

PETITORIO

Industria y Comercio
P.O. Box 1000



01 29583

SUPERINTENDENCIA Y CO-ORDINACIÓN
Escripción: 01/02/2001 C200000
Fecha (UTC): 2001-03-17 14:22:45
Trámite: C20 PATENTES O 1 REGISTRO/ 111 PRESENTA
Escripción: 01/02/2001 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

Folios: 45

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1 ☒ Patente de invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.		SOLICITUD DE:	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SMITHKLINE BEECHAM PLC ✓ Dirección: Brentford, Middlesex, Inglaterra Teléfono: Fax: E-mail: Domicilio: Brentford, Middlesex, Inglaterra ✓	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: GERMAN CASILLAS GARCIA ✓ Dirección: Carrera 13 # 37-43, Piso 12 ✓ Teléfono: 2857460 Fax: 2859267 E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 17'017.671 TP 2778	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Shing Yue CHAN- Timothy James ✓ (GATTAN- Ken SCHOENBERG) Dirección: Teléfono: Fax: E-mail: Domicilio: Parsippany, New Jersey, E.U.A. - Hightstown, Inglaterra c/o Burlington, Inglaterra ✓	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____	
5 Título (54) <u>COMPOSICIONES</u> <u>de purificación</u>			
6 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 9/22</u>			
7 Prioridad SI ☒ NO ☐ Fuente: Convención de París	(33) País de Origen <u>ESTADOS UNIDOS</u>	(32) Fecha <u>April 19, 2001</u>	(31) Número de Solicitud <u>GB0009522.4</u>
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐			
9 Comprobante de pago No. <u>23299, 23304</u> Fecha _____			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

1

SOLICITUD DE:

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM PLC

Dirección: New Horizons Court

Teléfono:

Fax:

E-mail

Domicilio: Brentford, Middlesex, Inglaterra

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

(74)

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección Carrera 13 No. 37-43, Piso 12

Teléfono:

2857480

Fax:

2858267

E-mail

info@castillograu.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ X NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Número 17.017.671 TP 2.878

4

INVENTOR(ES)

(72)

Nombre: Shing Yue Chen - Timothy James Gratton -

Bounkhéna Sengmanee

Dirección:

Teléfono:

Fax:

E-mail

Domicilio Parcipanny, New Jersey, E.U.A. -
WaybridgeSurrey, Inglaterra -Emmington, Australia

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Número _____

5

Título (54)

COMPOSICIONES

6

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/27

7

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

Inglaterra

(32) Fecha

Abril 19, 2000

(31) Número de Solicitud

GE 000522.4

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses

☐

12 meses

☐

18 meses

☐

Otro

☐

9

Comprobante de pago N°:

40.817/01

Fecha:

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

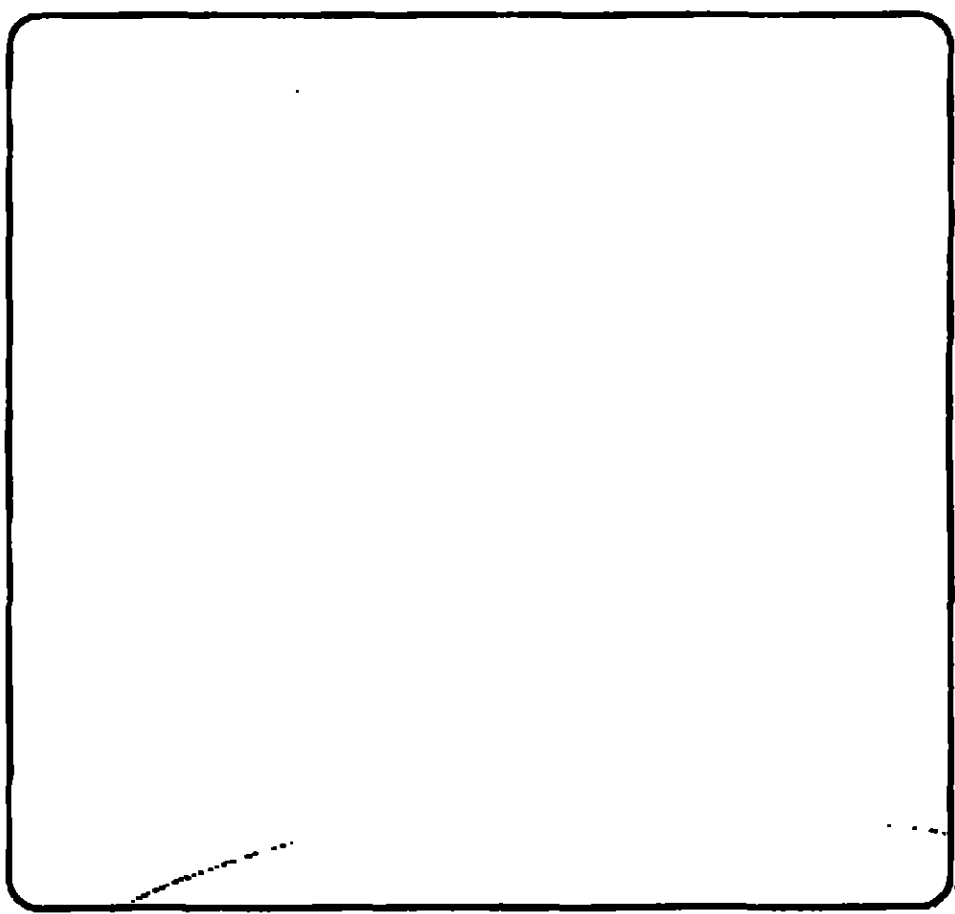
ANEXOS

10

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. PODER No. 15.346
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Descripción de la invención.
- ☐ Una o mas reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de una de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Acta final 12x12.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C. 17'017.671

T.P. 2778

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

4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 890176089-2

SUPERINTENDENCIA Y DE SERVICIO

Reducción : 01000000 C-200000

Folios: 45

Fecha (CCL): 2001-04-17 14:24:45

Trámite : CCE PATENTE D 1 MINISTERIO 411 FISCALIA

Dependencia: 2330 DIRECCION DE NUEVAS EMPRESAS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 23,299
FECHA : ABRIL 10 DE 2001

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA F30	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-4	2544144	10/04/2001	2,896,460.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REALIZADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N.º. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

MIT : 003176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 23,394
 FECHA : ABRIL 10 DE 2001

SUPERINTENDENCIA Y LICENCIAMIENTO
 Radiomóvil : 0102543 6000000
 Fecha (R30): 2001-04-17 14:22:43
 Trámite : CCE PROYECTOS D I REGISTRO/ 411 PRESENTA
 Dependencia: 2003 DIVISION DE AGENCIAS EXTERNOES

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
CASTILLO GRU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	650-00110-6	2344144	10/04/2001	2,076,480.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTRISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCAION DE UNA PRIORIDAD EN IZ	100,000.00
	TOTAL :	100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

Composición

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen N-acetil-p-aminofenol, conocido con los nombres genéricos de paracetamol, acetaminofeno y APAP (denominado en adelante en la presente descripción como paracetamol). En particular, la invención se refiere a una formulación de paracetamol de liberación sostenida con un perfil farmacocinético ventajoso.

10 El paracetamol es un agente analgésico y antipirético que se utiliza ampliamente en medicinas con receta y sin receta, a menudo en combinación con otros compuestos biológicamente activos.

15 Se ha informado que la ^{vida 1/2} semivida de eliminación del paracetamol está en el intervalo de 1,9-2,5 horas. Su absorción después de dosis orales de comprimidos de liberación inmediata convencionales se caracteriza por una absorción pasiva con una alta biodisponibilidad (80%) y una
20 concentración máxima en plasma de aparición rápida (t_{max} 30-90 min). Estas características determinan el régimen de dosificación convencional de 1000 mg cada 4 ó 6 horas para el fármaco. Aunque este régimen es aceptable para el tratamiento a corto plazo de dolor agudo, se hace
25 inconveniente en el contexto de un tratamiento a largo

plazo de dolor subcrónico o crónico. Por lo tanto, un paracetamol de liberación extendida puede mejorar la calidad de vida del paciente al reducir el número de dosis a tomar y al proporcionar niveles más uniformes del fármaco en la sangre, como se determina por las concentraciones de fármaco en plasma o suero.

Un producto de paracetamol diseñado para dosificación oral debería contener suficiente paracetamol para proporcionar aproximadamente la dosis diaria máxima cuando se toman dos comprimidos tres veces al día, es decir, aproximadamente de 600 mg a 667 mg por comprimido.

Se describe dicho producto en el documento EP-A-305051 (McNeil Inc), que describe un comprimido bicapa de liberación sostenida que contiene 650 ó 667 mg de paracetamol. Dichos comprimidos anteriormente descritos contienen cantidades iguales de paracetamol en una capa de liberación inmediata y en una capa de liberación sostenida. La capa de liberación sostenida la proporciona una matriz que comprende una mezcla de hidroxietilcelulosa y polivinilpirrolidona. McNeil Inc. comercializa dicho comprimido bicapa como Tylenol[®] Extended Relief en los Estados Unidos.

Una forma de dosificación oral de paracetamol de liberación sostenida diseñada para dosificación tid debería proporcionar también todo el beneficio de la liberación inmediata del paracetamol más un efecto sostenido. Por lo tanto, un producto de liberación sostenida de paracetamol ideal para administración oral debería ser adecuado para el tratamiento tanto de dolor agudo, tal como dolor dental o dolor de cabeza, como de dolor crónico, tal como el dolor asociado a la artritis.

10

Una desventaja potencial referente a una formulación que contiene más de una dosis convencional de paracetamol (500 mg) es la sobredosis accidental o intencionada. En dichas circunstancias, se ingerirá más paracetamol con una formulación de liberación extendida, en comparación con una formulación de liberación inmediata tradicional, para cualquier número dado de dosis unitarias tales como comprimidos. Esto podría tener consecuencias graves para un paciente con sobredosis, especialmente si se absorbe una gran cantidad de la dosis antes de que la terapia de rescate pueda iniciarse. Por lo tanto, sería preferible que la dosis unitaria (tal como un comprimido) estuviera diseñada para limitar la cantidad de paracetamol absorbido en las primeras pocas horas después de la dosificación. Una formulación de liberación sostenida ventajosa debería

15

20

25

A

mostrar por lo tanto una C_{max} media inferior (preferiblemente al menos un 20% inferior) que una formulación de liberación inmediata convencional, que sería indicativa de una exposición inicial menor.

- Una posible consecuencia de la formulación de un producto de paracetamol administrado oralmente diseñado para tener una C_{max} inferior y una velocidad de absorción más lenta, es que puede reducirse también la extensión de la absorción.
- 10 lo que puede conducir a niveles sistémicos sub-terapéuticos de fármaco 6-8 horas después de la dosificación, conduciendo así a un inicio prematuro del dolor antes de la administración de otra dosis.
- 15 Una ventaja más de un producto diseñado para tener una C_{max} inferior y una velocidad de absorción más lenta, en el que la extensión de la absorción es esencialmente completa (como se demuestra por una AUC corregida equivalente a la dosis en comparación con los comprimidos de liberación
- 20 inmediata), es que debería tener la ventaja de mantener los niveles terapéuticos de paracetamol en plasma durante largos periodos después de la dosificación, y proporcionar así analgesia durante más tiempo que el comprimido o cápsula de liberación inmediata convencional.
- 25 Además, como resultado de una C_{max} reducida, los niveles

10

sistémicos de paracetamol es probable que permanezcan a niveles más constantes, beneficiando así al paciente.

Aunque dicha formulación debería tener una C_{max} inferior comparada con una formulación inmediata convencional, sigue siendo deseable tener un rápido inicio del efecto, por lo tanto deberían alcanzarse rápidamente los niveles iniciales del fármaco en plasma (preferiblemente en 30 minutos) y mantenerse a niveles terapéuticos de $> 3 \mu\text{g/ml}$ durante al menos 1,3 horas, y preferiblemente 1,5 horas, más que con un comprimido o cápsula de liberación inmediata. Además, la extensión de la absorción debería ser equivalente a una formulación de liberación inmediata convencional.

Además, con una dosificación múltiple de una formulación de liberación sostenida, los niveles estacionarios de paracetamol en plasma deberían ser más constantes que los alcanzados después de una dosificación múltiple de una formulación de liberación inmediata convencional. Una medida conveniente de la fluctuación de las concentraciones en plasma es el índice de fluctuación (IF), que se define como $(C_{max} - C_{min}) / C_{media}$. Un valor del IF bajo (es decir < 1) se considera ventajoso, ya que sugiere una reducción de la variabilidad de las concentraciones en plasma, indicativo de un producto más seguro.

En resumen, un producto de paracetamol de liberación sostenida ventajoso para administración oral debería poseer los siguientes atributos farmacocinéticos:

- 5 (1) deberían alcanzarse rápidamente concentraciones en plasma del fármaco terapéuticamente activas;
- 10 (2) la concentración en plasma máxima media (C_{max}) debería ser al menos un 20% menor en comparación con la formulación de liberación inmediata convencional;
- 15 (3) debería mantenerse una concentración media en plasma de al menos 3 $\mu\text{g/ml}$ durante al menos 1,3 horas más (preferiblemente 1,5 horas más) que con una formulación de liberación inmediata convencional;
- 20 (4) la extensión de la absorción debería ser equivalente a un paracetamol de liberación inmediata convencional;
- 25 (5) los niveles en plasma de paracetamol después de una dosificación múltiple deberían ser más constantes en comparación con la dosificación múltiple de una formulación de liberación inmediata, medido mediante la reducción del índice de fluctuación.

Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que puede proporcionarse dicho perfil farmacocinético ventajoso mediante una formulación en dos fases (liberación inmediata y liberación sostenida) de paracetamol que satisface un
5 único perfil de liberación *in vitro*.

Consecuentemente, en un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica con una fase de liberación inmediata y una fase de liberación sostenida de paracetamol, comprendiendo la citada
10 composición de 600 a 750 mg de paracetamol por dosis unitaria y un vehículo farmacéuticamente aceptable, caracterizado por tener un perfil de disolución de paracetamol *in vitro* (determinado por el dispositivo USP
15 de tipo III, cesta de vaivén, con 250 ml de HCl 0,1 M a 37°C de temperatura, fijado a una velocidad de ciclo de 15 carreras/min) con las siguientes limitaciones:

- de 30 a 48% liberado después de 15 minutos
- 20 - de 56 a 75% liberado después de 60 minutos
- >85% liberado después de 180 minutos.

Preferiblemente, el perfil de disolución *in vitro* tiene las siguientes limitaciones:

- 25 - de 35 a 47% liberado después de 15 minutos

12
13

- de 58 a 73% liberado después de 60 minutos
- >90% liberado después de 180 minutos.

Lo más preferido es que el perfil de disolución in vitro
5 tenga las siguientes limitaciones:

- de 32 a 44% liberado después de 15 minutos
- de 62 a 70% liberado después de 60 minutos
- >95% liberado después de 180 minutos.

10 El paracetamol está presente adecuadamente en una cantidad
de 630 a 685 mg por dosis unitaria, más preferiblemente en
una cantidad de 650 a 667 mg por dosis unitaria, y más
preferiblemente en una cantidad de 665 mg por dosis
unitaria, de modo que un régimen de dosificación tid
15 suministrará una dosis diaria máxima de aproximadamente 4
g de paracetamol cuando se tomen dos dosis unitarias tres
veces al día.

Las formas de dosis unitaria preferidas incluyen
20 comprimidos o cápsulas.

La fase de liberación inmediata y la fase de liberación
sostenida contienen ambas paracetamol y un vehículo
farmacéuticamente aceptable, y se combinan adecuadamente
25 de forma conjunta en una forma de dosis unitaria. Por

ejemplo, la fase de liberación inmediata y la fase de liberación sostenida pueden ser combinaciones, gránulos o aglomerados separados que pueden mezclarse conjuntamente antes de comprimirse en un comprimido o rellenarse en una cápsula. Una forma de dosis unitaria preferida es un comprimido bicapa con una capa de liberación inmediata de paracetamol y una capa de liberación sostenida de paracetamol.

- 10 La fase de liberación sostenida comprende adecuadamente un polímero formador de matriz para proporcionar una liberación sostenida del paracetamol.

15 Los ejemplos de polímeros formadores de matriz incluyen tanto polímeros solubles en agua como insolubles en agua o mezclas de éstos, siendo preferidos los polímeros solubles. Los ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, 20 hidrogel de metacrilato, polietilenglicoles y goma de xantano. Un ejemplo de un polímero insoluble en agua es la etilcelulosa. Un polímero formador de matriz preferido es la hidroxipropilmetilcelulosa.

- 25 La cantidad de polímero formador de matriz en la fase de

15

liberación sostenida y las cantidades relativas de paracetamol en las fases de liberación sostenida y de liberación inmediata se seleccionan de modo que proporcionen la velocidad de disolución in vitro deseada, como se describió anteriormente en la presente descripción.

Así, el polímero formador de matriz se presenta adecuadamente en una cantidad del 0,5 al 10%, preferiblemente del 1 al 6%, y más preferiblemente del 2 al 4% en peso de la fase de liberación sostenida.

La fase de liberación sostenida comprende adecuadamente del 55 al 90% en peso del paracetamol total, y la fase de liberación inmediata comprende del 10 al 45% en peso del paracetamol total. Preferiblemente, la fase de liberación sostenida comprende del 60 al 80% en peso del paracetamol total, y la fase de liberación inmediata comprende del 20 al 40% en peso del paracetamol total. Más preferiblemente, la fase de liberación sostenida comprende del 65 al 75% en peso del paracetamol total y la fase de liberación inmediata comprende del 25 al 35% en peso del paracetamol total.

Las composiciones de la presente invención contendrán generalmente al menos un vehículo farmacéuticamente

15
16

1:

aceptable utilizado convencionalmente en la técnica de
formulación de comprimidos y/c cápsulas. Los vehículos
adecuados que pueden incorporarse incluyen lubricantes, por
ejemplo estearato de magnesio y ácido esteárico;
5 disgregantes, por ejemplo derivados de celulosa y
almidones; ligantes, por ejemplo almidones modificados,
derivados de celulosa y polivinilpirrolidona; deslizantes,
por ejemplo sílices coloidales; auxiliares de compresión,
por ejemplo derivados de celulosa; así como conservantes,
10 agentes de suspensión, agentes humectantes, agentes
aromatizantes, agentes de carga, adhesivos, agentes
colorantes y agentes edulcorantes apropiados para su forma.

Además del paracetamol, las composiciones de la invención
15 pueden contener también otros agentes farmacéuticamente
activos, por ejemplo otros analgésicos, agentes analgésicos
anti-inflamatorios, descongestivos, antihistamínicos,
antitusivos, etc.

20 Las composiciones pueden contener también un coadyuvante
analgésico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo
cafeína.

Las composiciones de la presente invención pueden
25 formularse mediante procedimientos convencionales de

16
17

mezcla, tales como granulación, combinación, rollenado y compresión.

Por ejemplo, pueden producirse comprimidos mediante un
5 procedimiento de granulación en húmedo, en el que la fase
de liberación inmediata y la fase de liberación sostenida
se preparan por separado. Para cada una de las fases de
liberación inmediata o de liberación sostenida, se tamizan
adecuadamente la sustancia activa del fármaco y los
10 excipientes y se mezclan en una mezcladora granuladora de
alta cizalla o en un secador de lecho fluidizado. Se
granula la combinación por adición de una solución
granuladora (típicamente agua purificada, agente de
disgregación disuelto/dispersado en agua purificada, o
15 fármaco disuelto/dispersado en agua purificada o en un
disolvente adecuado) pulverizada en la granuladora
mezcladora de alta cizalla o en el secador de lecho
fluidizado. Si se desea, pueden añadirse agentes
humectantes, por ejemplo tensioactivos. Los gránulos
20 resultantes (opcionalmente aglomerados) se secan
habitualmente con una humedad residual del 1-5% mediante
técnicas de bandeja, de lecho fluidizado o de secado por
microondas. Los gránulos secos se muelen para producir un
tamaño de partícula uniforme, se combinan con excipientes
25 extragranulares según sea necesario, típicamente con un

18

lubricante y deslizante (por ejemplo estearato de magnesio, dióxido de silicio). Los gránulos de liberación inmediata y de liberación sostenida preparados separadamente pueden comprimirse conjuntamente utilizando una prensa de
5 compresión rotatoria (tal como una prensa de comprimidos bicapa), típicamente en el intervalo de 600 a 750 mg. Los comprimidos resultantes pueden recubrirse en una batea de recubrimiento con un recubrimiento de película acuosa típicamente del 1-5%, seguido de pulido con cera.

10

Como alternativa, pueden producirse comprimidos mediante un procedimiento de compresión directa. La sustancia activa del fármaco y los excipientes para las fases de liberación inmediata y liberación sostenida se tamizan adecuadamente
15 por separado y se mezclan en un mezclador adecuado, por ejemplo, un mezclador de cono, de cubo o en V. Se añaden otros excipientes según sea necesario, y se vuelven a mezclar. Las fases de liberación inmediata y de liberación sostenida preparadas separadamente pueden combinarse y
20 comprimirse conjuntamente utilizando una prensa de comprimidos rotatoria como se describió anteriormente en la presente descripción. Los comprimidos resultantes pueden recubrirse en una batea de recubrimiento.

25

También pueden prepararse comprimidos utilizando tanto

7/19

procedimientos de granulación en húmedo como de compresión directa. Por ejemplo, la fase de liberación sostenida puede prepararse mediante granulación en húmedo, como se describió anteriormente en la presente descripción, mientras que la fase de liberación inmediata puede prepararse mediante combinación de los excipientes para compresión directa. Además, están también disponibles combinaciones comercialmente disponibles de paracetamol de liberación inmediata para compresión directa, tal como paracetamol DC90, suministrado por Rhone Poulenc. Las dos fases pueden combinarse entonces y comprimirse conjuntamente como se describió anteriormente en la presente descripción.

15 Adecuadamente, las cápsulas pueden producirse mediante la preparación por separado de las fases de liberación inmediata y de liberación sostenida mediante tamizado y mezcla de la sustancia activa del fármaco y los excipientes en un mezclador adecuado, por ejemplo un mezclador de cono, de cubo o en V. Se añaden otros excipientes según sea necesario, típicamente un lubricante y deslizante, y se combina la mezcla. Las fases de liberación inmediata y de liberación sostenida preparadas separadamente pueden combinarse entonces y rellenarse cápsulas con un peso de

20

25 relleno que se encuentra típicamente en el intervalo de 600

2019

a 750 mg. utilizando una máquina de relleno de cápsulas convencional.

Los siguientes Ejemplos ilustran las ventajosas propiedades de las composiciones de la presente invención.

Ejemplo 1

Este ejemplo compara las propiedades de un comprimido de 500 mg de liberación inmediata comercialmente disponible, con dos comprimidos prototipo bicapa de liberación sostenida (formulaciones A y B) que tienen ambos un perfil de disolución in vitro fuera del alcance de la presente invención.

Estos comprimidos prototipos, que contienen un total de aproximadamente 650 mg de paracetamol, se prepararon a partir de los siguientes ingredientes:

Ingredientes	Formulación de comprimido A		Formulación de comprimido B	
	mg/ comprimido	% p/p	mg/ comprimido	% p/p
Capa de liberación sostenida				
Paracetamol	264,00	34,75	40,39	32,12
HPMC de alta viscosidad	18,96	2,49	25,96	1,34
Almidón pregelatinizado	21,20	2,77	32,15	4,15

20
2

5

10

Pa. antipirretica	5.85	0.77	8.98	1.15
HPMC de baja viscosidad	5.09	0.67	7.77	1.00
Paracetamol	0.93	0.12	1.45	0.19
Capa de liberación inmediata				
Granulado de paracetamol comprimible directamente en DC90	435.50	54.36	781.5	98.62
Croscarmellose primario de DC90	1754.84	217.91	1351.504	167.52
Recubrimiento de película y otros	8.25	1.04	8.25	1.04
Total	760.22	100.00	774.25	100.00
% de LSLI de APAP	41.1249		46.1193	

15

20

El n° DC90 es un granulado de paracetamol directamente comprimible disponible comercialmente, que contiene aproximadamente un 90% en peso de paracetamol junto con almidón pregelatinizado, croscarmelosa de ácido, polivinilpirrolidona y ácido esteárico.

Los perfiles de liberación de las formulaciones de ensayo A y B se caracterizaron utilizando el dispositivo JSP de tipo III (cesta de valvén) con 250 ml de HCl 0.1 M a 37°C de temperatura fijado a una velocidad de ciclo de 15 carreras/min. Ambas formulaciones comprendían un componente de liberación inmediata que se liberaba en los primeros quince minutos y un componente de liberación sostenida que

5

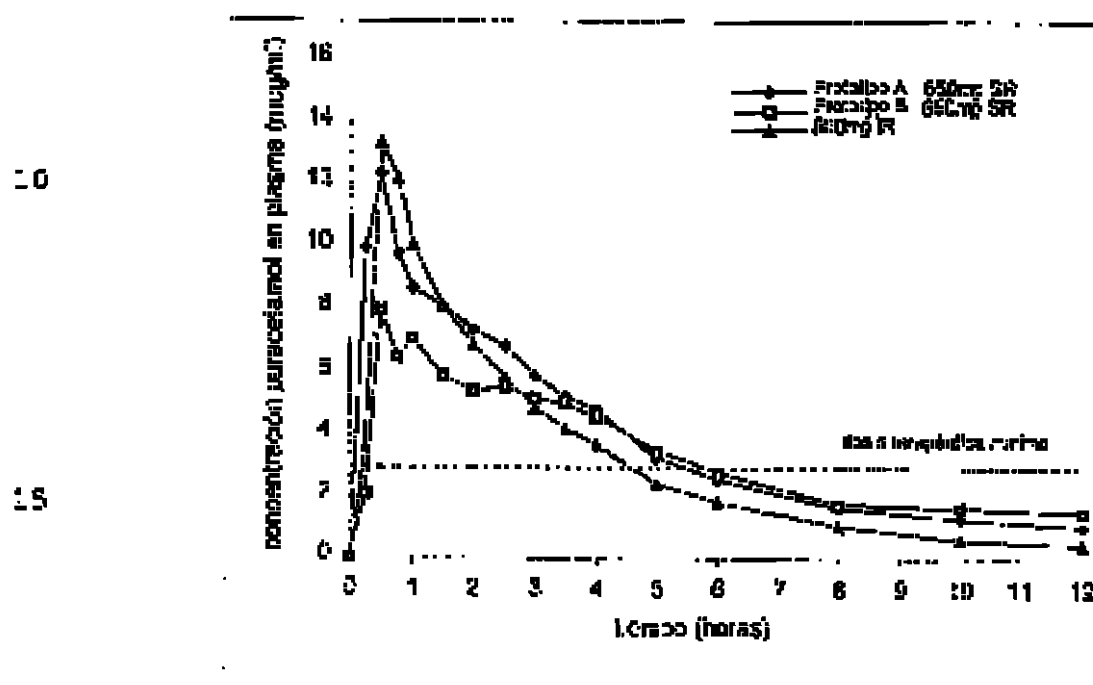
Tabla 1: Perfiles de disolución para los comprimidos A y B.

20

Se evaluaron las dos fórmulas prototípicas en un estudio farmacodinámico en voluntarios sanos en ayunas. El diseño

del estudio era un cruzamiento triple que implicaba a seis voluntarios, utilizando comprimidos de liberación inmediata de 500 mg de paracetamol como control. Se muestran los perfiles farmacocinéticos medios en la Figura 1.

FIGURA 1



Los resultados del estudio biológico demostraron que ni la formulación A ni la B cumplían los criterios de alcanzar una concentración media en plasma de paracetamol de 3 µg/ml durante al menos 1,5 horas más que con el comprimido de liberación inmediata, manteniéndose niveles superiores a 3 µg/ml sólo durante aproximadamente 5,4 horas para la

formulación A y 5,8 horas para la formulación B, en comparación con las 4,8 horas para la fórmula de referencia (comprimidos de 500 mg de paracetamol de liberación inmediata).

5

Los valores medios de C_{max} para la formulación A y la formulación B fueron de 15.0 y 9.6 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, en comparación con los 17.3 $\mu\text{g/ml}$ del comprimido de liberación inmediata de 500 mg y los valores de AUC corregidos de dosis media fueron de 45.9 $\mu\text{g h/ml}$ para la formulación A, 40.1 $\mu\text{g h/ml}$ para la formulación B y 43.2 $\mu\text{g h/ml}$ para el comprimido de liberación inmediata de 500 mg. El valor inferior de AUC observado para la formulación B era indicativo de una extensión reducida de la absorción.

10

Ejemplo 2

Este ejemplo compara las propiedades de un comprimido de 500 mg de liberación inmediata comercialmente disponible con un comprimido bicapa de liberación sostenida (Formulación C) con un perfil de disolución *in vitro* que entra dentro del alcance de la presente invención.

20

Este comprimido bicapa ventajoso que contiene un total de 666.6 mg de paracetamol se preparó a partir de los siguientes ingredientes:

25

25

5

10

15

Característica	Porcentaje de cumplimiento	
	mg/ comprimido	%
Formación	47,51	64,30
HPMC de alta viscosidad	15,13	2,10
Almidón pregelatinizado	5,14	0,80
Polivinilpirrolidona	10,25	1,40
HPMC de baja viscosidad	4,13	1,12
Estearato de magnesio	1,54	0,22
Capa de liberación inmediata		
Ultramicro de paracetamol (frononema comprimido 100%)	214,31	29,21
Formación de paracetamol de DCPS	1191,70	164,70
Disolución de paracetamol y agua	6,308	0,80
Total	754,2	100%
% p/p 1.000 de APAP	71,59	

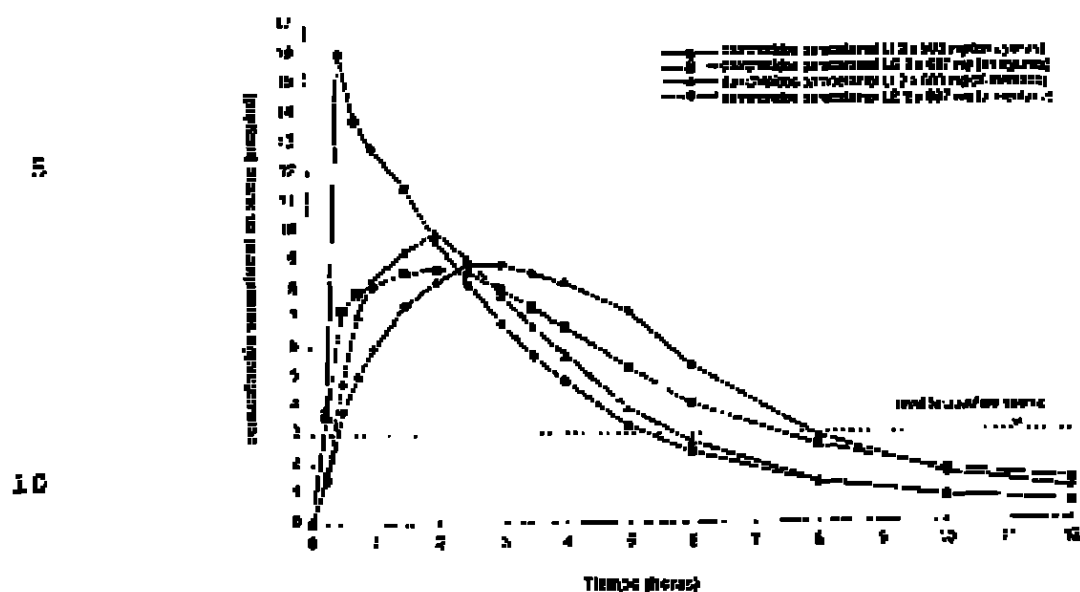
Se caracterizó el perfil de liberación de la formulación de ensayo C utilizando el dispositivo USP de tipo III (cesta de vaivén), como se describió anteriormente en la presente descripción, y se encontró que tenía la siguiente velocidad de disolución que se detalla en la tabla 2.

Tabla 2: Perfil de disolución para la Formulación C

Tiempo (minutos)	Resultados de la liberación in vitro (% paracetamol liberado)
15	39,4%
50	64,4%
120	89,0%
180	101,8%

Se evaluó la Formulación C en un estudio farmacocinético. El diseño del estudio fue un cuádruple cruzamiento, utilizando un panel de 24 voluntarios sanos que comparaba la farmacocinética del paracetamol en ayuno en estados alimentados y en ayunas después de una dosis de dos comprimidos de fórmula C, y de una dosis de dos comprimidos de 500 mg de paracetamol de liberación inmediata convencionales comercializados actualmente. Los perfiles farmacocinéticos medios se muestran en la Figura 2.

FIGURA 2



La Formulación C cumplía todos los criterios farmacocinéticos descritos anteriormente para un comprimido de paracetamol de liberación sostenida ideal. El análisis farmacocinético demostró que la C_{max} era significativamente inferior para la formulación C (valor medio 10,1 µg/ml), en comparación con el producto de liberación inmediata de referencia (valor medio 13,7 µg/ml) (en estado alimentado). Además, se alcanzaron rápidamente las concentraciones terapéuticas en suero y se mantuvieron niveles medios en suero de 3 µg hasta 7,4 horas después de la dosis, en comparación con las sólo 5,3 horas después de la dosis del comprimido de liberación inmediata de 500 mg. Las dos

fórmulas eran bioequivalentes con respecto al AUC, indicando que la extensión de la absorción era la misma para la formulación C que para el paracetamol de liberación inmediata convencional.

5

Estas ventajosas propiedades de la formulación C son particularmente sorprendentes cuando se comparan con las concentraciones en plasma descritas en el Ejemplo 1 del documento EP A 305051, lo que sugiere que la C_{max} de la formulación de paracetamol de liberación sostenida anteriormente descrita es tan alta como la observada para una formulación de liberación inmediata.

10

Ejemplo 3

15

Este ejemplo compara las propiedades de un comprimido de paracetamol de 500 mg de liberación inmediata comercialmente disponible con otro comprimido bicapa de liberación sostenida (Formulación D) con un perfil de disolución in vitro dentro del alcance de la presente invención.

20

El comprimido bicapa de la Formulación E era esencialmente similar al de la Formulación C, excepto porque contenía un total de 665 mg de paracetamol y tenía una relación ligeramente distinta de paracetamol de liberación sostenida

25

20
74

a liberación inmediata (% p/p LS:LI de APAP era de 69:31).

Se caracterizó el perfil de liberación de la formulación de ensayo E utilizando el dispositivo USP de tipo III (cesta de vaivén) como se describió anteriormente en la presente descripción, y se encontró que tenía la velocidad de disolución siguiente detallada en la tabla 3.

Tabla 3: Perfil de disolución para la Formulación D

10	Time (minutes)	Results of release in vitro
		(% of paracetamol released)
	15	40.8%
15	60	65.0%
	120	90.2%
	180	101.8%

Se evaluó la formulación D en otro estudio biológico que implicaba a 27 sujetos. El estudio era un cruzamiento de dosis múltiples abierto en sujetos sanos. Hubo dos sesiones del estudio, cada una constituida por dos días de dosificación, con 24 horas de muestras de sangre en el segundo día. Las sesiones de estudio se espaciaron 48 horas.

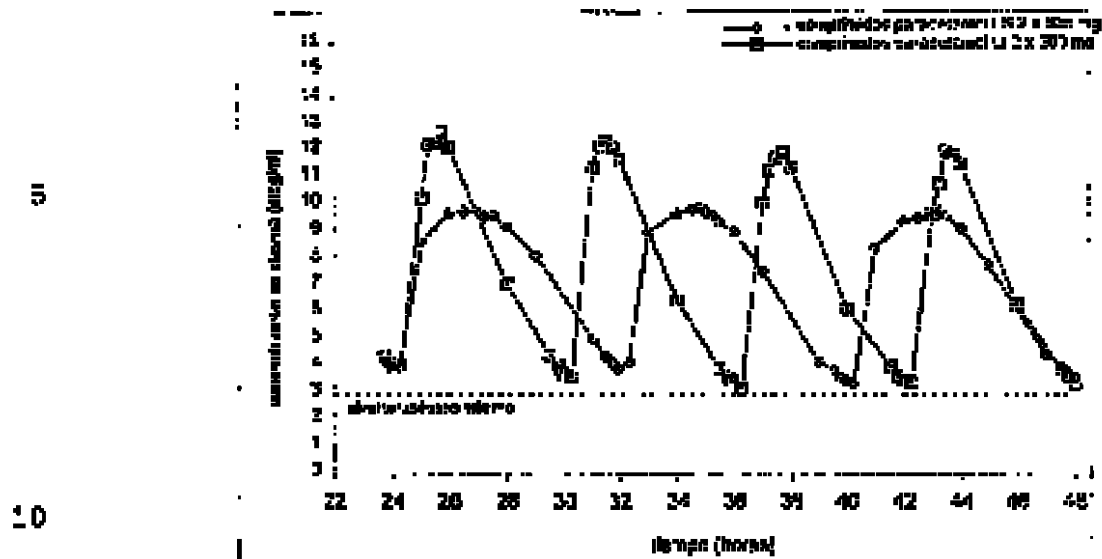
30

Los dos tratamientos de estudio fueron los siguientes:

- 2 comprimidos bicapa de liberación sostenida (LS) de formulación D, cada uno conteniendo 665 mg, administrados tres veces al día (cada 6 horas).
- 2 comprimidos de 500 mg de paracetamol de liberación inmediata (LI) administrados cuatro veces al día (cada 6 horas).

Se realizó el análisis farmacocinético durante el período de 24-48 horas después del inicio del régimen de dosificación. Los resultados mostraron que los dos tratamientos eran bioequivalentes con respecto al AUC_{0-48} y que la formulación de LS proporcionó una C_{min} inferior, una C_{max} superior y un índice de fluctuación (IF) sustancialmente inferior, en comparación con la formulación de liberación inmediata. Los valores de IF fueron de 0.957 para el comprimido de LS y de 1.382 para el comprimido de paracetamol de liberación inmediata. La diferencia era altamente significativa ($p < 0.001$). Las concentraciones medias de paracetamol en plasma frente al tiempo se muestran en la Figura 3.

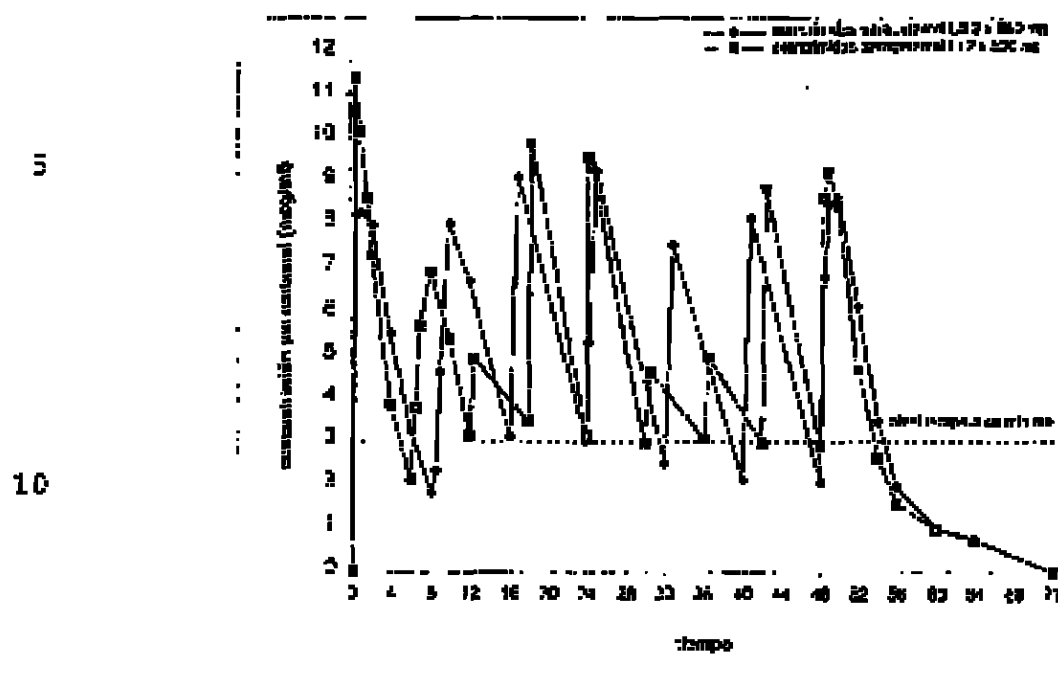
FIGURA 3



El IF sustancialmente inferior para el producto de LS resulta sorprendente, considerando los informes anteriores de un estudio biológico en estado estacionario realizado con comprimidos bicapa de 650 mg (Tylenol Extended Relief), que mostró que el producto de LS tenía un IF numéricamente superior (1,49) en comparación con un comprimido de L7 de 500 mg de referencia (1,44), como ilustra la Figura 4. Además, los niveles de paracetamol en plasma se mantenían sustancialmente por encima de 3 µg/ml durante todo el período de estudio, lo que está en contraposición con el estudio en estado estacionario reseñado para Tylenol[®] Extended Relief.

32

FIGURA 4



15 El bajo valor de IF<1 encontrado para la formulación D es particularmente ventajoso para una formulación de liberación sostenida, ya que indica una reducción de la variabilidad de la concentración en plasma, sugiriendo un producto mucho más seguro y de confianza.

20

Ejemplo 4

Este ejemplo compara las propiedades clínicas de un comprimido de liberación inmediata (LI) de 500 mg de paracetamol comercialmente disponible, con un comprimido
25 bicapa de liberación sostenida (LS) de formulación D.

El estudio era un estudio de eficacia multicentro, de diseño único, de doble ciego, de doble ficticio, de grupo con dos brazos en paralelo que implicaba a 513 pacientes con dolor dental post-quirúrgico después de la extracción del tercer molar con anestesia general, para comparar la eficacia de una dosis de 2 comprimidos de un comprimido de liberación sostenida que contenía 665 mg de paracetamol por comprimido (252 pacientes), o una dosis de 2 comprimidos de un comprimido comercialmente disponible que contenía 500 mg de paracetamol de liberación inmediata por comprimido (256 pacientes).

Se asignaron aleatoriamente los pacientes para recibir uno de los dos tratamientos después de la cirugía, cuando el dolor post-quirúrgico había alcanzado una intensidad moderada/ fuerte, definida mediante un registro de 20 mm en una escala analógica visual. Los pacientes permanecieron en la clínica durante 4 horas después de recibir la medicación del estudio y completaron las evaluaciones del dolor a intervalos de hasta, e incluyendo, 4 horas, cuando se realizó una evaluación global del alivio del dolor. Se dio de alta a los pacientes de la clínica y siguieron completando las evaluaciones de dolor en casa durante 4 horas. Si se tomaron analgésicos adicionales durante el período de evaluación de 6 horas (re-medicación), se

34

consideró que el paciente había completado el estudio.

Los parámetros medidos durante el estudio fueron los siguientes:

5

Parámetro primario

Alivio general del dolor: medido en una escala verbal de 5 puntos (escaso, poco, bueno, muy bueno, excelente) 4 horas después del tratamiento.

10

Parámetros secundarios

Se realizaron otras evaluaciones del dolor 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas después del tratamiento (véase a continuación). Los resultados proporcionaron información sobre el alivio del dolor y la intensidad del dolor con el tiempo. Además, se midió el tiempo de re-medicación.

15

Alivio del dolor: basado en una escala de valoración visual de 5 puntos [sin alivio (0), un pequeño alivio (1), algo de alivio (2), mucho alivio (3), alivio completo (4)]. Se realizaron los siguientes cálculos: alivio del pico de dolor, tiempo para el alivio del pico de dolor y alivio del dolor total (a 1, 4, 6 y 8 horas):

20

Diferencia de intensidad del dolor: basada en una escala de valoración visual de 4 puntos [ninguna (0), leve (1), moderada (2) y importante (3)]. Se calcularon las

25

35

diferencias respecto de la línea base. Se realizaron los siguientes cálculos: diferencia de intensidad con el pico de dolor, tiempo para la diferencia de intensidad con el pico de dolor y diferencias de intensidad del dolor sumadas (a 4, 6 y 8 horas).

Diferencia de intensidad analógica del dolor: basada en una escala analógica visual de 0 (sin dolor) a 100 (dolor insoportable). Se calcularon las diferencias de intensidad analógica del dolor sumadas (desde la línea base) a 4, 6 y 8 horas.

Resultados

Basándose en la evaluación global del paciente a las 4 horas, el producto de liberación extendida se mostró equivalente o mejor que el producto de liberación inmediata. Se definió una respuesta con éxito como una valoración de "muy bueno" o "excelente": 86 de 252 (35,1%) pacientes tratados con la formulación de paracetamol de LE proporcionaron una respuesta con éxito, comparado con los 71 de 252 (27,7%) pacientes tratados con paracetamol de LI convencional. Se concluyó que había equivalencia, entre las dos formulaciones por el intervalo de confianza del 95% de la diferencia de tratamientos (7,3% a favor del paracetamol de LE).

26

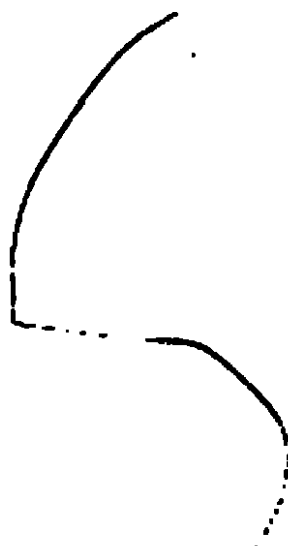
No hubo diferencias significativas entre el paracetamol de LS y el paracetamol de LI convencional en el desarrollo de la analgesia (tiempo para el alivio del pico de dolor, tiempo para la diferencia de intensidad con el pico de dolor, alivio total del dolor 1 hora después del tratamiento) o efecto analgésico del pico (alivio del pico de dolor, diferencia de intensidad con el pico de dolor). Sin embargo, el comprimido de LS era significativamente más eficaz que el paracetamol de LI convencional para la diferencia de intensidad analógica del dolor sumada a las 6 horas ($p=0,0344$) y a las 8 horas ($p=0,02530$). Además, el tiempo medio hasta la re-medicación fue más largo para el paracetamol de LS (245 minutos), en comparación con el paracetamol de LI convencional (190 minutos). Aunque esto no era estadísticamente significativo, resultó evidente por la separación de las dos curvas en el gráfico de Kaplan Meier, que se sumó entre aproximadamente 3 y 5 horas una proporción menor de pacientes tratados con paracetamol de LS, en comparación con los tratados con paracetamol de LI convencional.

Estos resultados indicaban que el comprimido de LS proporcionaba una rápida analgesia que se mantenía hasta ocho horas después de la dosificación y que el comprimido de LS tenía una duración mayor de su efecto que el

32

32

paracetamol de Li.



Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica con una fase de liberación inmediata y una fase de liberación sostenida de paracetamol, comprendiendo la citada composición de 600 a 700 mg de paracetamol por dosis unitaria y un vehículo farmacéuticamente aceptable, caracterizada por tener un perfil de disolución in vitro (determinado por el dispositivo USP de tipo III, cesta de valvón, con 250 ml de HCl 0,1 M a 37°C de temperatura, fijado a una velocidad de ciclo de 15 carreras/min; con las siguientes limitaciones:
 - de 30 a 48% liberado después de 15 minutos
 - de 56 a 75% liberado después de 60 minutos
 - >85% liberado después de 180 minutos.
2. Una composición según la reivindicación 1, en la que el perfil de disolución in vitro tiene las siguientes limitaciones:
 - de 35 a 47% liberado después de 15 minutos
 - de 58 a 73% liberado después de 60 minutos
 - >90% liberado después de 180 minutos.
3. Una composición según las reivindicaciones 1 ó 2, en

39

1a) la que el perfil de disolución in vitro tiene las siguientes limitaciones:

- de 33 a 44% liberado después de 15 minutos
- de 62 a 70% liberado después de 60 minutos
- 95% liberado después de 120 minutos.

10 4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el paracetamol está presente en una cantidad de 630 a 680 mg por dosis unitaria.

5. Una composición según la reivindicación 4, en la que el paracetamol está presente en una cantidad de 650 a 667 mg por dosis unitaria.

15 6. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la dosis unitaria es un comprimido o cápsula.

20 7. Una composición según la reivindicación 6, que es un comprimido bicapa con una fase de liberación sostenida en una capa y una fase de liberación inmediata en la otra capa.

25 8. Una composición según una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 7, en la que la fase de liberación sostenida comprende un polímero formador de matriz para proporcionar una liberación sostenida del paracetamol.

5

8. Una composición según la reivindicación 8, en la que el polímero formador de matriz es un polímero soluble en agua o insoluble en agua o una mezcla de éstos.

10

10. Una composición según la reivindicación 9, en la que el polímero formador de matriz se selecciona de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidrogeles de metacrilato, polietilenglicoles, goma de xantano o etilcelulosa o una mezcla de éstas.

15

11. Una composición según la reivindicación 10, en la que el polímero formador de matriz es hidroxipropilmetilcelulosa.

20

12. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en la que el polímero formador de matriz está presente en una cantidad del 0,5 al 10% en peso de la fase de liberación sostenida.

25

13. Una composición según la reivindicación 12, en la que el polímero formador de matriz está presente en una cantidad del 1 al 6% en peso de la fase de liberación sostenida.
- 5
14. Una composición según la reivindicación 13, en la que el polímero formador de matriz está presente en una cantidad del 2 al 4% en peso de la fase de liberación sostenida.
- 10
15. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la fase de liberación sostenida comprende del 55 al 90% en peso del paracetamol total, y la fase de liberación inmediata comprende del 10 al 45% en peso del paracetamol total.
- 15
16. Una composición según la reivindicación 15, en la que la fase de liberación sostenida comprende del 50 al 85% en peso del paracetamol total, y la fase de liberación inmediata comprende del 20 al 40% en peso del paracetamol total.
- 20
17. Una composición según la reivindicación 16, en la que la fase de liberación sostenida comprende del 65 al
- 25

75% en peso del paracetamol total, y la fase de liberación inmediata comprende del 25 al 35% en peso del paracetamol total.

42

Resumen

Se describe una composición farmacéutica que comprende una fase de liberación inmediata y una fase de liberación sostenida de paracetamol, que tiene un perfil de disolución in vitro único que da como resultado ventajosas propiedades farmacocinéticas.

EXTRACCIO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD: 01-29583 (51) INTCL: A61K 9/22.
(32) FECHA DE PRESENTACION: 17-04-01 (71) SOLICITANTE:
SMITHKLINE BEECHAM PLC
(30) PRIORIDAD: SI.
(31) No. DE SOLICITUD: GB 0009522.4 (72) INVENTOR(ES):
Shing Yue CHAN-Timothy James
(32) FECHA DE PRESENTACION: Abril 19, 2000 GRATTAN-Ken SINGMANER
(33) PAIS: REGLATERRA (74) APODERADO:
GERMAN CASTILLO GRAU

(34) TITULO: COMPOSICIONES

(57) RESUMEN:

1. Una composicion farmacéutica con una fase de liberacion inmediata y una fase de liberacion sostenida de paracetamol, comprendiendo la citada composicion de 600 a 700 mg de paracetamol por dosis unitaria y un vehiculo farmacéuticamente aceptable, caracterizada por tener un perfil de disolucion in vitro (determinado por el dispositivo USP de tipo III, cesta de valvén, con 250 ml de HCl 0,1 M a 37°C de temperatura, fijada a una velocidad de ciclo de 15 carreras/min) con las siguientes limitaciones:
 - de 30 a 10% liberado después de 15 minutos
 - de 55 a 75% liberado después de 60 minutos
 - >65% liberado después de 180 minutos.



INFORME DE PROTOCOLO

Expedi nte 01-29583

Fecha: 2 de junio del 2001.

Se certifica que:

Desde 3 de agosto de 1993,
del folio 77.223 al folio 77.227 del
libro de Protocolo N° 261, obra el poder
N° 15.346 conferido por SMITHKLINE
BERCHAM plc.

domiciliado(a) en Brentford, Middlesex,
Inglaterra

al doctor GERMAN CASTILLO G. y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSONE y/o LUIS F. CASTILLO GIBSONE

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir Si.

Revisado_____.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

46

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fec **Industria y Comercio**
 Registro: 01229583 **Folios:** 45
 Fecha: 2001-04-17 14:22:45
 Trámite: 1.22 PATENTES 0 1 REGISTRO 111 PRESENTA
 Dirección: 2320 DIVISION DE REGISTRO DE MARCAS

Carrera 13 No. 27-08 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia