

76
sf

Señora Jefe
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03029503 00000004 Folios: 2
Fecha (ING): 2003-11-05 10:29:27
Trámite: 1 POR PRESENTE 3 1 REGISTRO/ 534 PETICION
Dependencia: 2024 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re.: Expediente No. 01 29.583
Solicitud de Patente a nombre de
SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.
Código 02 - 01 - 638

En relación con la solicitud contenida en el Expediente de la referencia y, en particular, con la publicación del extracto de la misma en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 528 de 30 de Mayo 2003, por medio del presente escrito muy respetuosamente me permito solicitarle se sirva proceder a efectuar el EXAMEN DE PATENTABILIDAD de la solicitud aquí contenida.

Para el efecto, acompaño el comprobante de pago por concepto de la tasa correspondiente, Recibo No. 03 - EO 158

De Usted atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
T.P. No. 2978 del C.S.J.

77
84

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0000503 0000004 Folios: 2
Fecha RAD: 2003-11-05 10:29:27
Trámite : 002 PATENTES - 1 REGISTRO/ 520 DETECCIÓN
Dependencia: 2020 INVERSIÓN DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800175057-2

RECIBO OFICIAL DE CADA : 03 - 90,198
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2003

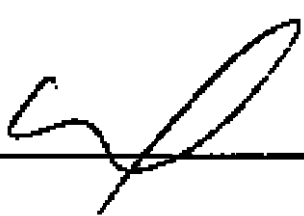
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGOS	FECHA PAGO	W. PAGO
CASTILLO BRAN Y ASOCIADOS CONSIGNACION		BANCO POPULAR	059-00110-4	17000250	04/11/2003	4,772,000.00
CASTILLO BRAN Y ASOCIADOS CONSIGNACION		BANCO POPULAR	059-00110-4	17002926	04/11/2003	2,407,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMITIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 SOLICITUDES	85 ETAPAS DE PATENTABILIDAD DE CIVER	335,000.00
	TOTAL :	335,000.00

SUM: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CADA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 01-29583

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 628, DE

FECHA 30 DE MAYO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 29 DE AGOSTO DE 2003.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO **X**

79
83

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Germán Castillo Grau
Apoderado

Oficio N° 11669

REFERENCIA

Radicación	01 29583
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Folios	015

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 29583, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 5-19
- . Ejemplos: folios 19-36
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 37-41
- . Se reivindica prioridad presentada en Gran Bretaña, el 19.04.00, bajo el número GB0009522.4

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 17 de la presente solicitud, se refiere a una composición farmacéutica con una fase de liberación inmediata y una fase de liberación sostenida de paracetamol, comprendiendo la citada composición de 600-700mg de paracetamol y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 9/22

Claridad de la solicitud

El artículo 30 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Las reivindicaciones 1-3 no cumplen con el requisito de claridad, ya que se caracterizan por un resultado a obtener y no definen características técnicas que permiten lograr tales resultados. Se le recuerda al solicitante que una composición farmacéutica se define por sus componentes específicos y la proporción de los mismos para que se diferencie de manera específica de aquellas que se encuentren en el estado de la técnica.

Los términos "polímero formador de matriz", "polímero soluble en agua o insoluble en agua" usados en las reivindicaciones 8-9 son muy amplos y pueden abarcar compuestos que no se encuentran revelados en la descripción.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 08.02.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 0013673	"Acetaminofén de liberación prolongada"	16.03.00
2	FR 2766708	"Composición que contiene HPC, HPMC y/o etilcelulosa como agentes desintegrantes y su proceso de obtención"	05.02.99

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El art. 16 de la Decisión 486 contempla *"Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica"*

La publicación WO 0013673 revela composiciones de acetaminofén que contienen una fase de liberación inmediata y una fase de liberación controlada

La solicitud FR 2766708 se relaciona con composiciones de dos fases que contienen una fase de liberación inmediata y una fase de liberación extendida de acetaminofén

La presente solicitud se reivindican composiciones farmacéuticas de acetaminofén que contienen una fase de liberación inmediata y una fase de liberación sostenida.

Comparando elemento por elemento, las composiciones de las reivindicaciones 1-17 son iguales a las reveladas en los documentos citados y pueden afectar la novedad de la presente solicitud.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

SA
81

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 0013673	1-17	Novedad
2	FR 2766708	1-17	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001

Álix Carmanza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

18 2 OCT. 2008

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO Número 1578	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau
 86
82

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: A61K 9/20, 9/16	A1	(11) International Publication Number: WO 00/13673 (43) International Publication Date: 16 March 2000 (16.03.00)
(21) International Application Number: PCT/US99/20113 (22) International Filing Date: 1 September 1999 (01.09.99) (30) Priority Data: 09/146,248 3 September 1998 (03.09.98) US (71) Applicant: ASCENT PEDIATRICS, INC. (US/US); Sahn 8125, 187 Ballardvale Street, Wilmington, MA 01897 (US). (72) Inventors: CLEMENTE, Ernest; 23 Landing Place Road, Manchester, MA 01944 (US). ANABONAM, Aloysius, O.; 301 Arboretum Way, Burlington, MA 01803 (US). MUNDES, Robert, W.; 92 Booth Road, Dedham, MA 02026 (US). PAWZY, Abdel, A.; 21 Stone Street, Duncut, MA 01826 (US). MORRIS, Eric, M.; 15 Blacksmith Drive, Medfield, MA 02052 (US). (74) Agents: CLAMSON, Edward, P. et al.; Walsh & Katz, Ltd., 22nd floor, 120 South Riverside Plaza, Chicago, IL 60606 (US).	(51) Designated States: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, DE, DK, DR, FI, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA, ARIPPO patent (OH, OM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.	
(54) Title: EXTENDED RELEASE ACETAMINOPHEN		
(57) Abstract		
An extended release acetaminophen composition comprises a plurality of discrete particles containing acetaminophen which, when contained within a gelatin capsule and assayed in a USP Apparatus 1 rotating basket at 90 rpm in 900 mL of phosphate buffer at pH 5.8 and 37 °C, exhibits about 40 percent to about 53 percent acetaminophen dissolution at one-half hour, about 50 percent to about 68 percent dissolution at 45 minutes, about 57 percent to about 77 percent acetaminophen dissolution at one hour, and about 82 percent to about 92 percent acetaminophen dissolution at two hours. After six hours, the contemplated extended release acetaminophen composition exhibits substantially complete dissolution. A process for treating a human patient with the extended release acetaminophen composition is also disclosed.		

that a "good night's rest" can be beneficial to the comfort and recovery of an ill child.

A. The Composition

5 The contemplated composition is contained within a blister (or a gelatin capsule that can be orally administered as a capsule), that can be opened and the particles mixed with, for example, food such as applesauce, tapioca, flavored pudding or yogurt
10 for those patients that have difficulty or cannot swallow a capsule, tablet or caplet.

 Two exemplary compositions and the methods for preparing these compositions are described below. It is to be understood that the following
15 descriptions are for illustrative purposes only and are not intended to limit the present invention to the exemplary compositions and methods for making the compositions provided herein.

 Dissolution profiles or specifications have
20 been developed for the present acetaminophen preparation based upon two accepted assaying techniques, namely the rotating basket and rotating bottle methods, which are discussed in detail below. The specifications include particularly preferred
25 dissolution values based upon regulatory, i.e., FDA, requirements and "in-house" requirements as determined by the rotating basket method and "in-house" requirements as determined by the rotating bottle method.

30 Particularly preferred dissolution profiles are as shown in Tables 1 and 2 below.

TABLE 1
PARTICULARLY PREFERRED DISSOLUTION PROFILES FOR
THE PRESENT EXTENDED RELEASE ACETAMINOPHEN
PREPARATION AS MEASURED BY THE ROTATING BASKET METHOD

Time (minutes)	Percent Dissolved (range)
15	41 (33-49)
30	47 (38-56)
60	53 (43-64)
120	65 (52-78)
180	74 (59-89)
240	82 (66-98)
300	NLT 90

TABLE 2
PARTICULARLY PREFERRED DISSOLUTION PROFILES FOR
THE PRESENT EXTENDED RELEASE ACETAMINOPHEN
PREPARATION AS MEASURED BY THE ROTATING BOTTLE METHOD

Time (minutes)	Percent Release (range)
15	50 (45-55)
60	60 (54-66)
120	70 (63-77)
180	80 (72-88)
240	>90

Several of the dissolution value ranges presented above overlap such that an upper limit of a range at a particular time can have a higher percent dissolved than a lower limit of a range at a next later time. This is not to imply that the dissolution value is constant or reverses as time progresses. Rather, dissolution follows a substantially smooth curve with the total amount of acetaminophen being dissolved increasing over time until substantially all of the acetaminophen is dissolved.

1. First Exemplary Composition

A first exemplary composition is a blend of beads or particles of both an immediate release form

8/5

-16-

and a controlled or sustained release form that contain acetaminophen coated on sugar/starch seeds. A preferred composition further includes inactive, acetaminophen-free particles or nonpareils (also referred to herein as placebo beads), such as coated sugar/starch seeds.

The first exemplary extended release acetaminophen composition includes a distribution of controlled release particles and immediate release particles that is made to effect a desired dissolution profile, that is dependent upon results of in-process testing. The batch amounts of the particles that are used to prepare the distribution are about 110 kg to about 140 kg of controlled release particles, about 90 kg to about 115 kg of immediate release particles and about zero kg to about 50 kg of placebo particles. Those skilled in the art will recognize that the weights of the various particles in each dosage, e.g., blister or capsule, can be varied depending upon the particular dosage desired, however, the weights of the immediate release and controlled release particles relative to one another typically remain relatively constant, to achieve that desired distribution and thus the desired dissolution profile.

It will also be recognized by those skilled in the art that the particular "dosage" provided in a given blister or capsule can vary depending upon the desired dosage. Anticipated desired dosages are 160 mg, 240 mg, 325 mg and 650 mg blisters.

The controlled release particles include acetaminophen, magnesium stearate and povidone disposed on a sugar/starch seed or core. A preferred

90
86

sugar/starch seed is sugar spheres NF of between about 40 and 50 mesh, that contain not less than 62.5 percent and not more than 91.5 percent sucrose, calculated on the dry basis, the remainder consisting primarily of starch. (USP NF 1995 2313).

In a preferred form, the controlled release particles include a plurality of layers of acetaminophen and magnesium stearate on the sugar/starch seeds, which layers are bound with povidone. Most preferably, the acetaminophen-containing layers are coated with a plurality of layers of a mixture of povidone and magnesium stearate.

One preferred preparation of the controlled release particles includes acetaminophen in a weight ratio to magnesium stearate of between about 5:1 and about 10:1, and the acetaminophen is about 70 to about 80 weight percent of the controlled release particles.

A contemplated batch formula for the controlled release particles includes "Starter Beads" having a batch formula of about 100 kg of acetaminophen, about 5.3 kg of magnesium stearate NF, about 21.6 kg of sugar spheres NF (40 to 50 mesh) about 17 kg to about 30 kg of 15 percent povidone/isopropyl alcohol (IPA) stock solution, and about 47 kg to about 80 kg of isopropanol.

A 130.2 kg batch of the "Starter Beads" that is used to prepare the controlled release particles then has added thereto as additional coatings, about 5.85 kg to about 15.6 kg of magnesium stearate NF, about 2.4 L to about 6.4 L of isopropanol and about 2.4 L to about 6.4 L of 15

9T
8X

percent povidone/IPA stock solution. The amount (i.e., weight) of magnesium stearate, isopropanol and povidone/IPA solution applied as the coating are dependent upon the number of coatings required to meet specifications; i.e., the desired dissolution profile, as determined during in-process assays.

The immediate release particles are likewise formed of sugar/starch seeds having a plurality of layers of a mixture of acetaminophen, starch and a cross-linked carboxymethyl cellulose, preferably, croscarmellose sodium NF, that is bound with povidone. Preferably, the acetaminophen is present in a weight ratio to the starch and to the carboxymethyl cellulose of about 13-16:1:1.5-2, respectively, and the acetaminophen is about 60-70 weight percent of the immediate release particle.

A contemplated batch formula for the immediate release beads includes about 100 kg of acetaminophen, about 7.1 kg of cross-linked carboxymethyl cellulose, preferably croscarmellose NF, about 11.9 kg of starch NF, about 25.6 kg of sugar spheres NF (40 to 50 mesh) about 19 kg to about 34 kg of 15 percent povidone/IPA stock solution, and about 53 kg to about 91 kg of isopropanol.

The composition can further include, as part of the blend, placebo particles of coated sugar/starch seeds that do not contain acetaminophen. Preferably, the coated sugar spheres have a size of between about 30 and about 35 mesh.

A contemplated batch formula for the placebo particles includes about 10 kg of ethylcellulose 7-FP, about 50 kg of sugar spheres NF

97
18

-19-

(30-35 mesh), about 1.2 kg of methylcellulose E-5, and purified water as needed.

A final distribution of immediate release particles, controlled release particles and placebo particles is made to effect a predetermined dissolution profile, and can be made to effect the particularly preferred dissolution profiles provided in Tables 1 and 2. The assay techniques are discussed hereinafter.

10

ii. Preparation of the First
Exemplary Composition

The various particles that form the first exemplary composition; i.e., the immediate release particles, the controlled release particles and the placebo particles are each prepared in separate processes as presented below, and are subsequently blended together to form the present extended release acetaminophen composition.

15
20

a. Immediate Release Particle Preparation

The immediate release particles are prepared in two batches. A 100 kilogram (kg) quantity of acetaminophen, a 7.1 kg quantity of croscarmellose sodium NF, and an 11.9 kg quantity of starch NF, are each divided in half, and the three constituents are blended together to form two identical batches.

Each of the batches is milled through an 80 mesh screen using a mill such as a Fitzpatrick Mill. The two milled batches are then blended together to form a mixture, which is tested for composition in accordance with accepted quality assurance testing

93
89

-47-

WHAT IS CLAIMED IS:

1. An extended release acetaminophen composition comprising a plurality of discrete particles containing acetaminophen which, when
5 contained within a gelatin capsule and assayed in a USP Apparatus I rotating basket at 50 rpm in 900 mL of phosphate buffer at pH 5.8 and 37°C exhibits about 40 percent to about 53 percent acetaminophen dissolution at one-half hour, about 50 percent to
10 about 68 percent dissolution at 45 minutes, about 57 percent to about 77 percent acetaminophen dissolution at one hour, about 82 percent to about 92 percent acetaminophen dissolution at two hours and about 100 percent dissolution at six hours.
15
2. The extended release acetaminophen composition according to claim 1 comprising particles containing acetaminophen coated on sugar/starch seeds, said particles present as a blend of both an
20 immediate release and a controlled release form.
3. The extended release acetaminophen composition according to claim 2 wherein said controlled release particles comprise a sugar/starch
25 seed particle coated with a plurality of layers of acetaminophen and magnesium stearate that are bound with povidone, and said acetaminophen-containing layers are coated with a plurality of layers of a mixture of povidone and magnesium stearate.
30
4. The extended release acetaminophen composition according to claim 3 wherein the weight ratio of acetaminophen to magnesium stearate in said

10 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication : 2 766 708
(à utiliser que pour les
corresponds de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : 97 10560

51 Int Cl⁸ : A 61 K 9/22, A 61 K 31/185, 31/19

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 21.08.97.

30 Priorité : 30.07.97 FR 09709738.

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 05.02.99 Bulletin 99/05.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : GALEND DEVELOPPEMENT
SOCIETE A RESPONSABILITE LIMITEE - PR.

72 Inventeur(s) : BESSE JEROME.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : CABINET HARLE ET PHEUP.

54 COMPOSITION CONTENANT DE L'HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE, DE
L'HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE ET/OU DE L'ETHYLCELLULOSE A TITRE D'AGENTS
DESINTEGRANTS, ET PROCEDE D'ORTENTION.

57 Composition pharmaceutique comprenant au moins
un principe actif et, à titre d'agents désintégrants, de l'hy-
droxypropylméthylcellulose, de l'hydroxypropylcellulose for-
mement substituée et/ou de l'éthylcellulose dans des
quantités inférieures à 15% en poids de la composition et
sous une forme permettant d'obtenir un effet désintégrant
tout en évitant la formation d'un réseau continu.

FR 2 766 708 - A1

1 10000 11000 11000 11000 11000 11000 11000 11000

45
91

	PLP5	PLP6	PLP7	PLP8
PHASE INTERNE				
Paracétamol	90 %	90 %	94,5 %	90 %
HPMC 90 SH 4000	4,5 %			2,25 %
PVP K90 (Poudre)	2,75 %	2,75 %	2,75 %	2,75 %
PVP K90 (Solution à 10 %)	2,25 %	2,25 %	2,25 %	2,25 %
PHASE EXTERNE				
HPMC 90 SH 4000 SR		4,5 %		2,25 %
STEARATE DE MAGNESIUM	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %

La libération de paracétamol a été testée pour les préparations PLP5, PLP6 et PLP7.

5

Les cinétiques de libération sont représentées respectivement sur les figures 4, 5 et 6.

Exemple 4:

PREPARATION DE COMPRIMES DE PARACETAMOL A DOUBLE

10 **NOYAU**

Les comprimés à double noyau sont constitués d'un noyau interne (GAL 135-04) et d'un noyau externe, entourant le noyau interne.

15 Le noyau interne est préparé comme décrit dans l'exemple 3 pour le comprimé biphasique.

Les quantités respectives des différents composés sont sensiblement modifiées et sont les suivantes :

96
92**Composition du noyau interne gal 135,04 (lent)**

	Formule centésimale (%)	quantité par unité
(mg)		
5 <u>Phase interne</u>		
Paracétamol	96,0	400
Hydroxypropylméthyl- cellulose (metolose, 90SH 4000 SR)	2,0	8,34
10 Povidone K90	1,5	6,25
<u>Phase externe</u>		
Stéarate de magnésium	0,5	2,08
TOTAL	100	416,67 mg

15

Le noyau interne ainsi préparé est positionné dans la chambre de compression d'une comprimeuse préalablement remplie par la moitié de la composition constituant le noyau externe.

20 La seconde moitié de la composition constituant le noyau externe est alors ajouté puis l'ensemble est comprimé afin d'obtenir un comprimé à double noyau présentant la composition suivante :

92
23**Composition des comprimés à double noyau GAL 135,05**

	Formule centésimale (%)	Quantité par unité (mg)
<u>Noyau externe (rapide)</u>		
5 Paracétamol	36,56	500
PVP K30	1,13	15,46
L HPC 21	1,17	16,02
Stéarate de magnésium	0,20	2,67
<u>Noyau interne (lent)</u>		
10 GAL 135.04	60,94	416,67
TOTAL	100	950,82

Les comprimés GAL 135.05 ainsi obtenus sont constitués d'un premier noyau interne biphasique (GAL 135.04) et d'un noyau externe monophasique.

15 La cinétique de dissolution de ces comprimés a été testée in vitro suivant les recommandations de la pharmacopée mentionnées ci-dessus.

Les résultats de ces tests figurent dans le tableau ci-après et dans les courbes des figures 7 et 8. La courbe de la figure 8 est la moyenne des six courbes de la figure 7.

20 Il apparaît qu'environ 40% de la dose de paracétamol sont libérés avant 15 minutes et que la libération prolongée est ensuite entretenue jusqu'à 6 heures après le début de l'étude.

Ces comprimés permettent donc d'obtenir une libération immédiate d'une partie du paracétamol contenu dans le noyau externe, tandis que le
25 paracétamol contenu dans le noyau interne est libéré plus lentement.