN101390844A(UNIV TIANJIN MEDICAL), 25 March 2009(25.03.2009), see the Example 3	1-10
A	CN101978955A(AEROSPACE CENT HOSPITAL), 23 February 2011(23.02.2011), see the Example 4	1-10
A	US5780046A (Humber et al.), 14 July 1998(14.07.1998), see the Example 8	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&”document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search
14 September 2012(14.09.2012)Date of mailing of the international search report
27 Sep. 2012 (27.09.2012)Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451Authorized officer
Li, Wenhao
Telephone No. (86-10)62412197

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/077089

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1078140A	10.11.1993	None	
CN101390844A	25.03.2009	CN101390844B	09.11.2011
CN101978955A	23.02.2011	None	
US5780046A	14.07.1998	ZA9604929 A	25.02.1998
		JP9002949 A	07.01.1997
		SG40876 A1	14.06.1997
		KR97000226 A	21.01.1997
		NZ286790 A	26.02.1998
		NO962490 A	16.12.1996
		SK74496 A3	09.04.1997
		HU9601619 A2	28.02.1998
		TW442287B B	23.06.2001
		AU5588196 A	02.01.1997
		CZ9601703 A3	16.04.1997
		CN1155417 A	30.07.1997
		EP0753296 A2	15.01.1997
		BR9602759 A	22.04.1998
		IL118637 A	28.10.1999
		CA2178691 A1	14.12.1996
		AU715367B	03.02.2005
		PH31970 A	14.05.1999
		IN9601077I2	04.03.2005
		EP0753296 A3	23.04.1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/077089

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/20(2006.01)i

A61K31/192(2006.01)i

A61P29/00(2006.01)i