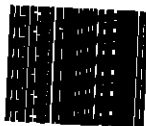


PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Acción: 11/10/02/4 000000000
a (COP): 2003-12-02 16:44:17
ste : 011 PCI-PRIME J/S FDS MNCI 411 PRESENTAC:
ndencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

03 106074 00

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2
S LICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.
Dirección: 980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS, Inglaterra.
Nacionalidad o Domicilio: Middlesex,
Inglaterra.
Lugar de Constitución: Inglaterra.
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3
REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

4
INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: GRATTAN, Timothy James.
Dirección: GlaxoSmithKline, St. George's Avenue, Weybridge, Surrey KT13 0DE,
Inglaterra.
Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/06046 Fecha: 03/06/02
Publicación Internacional No. WO 02/100391 A1 Fecha: 19/12/02

6
Título (54) "COMPRESIDO PARA TRAGAR QUE COMPRENDE PARACETAMOL"

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/165

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	GB	08/06/01	0114069.8

9 Comprobante de Pago No. 3-83.313 Fecha: 13-11-03

ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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)
- ☒ 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.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción Capítulo Revindicatorio como fue inicialmente presentado en Fase Internacional junto con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 B14 T.P. 10.784

2

NIT : B00176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 3 - 83,313
FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19921153	13/11/2003	5,818,000.00

C O N C E P T

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS NIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

Exp. 03.001 - 113.4

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 057-2003

de los documentos anexos a un poder escrito en español y en inglés, otorgado por Peter John GIDDINGS como Abogado y Funcionario Autorizado a nombre de SmithKline Beecham p.l.c.

=====

A continuación se encuentra certificación notarial en español, expedida por JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de Londres, Inglaterra, de fecha 31 de Marzo de 2003.

=====

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

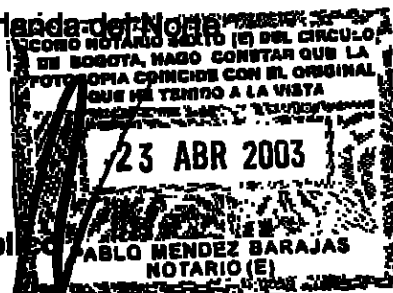
1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. Ha sido firmado por James Kerr Milligan

3. actuando en su capacidad de Notario Público

4. posee el sello/estampilla de dicho Notario Público



CERTIFICADO

Angela A. Pulecio Mayorga
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No. 0177 del/97 MinJusticia

5. en Londres

6. El 1º de Abril de 2003

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad

8. No. G139097

9. Sello/Estampilla

(Sello): DESPACHO DE ASUNTOS EXTERIORES Y DE LA MANCOMUNIDAD

10. Firma

(Firma)

R. Bawden

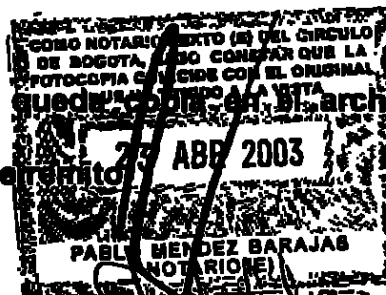
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a utilizar en un país que no sea parte de la Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse ante la sección consular de la misión que represente dicho país.

=====

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me refiero.

Bogotá, D.C. 14 de Abril de 2003



ANGELITA PULECIO MAYORGA
Traductor é Intérprete Oficial
Resol No. 0177 del/97 MinJusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

manu

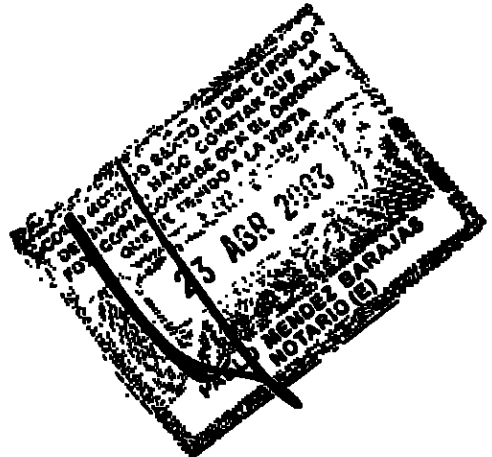
020401

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 APR 15 A 11:11

JEFECIA LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS C...



Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

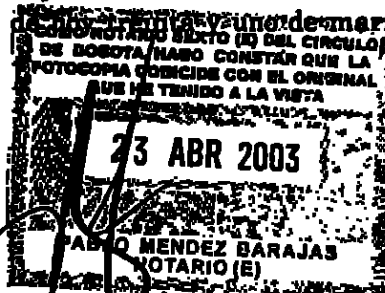
CERTIFICO:

QUE el Poder que se adjunta fue firmado en nombre y representación de la Sociedad inglesa denominada "**SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.**", Sociedad legalmente constituida por un periodo de duración que aún no ha terminado y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **2337959**, con domicilio social en **980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS**, Inglaterra, por el Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la referida Sociedad;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el **12 de julio de 2002**, copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en Londres, el día **23 de marzo** del año **dos mil tres**.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

SCOTT & BOWEN
NOTARIES

DE PINNA
25 Finsbury London WC1A 1LJ



COLOMBIA
PODER

Los a

Smi

c

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 01 April 2003

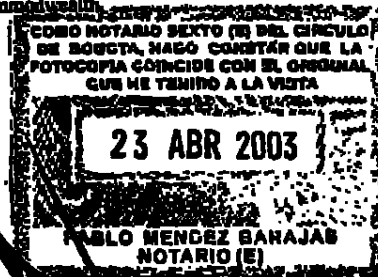
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8. Number/sous No

G139097

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

7

COLOMBIA

PODER - POWER OF ATTORNEY

Los abajo firmados,

Smithkline Beecham p.l.c.

con domicilio en

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los autos a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

NOTA: Este documento es una copia de un original que se encuentra en el archivo de la firma. La copia es válida para todos los efectos legales.

ABR 2013

PABLO NOTARI

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA.

para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

SmithKline Beecham p.l.c.

of

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27/ APR 2003
NOTARIO (E)

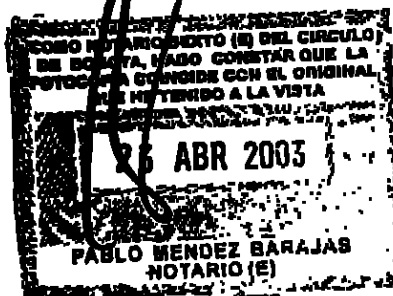
prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

.....
Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official on behalf of
SmtihKline Beecham p.l.c.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 200 ,
compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado
antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y
firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo
para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 200 ,
compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el
condado antes citado,

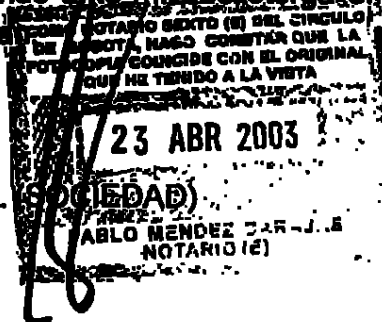
a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y
firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo
para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

Hoy de de 200 , compareció
, a quien conozco y



de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de , Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de

, Condado de

Estado de , Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de

, Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en

Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

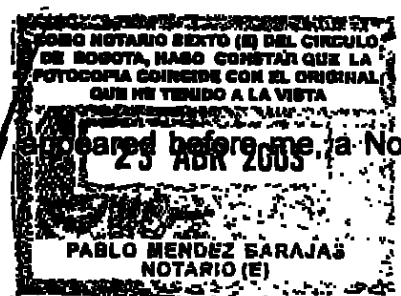
Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 200 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of
On this day of , 200 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

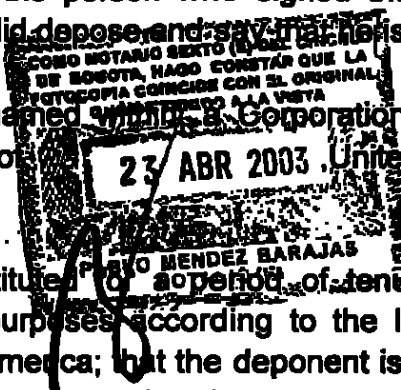
to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that
executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

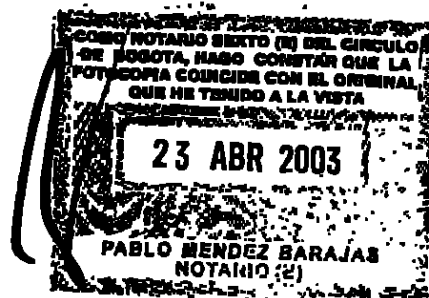
United States of America
State of {ss
County of
On this day of , 200 , personally
came

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing
instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the
of

, the company named ~~United B. Corporation~~ organized
and existing under the laws of the State of ~~United States of~~
America, domiciled at the City of
County of , State of
United States of America, legally constituted ~~to~~ ~~for~~ ~~period~~ of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the
State of , United States of America; that the deponent is authorized
by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate
seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included
within the corporate purposes of the Company.



The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at _____, State of _____, under date of _____, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.



FOKs 14, 15, 16
effects R/D
negot - auth
negot univis

17
14

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente MM/C70477	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 02/06046	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03/06/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 08/06/2001
Solicitante SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

COMPRESO PARA TRAGAR QUE COMPRENDE PARACETAMOL

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/06046

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K31/165 A61K9/20 A61K9/28

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, WPI Dato, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	W0 98 46215 A (CIMA LABS INC) 22 de Octubre de 1998 (1998-10-22) Ejemplo 4	1, 2, 6-8, 11, 12, 18
X	W0 99 04758 A (CICCARELLO FRANCO; ELAN CORP PLC (IE); BONADEO DANIELE (IT); PAGA) 4 de Febrero de 1999 (1999-02-04) Ejemplo 5	1, 2, 6, 7, 11, 12, 18
X	EP 0 737 473 A (CIMA LABS INC) 16 de Octubre de 1996 (1996-10-16) Ejemplo 1	1-3, 6 11, 12, 18
X	GB 2 103 087 A (BRISTOL MYERS CO) 16 de Febrero de 1983 (1983-02-16) citado en la solicitud reivindicación 7	1, 2

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

17 de Septiembre de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

26/09/2002

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Zimmer, B

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/06046

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 0 418 564 A (BAYER AG) 27 de Marzo de 1991 (1991-03-27) Ejemplos 5, 6	10-17 20-24
P,X	US 6 277 409 B1 (BUNICK FRANK J ET AL) 21 de Agosto de 2001 (2001-08-21) Ejemplo 1	1, 2, 4 6-8, 13, 15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No. **17**
PCT/EP 02/06046

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9846215 A	22-10-1998	AU 726336 B2 AU 6896998 A EP 0975336 A1 JP 2001524956 T US 6024981 A W0 9846215 A1 US 6221392 B1	02-11-2000 11-11-1998 02-02-2000 04-12-2001 15-02-2000 22-10-1998 24-04-2001
W0 9904758 A	04-02-1999	AU 8977698 A W0 9904758 A1 EP 1001748 A1 JP 2001510785 T US 6149938 A	16-02-1999 04-02-1999 24-05-2000 07-08-2001 21-11-2000
EP 0737473 A	16-10-1996	EP 0737473 A1 AT 145551 T AU 646232 B2 AU 6601290 A CA 2061917 A1 DE 69029273 D1 DE 69029273 T2 DK 494972 T3 EP 0494972 A1 ES 2097155 T3 JP 5500956 T W0 9104757 A1 US 5223264 A US 5178878 A	16-10-1996 15-12-1996 17-02-1994 28-04-1991 27-08-1993 09-01-1997 12-06-1997 12-05-1997 22-07-1992 01-04-1997 25-02-1993 18-04-1991 29-06-1993 12-01-1993
GB 2103087 A	16-02-1983	AR 228661 A1 AU 8436082 A BE 893827 A1 CA 1182049 A1 DE 3226178 A1 DK 309282 A FR 2509174 A1 GR 76197 A1 IT 1148199 B JP 58023617 A NL 8202773 A NO 822385 A PT 75234 A,B SE 8204288 A ZA 8203760 A	30-03-1983 20-01-1983 12-01-1993 05-02-1985 20-01-1983 14-01-1983 14-01-1983 03-08-1984 26-11-1986 12-12-1983 01-02-1983 14-01-1983 01-08-1982 12-07-1982 30-03-1983
EP 0418564 A	27-03-1991	CA 2021548 A1 EP 0418564 A1 JP 3163016 A	02-03-1991 27-03-1991 15-07-1991
US 6277409 B1	21-08-2001	NINGUNA	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference MM/C70477	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 6 below.	
International application No. PCT/EP 02/ 06046	International filing date (day/month/year) 03/06/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/06/2001
Applicant SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.		

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 3 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, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

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:

SWALLOW TABLET COMPRISING PARACETAMOL

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 III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure or figures as published with the international application:

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/06046

19

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/165 A61K9/20 A61K9/28

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 7 A61K

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 46215 A (CIMA LABS INC) 22 October 1998 (1998-10-22) example 4	1,2,6-8, 11,12,18
X	WO 99 04758 A (CICCARELLO FRANCO ;ELAN CORP PLC (IE); BONADEO DANIELE (IT); PAGAN) 4 February 1999 (1999-02-04) example 5	1,2,6,7, 11,12,18
X	EP 0 737 473 A (CIMA LABS INC) 16 October 1996 (1996-10-16) example 1	1-3,6, 11,12,18
X	GB 2 103 087 A (BRISTOL MYERS CO) 16 February 1983 (1983-02-16) cited in the application claim 7	1,2
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2002

Date of mailing of the international search report

26/09/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patenthaus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zimmer, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06046

23
70

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 418 564 A (BAYER AG) 27 March 1991 (1991-03-27) examples 5,6	10,17
P,X	US 6 277 409 B1 (BUNICK FRANK J ET AL) 21 August 2001 (2001-08-21) example 1	1,2,4, 6-8,13, 15

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06046

21

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9846215	A	22-10-1998	AU 726336 B2 AU 6896998 A EP 0975336 A1 JP 2001524956 T US 6024981 A WO 9846215 A1 US 6221392 B1	02-11-2000 11-11-1998 02-02-2000 04-12-2001 15-02-2000 22-10-1998 24-04-2001
WO 9904758	A	04-02-1999	AU 8977698 A WO 9904758 A1 EP 1001748 A1 JP 2001510785 T US 6149938 A	16-02-1999 04-02-1999 24-05-2000 07-08-2001 21-11-2000
EP 0737473	A	16-10-1996	EP 0737473 A1 AT 145551 T AU 646232 B2 AU 6601290 A CA 2061917 A1 DE 69029273 D1 DE 69029273 T2 DK 494972 T3 EP 0494972 A1 ES 2097155 T3 JP 5500956 T WO 9104757 A1 US 5223264 A US 5178878 A	16-10-1996 15-12-1996 17-02-1994 28-04-1991 27-08-1993 09-01-1997 12-06-1997 12-05-1997 22-07-1992 01-04-1997 25-02-1993 18-04-1991 29-06-1993 12-01-1993
GB 2103087	A	16-02-1983	AR 228661 A1 AU 8436082 A BE 893827 A1 CA 1182049 A1 DE 3226178 A1 DK 309282 A FR 2509174 A1 GR 76197 A1 IT 1148199 B JP 58023617 A NL 8202773 A NO 822385 A PT 75234 A ,B SE 8204288 A ZA 8203760 A	30-03-1983 20-01-1983 12-01-1983 05-02-1985 20-01-1983 14-01-1983 14-01-1983 03-08-1984 26-11-1986 12-02-1983 01-02-1983 14-01-1983 01-08-1982 12-07-1982 30-03-1983
EP 0418564	A	27-03-1991	CA 2021548 A1 EP 0418564 A1 JP 3163016 A	02-03-1991 27-03-1991 15-07-1991
US 6277409	B1	21-08-2001	NONE	

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

19 de Diciembre de 2002 (19.12.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/100391 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K31/165,
9/20, 9/28

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP02/06046

(22) Fecha de Registro Internacional: 3 de Junio de 2002
(03.06.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0114069.8 8 de Junio de 2001 (08.06.2001) GB

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): SMITHKLINE BEECHAM
P.L.C. [GB/GB]; 980 Great West Road, Brentford,
Middlesex TW8 9GS (GB).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): GRATAN, Timothy James [GB/GB];
GlaxoSmithKline, St. George's Avenue, Weybridge, Surrey
KT13 0DE (GB).

(74) Agente: MORRIS, Miriam, Elizabeth et al;
GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, CN925.1
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZN, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
Eurasíatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al
comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "COMPRIMIDO PARA TRAGAR QUE COMPRENDE PARACETAMOL"

(57) Resumen: Una forma de dosificación tal como un comprimido o cápsula tragable que comprende paracetamol, bajos niveles de bicarbonato sódico o potásico o mezcla de estos y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT) C: 70417

23

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 December 2002 (19.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/100391 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/165,
9/20, 9/28

(21) International Application Number: PCT/EP02/06046

(22) International Filing Date: 3 June 2002 (03.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0114069.8 8 June 2001 (08.06.2001) GB

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. [GB/GB]; 980
Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): GRATTAN, Timothy,
James [GB/GB]; GlaxoSmithKline, St George's Avenue,
Weybridge, Surrey KT13 0DE (GB).

(74) Agents: MORRIS, Miriam, Elizabeth et al.; Glaxo-
SmithKline, Corporate Intellectual Property CN925.1, 980
Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:
+ with international search report

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



WO 02/100391 A1

(54) Title: SWALLOW TABLET COMPRISING PARACETAMOL

(57) Abstract: A dosage form such as a swallow tablet or a capsule formulation is described comprising paracetamol, low levels of sodium bicarbonate or potassium bicarbonate or mixtures thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

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

Reivindicaciones

1. Una forma de dosificación diseñada para ser tragada directamente tal como una formulación de comprimido o cápsula tragable que incluye una cantidad de paracetamol terapéuticamente eficaz, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad de antiácido de hasta 10 mg por unidad de dosis, en la que el antiácido es bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, o mezcla de ambos, con la condición de que la dosis no contiene mezcla de paracetamol y ácido cítrico en proporción de 85/15 hasta 90:10 % p/p, bicarbonato sódico/carbonato sódico y un vehículo farmacéutico aceptable.
2. Una forma de dosificación en la forma de formulación de comprimido o cápsula tragable que incluye una cantidad de paracetamol farmacéuticamente aceptable y una cantidad de antiácido de hasta 100 mg, en la que el antiácido es bicarbonato sódico, o bicarbonato potásico o mezcla de ambos.
3. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la que la cantidad de paracetamol es de 325 mg.
4. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la que la cantidad de paracetamol es de 500 mg
5. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la que la cantidad de paracetamol es de 1000 mg
6. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en las que el antiácido es una cantidad que oscila entre 2 a 100 mg.

7. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en las que el antiácido es una cantidad que oscila entre 2 a 75 mg.
8. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en las que el antiácido es bicarbonato sódico en una cantidad que oscila entre 4 a 30 mg.
9. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en las que el antiácido es bicarbonato potásico en una cantidad que oscila entre 4 y 30 mg.
10. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la que el antiácido es una combinación de bicarbonato sódico y bicarbonato potásico y en la que cada bicarbonato está en una cantidad que oscila entre 4 y 30 mg.
11. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la que el comprimido se presenta no recubierto.
12. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 11 en la que al menos el 90% del paracetamol se libera a los 15 minutos determinado mediante el método de disolución que utiliza las paletas USP, y 900 ml de HCl 0,05M y velocidad de agitación de 30 rpm.
13. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la que el comprimido se presenta recubierto.
14. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 13 en la que el comprimido incluye una película de recubrimiento opaco.
15. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 13 en la que el comprimido recubierto incluye una película transparente.

16. Una forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 13 a 15 en la que al menos el 85% del paracetamol se libera a los 20 minutos determinado mediante el método de disolución que utiliza las paletas USP, y 900 ml de HCl 0,05M y velocidad de agitación de 30 rpm.
17. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 que además incluye un agente farmacéuticamente activo y/o un coadyuvante analgésico farmacéuticamente aceptable.
18. Un procedimiento para la preparación de la forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, incluyendo el procedimiento la mezcla de paracetamol, bicarbonato sódico o potásico o mezclas de estos junto con excipientes farmacéuticamente aceptables y la adición de agentes activos o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Claims

1. A dosage form intended to be swallowed directly such as a swallow tablet or capsule formulation comprising a therapeutically effective amount of paracetamol, a pharmaceutically acceptable excipient and an amount of antacid up to 100mg per unit dose wherein the antacid is sodium bicarbonate or potassium bicarbonate or mixtures thereof with the proviso that the dosage form does not comprise a mixture of paracetamol and citric acid in a proportion of 85:15 to 90:10%w/w, sodium bicarbonate/sodium carbonate and a pharmaceutically acceptable carrier.
2. A dosage form in the form of a swallow tablet or capsule formulation comprising a therapeutically effective amount of paracetamol and an amount of antacid up to 100mg wherein the antacid is sodium bicarbonate or potassium bicarbonate or mixtures thereof.
3. A dosage form according to claim 1 or claim 2 wherein the amount of paracetamol is 325mg.
4. A dosage form according to claim 1 or claim 2 wherein the amount of paracetamol is 500mg.
5. A dosage form according to claim 1 or claim 2 wherein the amount of paracetamol is 1000mg.
6. A dosage form according to any one of claims 1 to 5 wherein the antacid is in an amount in the range 2 to 100mg.
7. A dosage form according to any one of claims 1 to 6 wherein the antacid is in an amount in the range 2 to 75mg.
8. A dosage form according to any one of claims 1 to 7 wherein the antacid is sodium bicarbonate in an amount in the range 4 to 30mg.

9. A dosage form according to any one of claims 1 to 7 wherein the antacid is potassium bicarbonate in an amount in the range 4 to 30mg.
- 5 10. A dosage form according to any one of claims 1 to 7 wherein the antacid is a combination of sodium and potassium bicarbonate and wherein each bicarbonate is in an amount in the range 4 to 30mg.
- 10 11. A dosage form according to any one of claims 1 to 10 in the form of an uncoated tablet.
- 15 12. A dosage form according to claim 12 wherein at least 90% of the paracetamol is released within 15 minutes as determined by a dissolution method that utilizes a USP paddle, employing 900ml of 0.05M HCl and a stirrer speed of 30 rpm.
13. A dosage form according to any one of claims 1 to 10 in the form of a coated tablet.
- 20 14. A dosage form according to claim 13 wherein the coated tablet comprises an opaque film coat.
15. A dosage form according to claim 13 wherein the tablet comprises a transparent film coat.
- 25 16. A dosage form according to any one of claims 13 to 15 wherein at least 85% of the paracetamol is released within 20 minutes as determined by a dissolution method that utilizes a USP paddle, employing 900ml of 0.05M HCl and a stirrer speed of 30 rpm.
- 30

23
30

17. A dosage form according to any one of claims 1 to 16 further comprising a pharmaceutically active agent and/or a pharmaceutically acceptable analgesic adjuvant.
- 5 18. A process for preparing a dosage form as defined in any one of claims 1 to 17 which process comprises the admixture of paracetamol, sodium or potassium bicarbonate or mixtures thereof, together with any pharmaceutically acceptable excipients, additional pharmaceutically acceptable active agents or adjuvants.

34
31

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes MM/C70477	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)																								
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/06046	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03/06/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08/06/2001																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 A61K31/165																										
Solicitante SMITHKLINE BEECHAM plc																										
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total 3 de páginas. 3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%;">☒</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☐</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			I	☒	Bases del reporte	II	☐	Prioridad	III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial	IV	☐	Falta de unidad de invención	V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
I	☒	Bases del reporte																								
II	☐	Prioridad																								
III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial																								
IV	☐	Falta de unidad de invención																								
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
VI	☐	Ciertos documentos citados																								
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 07/01/2003	Fecha de terminación de este reporte 16.07.2003																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel. No. +49 89 2399-0 Tx. 523656 epmu d Fax No. +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Zimmer, B Teléfono No. +49 89 2399 8600																									

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-17 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-16 con telefax de 18/06/2003

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-16
	No:	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-16
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-16
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

37
34

Re Item V

Declaración motivada bajo el Artículo 35 (2) con respecto a novedad, nivel inventivo aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha afirmación

1. Referencia realizada a los siguientes documentos:

D1: WO 98 462 15 A (CIMA LABS INC) 22 de Octubre 1998 (1998-10-22);

D2: WO 99 04758 A (CICCARELLO FRANCO; ELAN CORP PLC (IE);

BONADEO DANIELE (IT); PAGAN) 4 de Febrero 1999 (1999-02-04);

D3: EP-A-0737 473 (CIMA LABS INC) 16 de Octubre 1996 (1996-10-16)

D4: GB-A-2 103 087 (BRISTOL MYERS CO) 16 de Febrero 1983: y
(1983 -02-16)

citados en la solicitud

D5: EP-A-0 418 564 (BAYER AG) 27 de Marzo 1991 (1991-03-27)

2. Novedad

A pesar que los documentos de la anterioridad D1-D3 revelan composiciones farmacéuticas que comprenden paracetamol y bicarbonato de sodio en una cantidad de hasta 55 mg por dosis unitaria, éstas difieren del objeto de la presente solicitud en cuanto a que las composiciones reveladas son rápidamente disueltas y son formas de dosis efervescentes (D1: Ex 4; D2: Ex. 5 y D3: Ex.1).

El documento de la anterioridad D5 revela composiciones frías efervescentes o medicamentos para alergias del seno nasal con una cantidad de bicarbonato de sodio por encima de 55 mg por dosis unitaria (Ex. 5/6).

La anterioridad del documento D4 revela una composición farmacéutica oral que comprende paracetamol y bicarbonato de sodio en una cantidad de 225 mg por dosis unitaria (D4: Ex. 2.3)

Por lo tanto, a la luz de la anterioridad arriba citada el objeto de las reivindicaciones 1-16 de la presente solicitud parece ser nueva (Art. 33 (2) PCT).

38
35

3. Nivel Inventivo

Conforme al documento de la anterioridad D4, el cual se considera el más cercano a la anterioridad, la tasa de absorción del paracetamol dentro del torrente sanguíneo es aumentado si el paracetamol es coadministrado con un antiácido en el rango de aproximadamente 60 a 1200 mg (p-1, l. 15-17)

El D4 por lo tanto difiere del objeto de la presente solicitud en cuanto a que contiene por lo menos 60 mg por antiácido dosis unitaria.

En vista de la anterioridad citada el problema técnico de la presente solicitud es proveer una composición de paracetamol alternativa con propiedades de absorción aumentadas.

La disminución de la cantidad de antiácido a un valor por debajo de 55 mg por dosis unitaria no parece ser inventiva teniendo en cuenta el D4 por cuanto la persona versada en la técnica contemplaría trabajar en el rango de aproximadamente 60 mg antiácido por dosis unitaria.

Adicionalmente, la selección de un límite superior de 55 mg de antiácido dosis unitaria conforme a la presente solicitud parece ser arbitraria y no estar ligada a ningún efecto técnico especial, principalmente por cuanto la presente invención provee datos que las composiciones que comprenden hasta 100 mg de bicarbonato de sodio por dosis unitaria también muestran propiedades de disolución incrementadas (Ver Ex. 11 de la presente solicitud).

Como resultado el objeto de las reivindicaciones independientes 1 y 16 de la presente solicitud no parecen implicar un nivel inventivo (Art. 33 (3) PCT).

Las reivindicaciones dependientes 2-15 no parecen contener ningunas características adicionales que impliquen un paso inventivo cuando están combinadas con el objeto de cualquier reivindicación a la que hace referencia. Las reivindicaciones dependientes sólo son permitidas cuando están relacionadas con una reivindicación independiente patentable (Norma 6.4 PTC)

4. Otros Comentarios

Como la expresión "pero no limitado a" no se borró en la descripción (p-3, l 24) los requerimientos de las Normas 5 y 9.1 PCT no se cumplen.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

34
36

Applicant's or agent's file reference MM/C70477	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP02/06046	International filing date (day/month/year) 03/06/2002	Priority date (day/month/year) 08/06/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/165		
Applicant SMITHKLINE BEECHAM plc et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

 These annexes consist of a total of 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07/01/2003	Date of completion of this report 16.07.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 sprmu d Fax: +49 89 2369 - 4485	Authorized officer Zimmer, B Telephone No. +49 89 2369 8600 

40
37

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/06046

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*
Description, pages:

1-17 as originally filed

Claims, No.:

1-16 with telefax of 18/06/2003

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

41
38

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/06046

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-16
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-16
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-16
	No:	Claims	

**2. Citations and explanations
see separate sheet**

4

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/EP02/06046

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

Re Item V**Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Reference is made to the following documents:**

- D1: WO 98 46215 A (CIMA LABS INC) 22 October 1998 (1998-10-22)
D2: WO 99 04758 A (CICCARELLO FRANCO ;ELAN CORP PLC (IE);
BONADEO DANIELE (IT); PAGAN) 4 February 1999 (1999-02-04)
D3: EP-A-0 737 473 (CIMA LABS INC) 16 October 1996 (1996-10-16)
D4: GB-A-2 103 087 (BRISTOL MYERS CO) 16 February 1983 (1983-02-16)
cited in the application
D5: EP-A-0 418 564 (BAYER AG) 27 March 1991 (1991-03-27)

2. Novelty

Although prior art documents D1-D3 disclose oral pharmaceutical compositions comprising paracetamol and sodium bicarbonate in an amount of up to 55 mg per unit dose they differ from the subject-matter of the present application in that the compositions disclosed are fast dissolving and effervescent dosage forms (D1: Ex. 4; D2: Ex. 5 and D3: Ex. 1).

Prior art document D5 discloses effervescent cold or sinus allergy medicine compositions with an amount of sodium bicarbonate of above 55 mg per unit dose (Ex. 5/6).

X Prior art document D4 discloses an oral pharmaceutical composition comprising paracetamol and sodium bicarbonate in an amount of 225 mg per unit dose (D4: Ex. 2, 3).

Thus, in the light of the above cited prior art the subject-matter of claims 1-16 of the present application seems to be new (Art. 33(2) PCT).

3. Inventive Step

According to prior art document D4, which is regarded as closest prior art, the rate of absorption of paracetamol into the bloodstream is increased if paracetamol is coadministered with an antacid in the range of from about 60 to about 1200 mg (p. 1, l. 15-17).

D4 thus differs from the subject-matter of the present application in that it contains at least 60 mg per unit dose antacid.

In view of the cited prior art the technical problem of the present application is the provision of an alternative paracetamol composition with enhanced absorption properties.

The decrease of the amount of antacid to a value of below 55 mg per unit dose does not seem to be inventive in view of D4 as the skilled person would contemplate working in the range of about 60 mg antacid per unit dose.

Additionally, the selection of an upper limit of 55 mg antacid per unit dose according to the present application seems to be arbitrary and not linked to a special technical effect, especially as the present application provides data that compositions comprising up to 100 mg sodium bicarbonate per unit dose also show enhanced dissolution properties (see Ex. 11 of the present application).

As a result the subject-matter of independent claims 1 and 16 of the present application does not seem to involve an inventive step (Art. 33(3) PCT).

Dependent claims 2-15 do not appear to contain any additional features which involve an inventive step when combined with the subject-matter of any claim to which they refer. Dependent claims are only allowable when related to a patentable independent claim (Rule 6.4 PCT).

4. Further remarks

As the expression "but is not limited to" is not deleted in the description (p. 3, l. 24) the requirements of Rules 5 and 9.1 PCT are not met.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

45
42

COMPRIMIDO PARA TRAGAR QUE COMPRENDE PARACETAMOL

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Una forma de dosificación tal como un comprimido o cápsula tragable que comprende paracetamol, bajos niveles de bicarbonato sódico o potásico o mezcla de estos y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

COMPRIMIDO PARA TRAGAR QUE COMPRENDE PARACETAMOL

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene N-acetil-p-aminofenol, conocido con los nombres genéricos de paracetamol, acetaminofeno y APAP (denominado de ahora en adelante paracetamol). En particular, la invención se refiere a una formulación de paracetamol que actúa rápidamente, que contiene una pequeña cantidad de antiácido, y cuya formulación se presenta como un comprimido, o cápsula para tragar o en otra presentación de dosificación adecuada.

El paracetamol se emplea normalmente como analgésico y antipirético y es un medicamento que ha estado disponible en muchos países durante más de 40 años. Su buena experiencia lo cataloga claramente como el antipirético y analgésico convencional para estados de dolor suave a moderado. Sin embargo, se sabe que después de la ingestión del paracetamol en forma sólida, por ejemplo como comprimidos o cápsulas, la velocidad de absorción del medicamento y por lo tanto del inicio de la actividad farmacológica, puede variar de un paciente a otro. Se ha informado recientemente que la absorción del paracetamol presentado en comprimidos está muy afectada por los alimentos, y las máximas concentraciones de paracetamol en plasma no siempre se alcanzan, lo cual puede tener implicaciones en el alivio del dolor de algunos pacientes (Stillings M. y otros, Current Medical Research and Opinion 16 (2):115-124, 2000).

Se han hecho esfuerzos para mejorar la absorción del paracetamol en el

pasado, por ejemplo mediante el empleo de comprimidos solubles de paracetamol. Estos comprimidos han demostrado tener una rápida velocidad de absorción (Rygnestad T. y otros., Eur. J. Clin Pharmacol 56: 141-143, 2000) y un rápido inicio de la acción analgésica comparado con los comprimidos de paracetamol convencionales (Moeller PL. y otros; J. Clin Pharmacol. 40: 370-378, 2000). Sin embargo, los comprimidos solubles no siempre son adecuados porque se tienen que disolver en agua previamente a su administración, y además las soluciones que contiene paracetamol pueden ser desagradables al paladar para algunos pacientes.

De acuerdo con la publicación de la patente del Reino Unido GB 2 103 087 (Bristol-Myers), se consigue una mayor velocidad de absorción mediante la coadministración de una dosis terapéutica que incluye desde aproximadamente 150 mg hasta aproximadamente 2000 mg de paracetamol, con una cantidad de antiácido desde aproximadamente 60 mg hasta aproximadamente 1200 mg. Un intervalo preferido de antiácido publicado es desde aproximadamente 400 mg hasta aproximadamente 1000 mg con un, así llamado, Intervalo óptimo que va desde 450 mg hasta 880 mg. El documento GP 2 103 087 indica que cuando se administraron varios ejemplos de formulaciones allí indicadas a voluntarios saludables en estado de ayuno, se encontró que el aumento de velocidad real de la absorción estaba comprendido entre un 7 y un 31% comparado con los comprimidos de paracetamol convencionales.

El documento WO 98/38983 (SmithKline Beecham) describe un comprimido

o cápsula que contiene una combinación de bicarbonato sódico y paracetamol, en el que el paracetamol está presente en la cantidad de al menos 300 mg y la proporción en peso de bicarbonato a paracetamol es de al menos 0,74 a 1, y que proporciona una mejora de la velocidad de absorción estadísticamente significativa respecto de la que se obtiene de un comprimido de paracetamol disponible comercialmente sin bicarbonato sódico.

De acuerdo con Grattan y otros, (Grattan T. y otros, Eur. J. Pharm Biopharm. 43(3): 225-229, 2000) las composiciones que comprenden 400 mg ó 630 mg de bicarbonato sódico aumentan la velocidad de absorción del paracetamol en voluntarios sanos en ayunas respecto de los comprimidos de paracetamol convencionales. Los autores sugieren que el efecto del bicarbonato sódico en la absorción del paracetamol puede depender de la dosis.

El documento WO 02/36101 (Laboratorios Belmac S.A.) publica una formulación médica que comprende una mezcla básica de paracetamol y ácido cítrico, un álcali débil tal como el bicarbonato sódico, citrato sódico solo o mezclado con otras sales o ácidos orgánicos débiles y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el documento WO 02/36101 se pretende proporcionar una formulación que sea a la vez dispersable y soluble en agua. El álcali se incluye al objeto de incrementar el pH, que de otra forma sería muy bajo para el empleo como comprimidos solubles altamente dispersables. No se informa o demuestra como se mejora la absorción del paracetamol después de la ingestión de una dosis en presentación sólida que contiene paracetamol y

está diseñada para ser tragada.

Las anteriores referencias del estado de la técnica, además del documento WO02/36101, se refieren a formulaciones de paracetamol que han aumentado las velocidades de absorción después de la ingestión del paracetamol en presentación sólida, tales como comprimidos o cápsulas. Sin embargo, existe aún la necesidad de formulaciones alternativas; en particular porque las anteriores soluciones descritas en el estado de la técnica necesitan el empleo de grandes cantidades de antiácidos que implican la formulación de cápsulas o comprimidos de gran tamaño y que pueden tener dificultades para tragar, al menos por algunos pacientes. Además, el empleo de grandes cantidades de antiácidos impide el empleo de dosis unitarias con grandes cantidades de paracetamol debido al tamaño inaceptablemente grande que resultaría en la formulación de la dosis. Es más, muchos de los antiácidos en los niveles empleados en los anteriores estados de la técnica no son adecuados para su empleo por todos los usuarios del analgésico; por ejemplo, algunos usuarios están a dieta baja en sodio o potasio, y por lo tanto los comprimidos de paracetamol que contienen grandes cantidades de sodio o potasio pueden poner en riesgo la salud de algunos individuos. Es deseable por lo tanto proporcionar una dosis de paracetamol en presentación oral que sea universalmente segura para todos los pacientes. Además la presentación oral de la dosis de paracetamol debe combinar la facilidad de comprimidos o cápsulas convencionales para tragar, que deben ser suficientemente pequeñas

para tragarlas fácilmente, y que se deben absorber rápidamente, independientemente del estado de la dieta del paciente, que, como se ha mencionado antes, puede influir en la concentración en plasma del medicamento. Se desea también proporcionar una unidad de dosis de acción rápida (del orden de 1g/ por unidad de dosis) de la formulación de paracetamol adecuada para la administración directa. El objeto de la presente invención es proporcionar una dosis cuya presentación cumpla estos requisitos.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una presentación de dosis diseñada para ser tragada directamente, como por ejemplo, una cápsula o comprimido tragable y que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de paracetamol, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad de antiácido de hasta 100 mg por unidad de dosis en la que el antiácido es bicarbonato sódico o bicarbonato potásico o una mezcla de ambos. Par evitar dudas, la presentación de la dosis de acuerdo con la invención es una diseñada para ser tragada en forma sólida e incluye, pero no se limita a comprimidos, píldoras, cápsulas y la presentación de dosis de la presente invención es una presentación no efervescente. No entra dentro del alcance de esta invención la presentación de la dosis diseñada para ser dispersada en la boca o para su disolución o dispersión en agua antes de la administración, por ejemplo, una presentación de la dosis conteniendo una cantidad sustancial de una composición binaria efervescente o una modalidad de dosis conteniendo un ácido comestible, por ejemplo ácido acético o ácido tartárico,

en una proporción suficiente para producir una efervescencia o reacción con un antiácido cuando se ponen en contacto con agua. Esta presentación de la dosis requiere una cierta protección de la humedad durante su manejo y almacenamiento y no es un requisito para la presentación de la dosis de acuerdo con la invención.

La presente invención está basada en el descubrimiento inesperado de que una pequeña cantidad de antiácido específico o antiácidos, concretamente el bicarbonato sódico, el bicarbonato potásico o mezcla de ambos, aumentan la velocidad de disolución del paracetamol, comparada con las formulaciones correspondientes que no contienen bicarbonato sódico y/o bicarbonato potásico. La importancia de este descubrimiento es que un aumento de la velocidad de disolución, según se sabe en el estado de la técnica, predice una mejora de absorción *in vivo*. Se ha encontrado que la velocidad de disolución no aumenta, o al menos no en la misma proporción que la observada con el antiácido (o antiácidos) de la invención, cuando otros antiácidos, concretamente el carbonato de sodio, carbonato potásico, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio y carbonato de magnesio se combinan con paracetamol en la presentación de dosis en los niveles equivalentes. Más sorprendentemente, la velocidad de disolución no aumenta en la misma proporción que la observada con el antiácido (o antiácidos) de la invención cuando el paracetamol se combina con superdisgregante, croscarmallosa de sodio, en los niveles equivalentes. Por lo tanto la inclusión de un antiácido

distinto de los antiácidos de la invención, tal como el carbonato de sodio, carbonato potásico, carbonato cálcico, hidróxido de magnesio o carbonato de magnesio o mezclas de estos y /o un superdisgregante, tal como croscarmallosa de sodio, en la presentación de la dosis de la invención es totalmente opcional.

La velocidad de la disolución se puede determinar de forma adecuada mediante un método de disolución que emplea el aparato de paletas USP, empleando 900 ml de HCl 0,05M y una velocidad de agitación de 30 rpm. Se ha demostrado que este método de disolución, al contrario que el método USP descrito en la Monografía USP para comprimidos de paracetamol, es específicamente efectivo en discriminar entre diferentes formulaciones de paracetamol. Mas aún, se cree que el método de disolución empleado aquí refleja de forma más adecuada las condiciones hidrodinámicas que se encuentran en el medio estomacal y especialmente refleja el proceso de la disolución que sigue a la ingestión de la formulación de paracetamol en el estómago, particularmente con alimentos. La velocidad de disolución adecuada de una presentación de la dosis no recubierta, por ejemplo, un comprimido sin la película de cobertura, como se determina en el método de disolución descrito aquí, es tal que al menos el 78% del paracetamol se libera en 15 minutos, preferiblemente al menos el 85% del paracetamol se libera en 15 minutos e incluso más preferentemente al menos el 90% o más del paracetamol se libera en 15 minutos. La disolución de la presentación de

paracetamol de la invención en dosis recubiertas, por ejemplo, comprimidos con una película de recubrimiento, con cubierta de azúcar, o recubiertas con gelatina, pueden tener un tiempo de liberación, de hasta 5 minutos más respecto de la presentación de la dosis equivalente no recubierta. Sin embargo, a pesar de ello, la velocidad de disolución de la presentación de la dosis de la invención cubierta mejora significativamente comparada con la velocidad de disolución de los comprimidos de paracetamol disponibles comercialmente. Típicamente la velocidad de disolución de la presentación de la dosis cubierta con una película es tal que al menos el 85% del paracetamol es liberado en 20 minutos, preferentemente al menos el 90% es liberado en 20 minutos.

Se entiende por "cantidad terapéuticamente eficaz de paracetamol" a una cantidad de paracetamol suficiente para conseguir una mejora terapéutica. La cantidad adecuada está en el intervalo de entre 250 a 1000 mg por unidad de dosis, por ejemplo 250 a 600 mg por unidad de dosis y típicamente es 325 mg, 500 mg, o 1000 mg de paracetamol por unidad de dosis. Se entiende "por unidad de dosis" por comprimido, cápsula u otra unidad de dosificación.

La cantidad de antiácido en una presentación de la dosis de la invención debe ser suficiente como para asegurar que, empleando el método de disolución empleado aquí, al menos el 78% de paracetamol en la presentación de la dosis, se ha liberado al menos en 15 minutos, por ejemplo, en una presentación de la dosis no recubierta. La cantidad adecuada de antiácido por unidad de dosis es una cantidad de hasta 100 mg, preferentemente en el

intervalo de 2 a 100 mg o de 2 a 90 mg, más preferentemente de 2 a 75 mg o de 3 a 55 mg, incluso más preferentemente de 4 a 30 mg y más preferentemente de 5 a 15 mg. Cuando el paracetamol se presenta en una cantidad variable desde 250 mg hasta 600 mg por unidad de dosis, la cantidad de bicarbonato sódico o bicarbonato potásico está típicamente en el intervalo de 4 a 30 mg, preferentemente de 5 a 15 mg o de 10 a 15 mg por unidad de dosis. Cuando el paracetamol está presente en una cantidad mayor de 600 mg, por ejemplo en el intervalo de 600-1000 mg, la cantidad de bicarbonato potásico o bicarbonato sódico típicamente está en el intervalo de 8 a 60 mg, preferentemente 8 a 30 mg, o 20 a 30 mg por unidad de dosis. El empleo de pequeñas cantidades de componente antiácido hace que sea ventajosamente posible la rápida actuación de la dosis que es pequeña o de tamaño menor de la que hasta ahora ha sido posible.

En otro aspecto, la presentación de la dosis de la invención comprende una combinación o mezcla de antiácidos, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico. Cuando se emplea una combinación o mezcla de antiácidos, la cantidad total de antiácidos no debe exceder los 100 mg por unidad de dosis. Preferentemente cada antiácido está presente en una cantidad que varía desde 2 a 100 mg o 2 a 90 mg, más preferentemente 2 a 75 mg o 3 a 55 mg; incluso más preferentemente 4 a 30 y más preferentemente 5 a 15 mg. Típicamente, cuando el paracetamol está presente en una proporción que varía desde 250 mg a 600 mg por unidad de dosis, la cantidad de cada antiácido está en la

proporción de 4 a 30 mg, preferentemente 5 a 15 mg o de 10 a 15 mg por unidad de dosis. La cantidad total de ácido adecuada por unidad de dosis está en el intervalo de 10 a 30 mg., preferiblemente de 10 a 25 mg. Típicamente cuando el paracetamol está presente en una cantidad mayor de 600 mg, por ejemplo en el intervalo de 600-1000 mg, la cantidad de cada antiácido está en el intervalo de 8 a 60 mg, preferentemente 10 a 30 mg o 20 a 30 mg por unidad de dosis. La cantidad total de antiácido adecuada por unidad de dosis está en el intervalo de 20 a 60 mg, preferiblemente de 20 a 50 mg.

Las formulaciones de la invención generalmente contendrán al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable convencionalmente empleado en el estado de la técnica de formulación de presentaciones sólidas de la dosis. Excipientes adecuados que se pueden incorporar incluyen lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio y ácido esteárico; disgregante, por ejemplo derivados de celulosa; almidones; ligantes, por ejemplo almidones modificados y derivados de celulosa; agentes de deslizamiento, por ejemplo sílices coloidales; favorecedores de la compresión, por ejemplo derivados de celulosa, así como conservantes, agentes que favorecen la suspensión, agentes humectantes, agentes saborizantes, agentes que dan volumen, adhesivos, agentes colorantes, agentes edulcorantes apropiados a su presentación. Cuando se desea presentar la composición en forma de los comprimidos, la composición adecuada incluirá una película protectora por ejemplo HPMC. Las películas para un recubrimiento adecuado pueden ser transparentes y también

se pueden emplear películas de recubrimiento opacas, por ejemplo las que se obtienen cuando se emplean películas de recubrimiento junto con un pigmento o un opacificador como el dióxido de titanio, una laca o un pigmento. Se ha encontrado que la incorporación de una película opaca de recubrimiento minimiza ventajosamente la decoloración los comprimidos, que puede ocurrir en el almacenamiento durante mucho tiempo de los comprimidos. La decoloración se puede evitar también incorporando un agente colorante en la masa del comprimido. Estos comprimidos se pueden recubrir también ventajosamente con una película, por ejemplo, si se desea dar aspectos estéticos y/o ayudas para tragar. Además del paracetamol y los antiácidos descritos aquí y de los excipientes farmacéuticamente aceptables, la presentación de la dosis de la invención puede incluir otros ingredientes farmacéuticamente activos, por ejemplo, otros analgésicos, antiinflamatorios, agentes analgésicos, descongestionantes, diuréticos como el pamabrom, antihistamínicos no sedantes y sedantes, como la difenidramina, doxilamina y mepiramina, agentes gastrointestinales, por ejemplo metoclopramida, relajantes musculares como el metocarbamol, agentes antitusivos, etc. Las formulaciones pueden también contener coadyuvantes analgésicos farmacéuticamente aceptables como por ejemplo cafeína.

La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de una presentación de la dosis, por ejemplo en la formulación de cápsulas o comprimidos de la invención, cuyo procedimiento incluye la mezcla de

paracetamol, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico o mezcla de ambos (de aquí en adelante referidos como "bicarbonato(s)"), junto con cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable, la adición de agentes activos farmacéuticamente aceptables o coadyuvantes. Aquí el paracetamol y el (los) bicarbonato(s) puede(n) mezclarse juntos con uno o más ligantes y granularse con agua. Los gránulos resultantes se pueden secar, tamizar y mezclar con excipientes adicionales tales como lubricantes y disgregantes antes de comprimirse en comprimidos. Alternativamente el (los) bicarbonato(s) se puede(n) omitir en la etapa de granulación y añadirse posteriormente con los otros excipientes.

En un procedimiento alternativo, los comprimidos se pueden preparar usando directamente paracetamol en grados de compresión, incluyendo presentaciones disponibles comercialmente que eliminan la necesidad de la etapa de granulación. Los comprimidos se pueden también preparar mediante otros procedimientos conocidos en el estado de la técnica tales como el perfilado y extruido de una mezcla. Para la producción de cápsulas, el paracetamol y el (los) bicarbonato(s) se puede(n) mezclar y formar gránulos como para la producción de comprimidos y después se llena hasta el peso deseado en una de las dos partes de una cápsula de tamaño adecuado.

Los ejemplos 1-5, 8 y 11-14 son ilustraciones de la invención. Los ejemplos comparativos 6, 7, 9 y 10 están fuera del objeto de la invención pero se incluyen para demostrar las ventajas de la invención.

58
2

Ejemplo 1

Se prepararon comprimidos con la siguiente composición:

	Ingredientes	mg/comprimido
1	Paracetamol BP/F. E*. Fino	500,00
2	Almidón de maíz, F. E.	11,40
3	Almidón pregelatinizado NF	50,00
4	Povidona F. E. K25	2,00
5	Sorbato potásico BP / F. E.	0,60
6	Almidón de maíz F. E.	10,00
7	Ácido esteárico	5,00
8	Talco	15,00
9	Bicarbonato sódico	50,00

* F.E. = Farmacopea Europea

Los elementos 1 a 5 forman gránulos con agua, se secan y después se tamizan para producir un granulado blanco fino.

El elemento 6 se mezcla con los gránulos de la etapa 1 seguido de los elementos 7 y 8.

El elemento 9 se mezcla con los elementos de la etapa 2.

La mezcla de la etapa 3 se comprime empleando una prensa adecuada para comprimidos que producen capsulitas blancas que contienen 500 mg de paracetamol, 50 mg de bicarbonato sódico con un objetivo de dureza de 7 kp (10 scu).

Ejemplo 2

Se preparan comprimidos con la siguiente composición:

	Ingredientes	mg/comprimido
1	Paracetamol BP/F. E. Fino	500,00
2	Almidón de maíz, F. E.	11,40
3	Almidón pregelatinizado F.N.**	50, 00
4	Povidone F. E. K25	2,00
5	Sorbato potásico BP/ F. E.	0,60
6	Avicel PH 105 F. E.	89,00
7	Estearato de magnesio. F.E.	6,00
8	Bicarbonato potásico	12,00
9	Bicarbonato sódico	10,00

**** Formulario nacional**

1. Los elementos 1- 5 forman gránulos con agua, se secan y después se tamizan para producir un granulado blanco fino.
2. El elemento 6 se mezcla con los gránulos de la etapa 1 seguido de la mezcla con el elemento 7.
3. Los elementos 8 y 9 se mezclan con la mezcla formada en la etapa 2
4. La mezcla de la etapa 3 se comprime empleando una prensa adecuada para comprimidos que producen capsulitas blancas que contienen 500 mg de paracetamol, 10 mg de bicarbonato sódico y 12 mg de bicarbonato potásico con un objetivo de dureza de 7 kp (10 scu).

Ejemplo 3.

Se prepararon más lotes de comprimidos como se indica en el Ejemplo 1, pero los 50 mg de bicarbonato sódico/ comprimido se reemplazan con los ingredientes que se listan a continuación:

Ejemplo	Ingredientes	mg/comprimido
3A	Bicarbonato sódico	10
3B	Bicarbonato sódico	5
3C	Bicarbonato potásico	10
3D	Bicarbonato sódico	5
3E	Bicarbonato sódico	2
3F	Bicarbonato sódico	50
3G	Bicarbonato sódico	12

Ejemplo 4

Se prepararon comprimidos con una capa de lámina transparente con la siguiente composición:

	Ingredientes	mg/comprimido
1	Comprimidos del ejemplo 1	644,00
2	Hidroxipropilmetil celulosa	4,17
3	Triacetina	0,73

Se pesa suficiente material como para producir aproximadamente 5 Kg de comprimidos, se mezclan los elementos 2 y 3 en un volumen adecuado de agua hasta

que se obtiene una mezcla homogénea. Se rocía la mezcla del elemento 1 en un recipiente de recubrir hasta que se obtenga una película de recubrimiento blanca sobre los comprimidos que contendrán 500 mg de paracetamol/comprimido y 50 mg de bicarbonato sódico por comprimido.

Ejemplo 5

Se pueden preparar comprimidos con una película opaca de recubrimiento con la siguiente composición:

	Ingredientes	mg/comprimido
1	Comprimidos del ejemplo 1	644,00
2	Hidroxipropilmetil celulosa	4,17
3	Triacetina	0,73
4	Polvo de dióxido de titanio	0.10

Se pesa suficiente material como para producir aproximadamente 5 Kg de comprimidos, se mezclan los elementos 2 y 3 en un volumen adecuado de agua hasta que se obtiene una mezcla homogénea y se suspende el elemento 4 en la solución resultante. Se rocía la mezcla del elemento 1 en un recipiente de recubrir hasta que se obtenga una película de recubrimiento blanca sobre los comprimidos que contendrán 500 mg de paracetamol/comprimido y 50 mg de bicarbonato sódico por comprimido.

Ejemplo 6

Se prepararon más lotes de comprimidos como se señaló en el Ejemplo 1, pero reemplazando los 50 mg/comprimido de bicarbonato sódico por los ingredientes que se señalan a continuación:

Ejemplo	Ingrediente	mg/comprimido
6A	Carbonato sódico	50
6B	Carbonato potásico	50
6C	Carbonato cálcico	50
6D	Hidróxido de magnesio	50
6E	Carbonato de magnesio	50
6F	Croscarmellosa de sodio	50

Ejemplo 7

Se prepararon más lotes de comprimidos como se indica en el Ejemplo 2, pero reemplazando el bicarbonato sódico y el bicarbonato potásico con los ingredientes listados a continuación:

Ejemplo	Ingrediente	mg/comprimido
7 ^a	Sin aditivo	-
7B	Sesquicarbonato sódico	50

Ejemplo 8

Estudios de disolución

Se realizaron estudios de disolución en los comprimidos de los ejemplos 1, 2 y 3 empleando el aparato de paletas USP con 1 litro de HCl 0,05 M con velocidad de paletas de 30 rpm. La cantidad de paracetamol disuelto a los 15 minutos se indica en la TABLA 1:

Tabla 1

Ejemplo	Ingrediente	Mg/comprimido	% disuelto a los 15 minutos
1	Bicarbonato sódico	50	98,5
2	Bicarbonato potásico	12	98,0
	Bicarbonato sódico	10	98,3
3A	Bicarbonato sódico	10	98,0
3B	Bicarbonato sódico	5	81,2
3C	Bicarbonato potásico	10	97,9
3D	Bicarbonato potásico	5	95,4
3E	Bicarbonato sódico	2	78,5
3F	Bicarbonato potásico	50	99,2
3G	Bicarbonato potásico	12	98,1

Ejemplo 9

Se realizaron estudios posteriores sobre disolución empleando comprimidos de los ejemplos 6 y 7, empleando el aparato de paletas USP con 900 ml de HCl 0,05M y velocidad de rotación de las paletas de 30 rpm.

La cantidad de paracetamol disuelto a los 15 minutos se muestra en la TABLA 2:

TABLA 2

Ejemplo	Ingrediente	mg/comprimido	% disuelto a los 15 minutos
6A	Carbonato sódico	50	45,9
6B	Carbonato potásico	50	74,7
6C	Carbonato cálcico	50	40,3
6D	Hidróxido de magnesio	50	34,0
6E	Carbonato de magnesio	50	33,7
6F	Croscarmellosa de sodio	50	76,7
7A	Sin aditivo	-	43,2
7B	Sesquicarbonato sódico	50	71,8

Ejemplo 10

Se efectuaron más estudios de disolución realizados con diferentes comprimidos de paracetamol disponibles en el comercio y empleando el aparato de paletas USP con 1 litro de HCl 0,05M y velocidad de giro de las paletas de 30 rpm. La cantidad de paracetamol disuelto a los 15 minutos se muestra en la TABLA 3:

TABLA 3

Producto Comercial	% disuelto a los 15 minutos
A	43,7
B	38,1
C	40,5
D	61,0

E	31,5
F	63,8
G	64,1
H	27,3
I	50,3
J	45,2
K	47,4
L	64,0
M	44,6
N	28,7
O	31,1
P	57,3

Los resultados indican que los productos comerciales dan una velocidad de disolución significativamente menor comparada con la de las presentaciones de dosis de la invención.

Ejemplo 11

Se prepararon lotes de comprimidos con las siguientes composiciones:

		Lote A	Lote B
	Ingredientes	mg/comprimido	mg/comprimido
1	Paracetamol BP/F. E. Fine	500,0	500,00

66
63

2	Almidón pregelatinizado NF	75,00	75,00
3	Providone F. E. K25	2,50	2,50
4	Sorbato potásico BP/F. E.	0,60	0,60
5	Crospovidona (Kollidon CL)	5,70	5,70
6	Bicarbonato sódico	75,00	100,00
7	Estearato de magnesio	3,00	3,00

Se realizaron estudios de disolución como se describe en el ejemplo 8. La cantidad de paracetamol disuelto a los 15 minutos fue el 94,7% en el lote A y 94,5% en el lote B.

Ejemplo 12

Se preparan comprimidos conforme se indica en el Ejemplo 2 con la siguiente composición:

	Ingredientes	mg/comprimido
1	Paracetamol BP/Ph Eur. Fine	500,00
2	Almidón de maíz, F. E.	11,40
3	Almidón Pregelatinizado NF	50, 00
4	Povidona F. E. K25	2,00
5	Sorbato potásico BP/ F. E.	0,60
6	Avicel PH 105 Ph Eur	89,00
7	Estearato de magnesio. F. E.	6,00
8	Bicarbonato potásico	11,5

9	Bicarbonato sódico	10,00
---	--------------------	-------

Se realizaron estudios de disolución como se describe en el Ejemplo 8. La cantidad de paracetamol disuelta a los 15 minutos fue > 99%.

Ejemplo 13.

Bioestudio

Este fue un estudio de farmacología humana (Fase I), cruzado en 4 direcciones, de un solo centro, abierto, con dosis simple. Se reclutaron un total de 28 sujetos elegibles para asegurar que 24 sujetos evaluables terminaban el estudio. Hubo 4 sesiones de estudio de doce horas de muestreo de sangre post-dosis. Hubo un periodo de limpieza de al menos 3 días después del periodo de dosificación entre dos sesiones de estudio. Durante las sesiones de estudio, los individuos tenían uno de los cuatro regímenes de prueba de acuerdo con un calendario aleatorio.

Uno de los tratamientos de prueba (tratamiento A) incluía 2 comprimidos del ejemplo 11 y otro de los tratamientos de prueba (tratamiento B) incluía 2 comprimidos de paracetamol disponible en el comercio de 500 mg que no contenían bicarbonato sódico o potásico.

Al principio de la sesión de estudio, cada individuo recibía una de las formulaciones (2 comprimidos) en un intervalo de tiempo de entre aproximadamente 8:00 y 9:00 horas de la mañana. Los voluntarios ayunaron por la noche en las cuatro sesiones de estudio, para los tratamientos A y B los sujetos tomaron un desayuno 30 minutos antes de la dosis. Se tomaron muestras de sangre (3 ml) a los 15 minutos de la dosis y después en unos tiempos especificados dentro de las siguientes doce horas.

El estudio se realizó en aproximadamente 4 semanas incluyendo un muestreo de

pre-estudio, Cuatro sesiones de estudio (cada una de 20 horas de duración aproximada) y tres periodos de lavado de al menos tres días de duración.

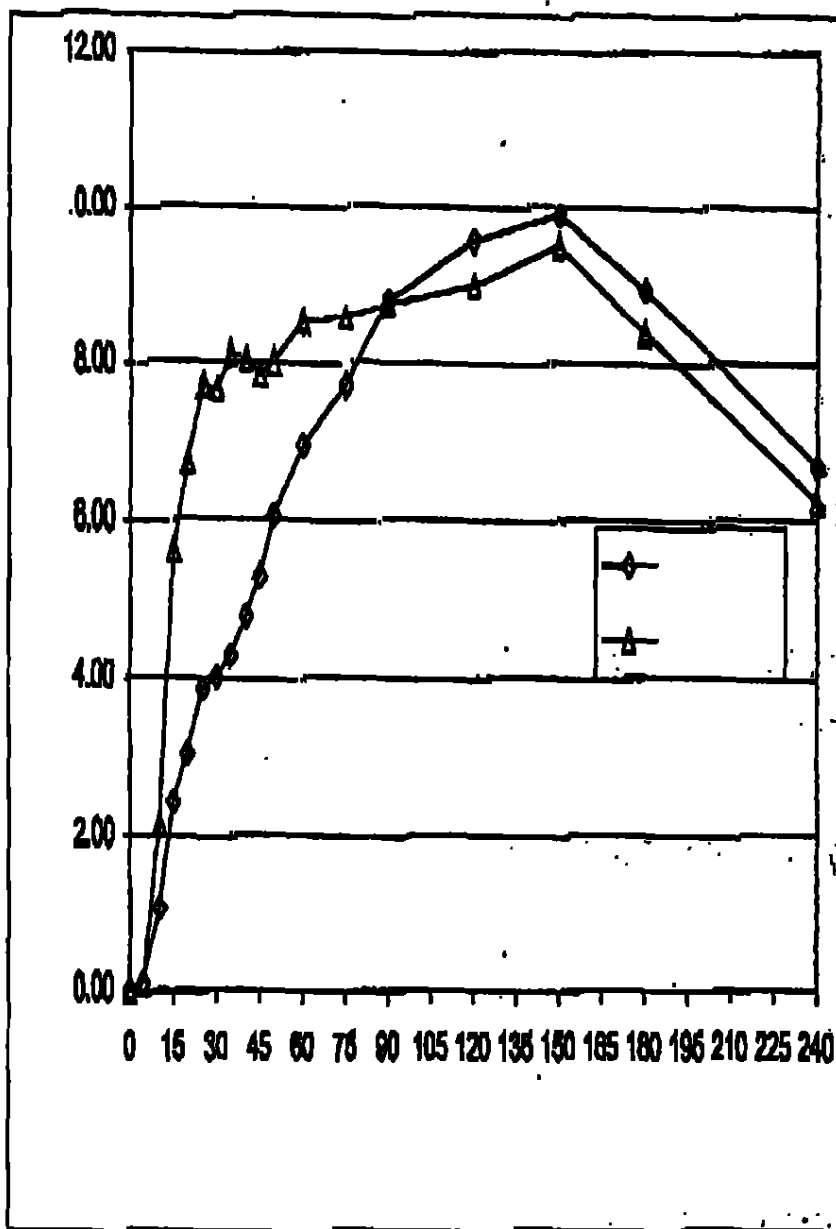
Se analizó la concentración de paracetamol en plasma empleando un método validado HPLC-UV.

En la figura inferior se muestra el gráfico de concentración media en plasma respecto al tiempo, durante las cuatro primeras horas después de la dosis.

Los subsiguientes análisis farmacocinéticos (Tabla 4) indican que el área bajo los perfiles de la concentración de plasma respecto al tiempo durante los primeros 20 minutos (AUC_{0-20}), los 60 minutos (AUC_{0-60}), y los 90 minutos (AUC_{0-90}) después de la dosificación, eran significativamente más grandes para el tratamiento A comparado con el tratamiento B. Es más, el tiempo medio para conseguir la concentración en plasma terapéutica putativa mínima (4mcg/ml) era significativamente más rápida para el tratamiento A (25 minutos) comparada con el tratamiento B (45,5 minutos) indicando que el alivio del dolor se debe conseguir aproximadamente 20 minutos antes para el tratamiento A respecto del tratamiento B.

TABLA 4
Comparación de parámetros farmacocinéticos para el tratamiento A y el tratamiento B.

	(AUC_{0-20}) ($\mu\text{g}.\text{min}/\text{ml}$)	(AUC_{0-60}) ($\mu\text{g}.\text{min}/\text{ml}$)	(AUC_{0-90}) ($\mu\text{g}.\text{min}/\text{ml}$)
Tratamiento A	17*	300**	559**
Tratamiento B	5*	155*	352*
Diferencia de la Mediana	9	70	85
90% CI**	[5, 53]	[45,5, 24]	[37, 276]
95% CI**	[3,5, 57]	[31,5, 256]	[17, 294,5]



Valor P	0,0030	0,0027	0,0088
---------	--------	--------	--------

*= mediana

**= [inferior, superior] para la diferencia mediana

Ejemplo 14

Se rociaron comprimidos sin recubrimiento del ejemplo 12, con solución acuosa que contenía dióxido de titanio, polidextrosa, HPMC, triacetina y polietilen glicol para formar una delgada película sobre los comprimidos de aproximadamente 2,5% peso/peso de la película de recubrimiento. Los comprimidos se probaron empleando el método descrito en el ejemplo 8. La cantidad de paracetamol disuelto a los 15 minutos fue del 88,2%. A los 20 minutos, la cantidad de paracetamol disuelto fue de 90,9%.

REIVINDICACIONES

- 1. Una forma de dosis no-efervescente pensada para ser ingerida directamente tal como una composición de tableta o cápsula digerible, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de paracetamol, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad de antiácido hasta de 55 mg por unidad de dosis, en donde el antiácido es bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio o mezclas de los mismos, con la condición que la forma de dosis no comprende una mezcla de paracetamol y ácido cítrico en una proporción de 85:15 a 90:10 % p/p, bicarbonato de sodio/carbonato de sodio y un portador farmacéuticamente aceptable.**
- 2. Una forma de dosis no-efervescente en forma de una formulación de tableta o cápsula digerible, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de paracetamol y una cantidad de antiácido hasta de 55 mg, en donde el antiácido es bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio o mezclas de los mismos.**
- 3. Una forma de dosis de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la cantidad de paracetamol es 325 mg.**
- 4. Una forma de dosis de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la cantidad del paracetamol es 500 mg.**
- 5. Una forma de dosis de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la cantidad de paracetamol es 1000 mg.**

- 6. Una forma de dosis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el antiácido es bicarbonato de sodio en una cantidad que oscila entre 4 hasta 30 mg.**
- 7. Una forma de dosis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el antiácido es bicarbonato de potasio en una cantidad que oscila entre 4 hasta 30 mg.**
- 8. Una forma de dosis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el antiácido es una combinación de bicarbonato de sodio y de potasio, en donde cada bicarbonato está en una cantidad que oscila entre 4 hasta 30 mg.**
- 9. Una forma de dosis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la forma de una tableta no cubierta.**
- 10. Una forma de dosis de acuerdo con la reivindicación 9, en donde al menos el 90% del paracetamol es liberado dentro de 15 minutos como se determina mediante un método de disolución que utiliza una paleta USP que emplea 900 ml de HCl 0.05M y una velocidad de agitación de 30 rpm.**
- 11. Una forma de dosis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la forma de una tableta cubierta.**
- 12. Una forma de dosis de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la tableta cubierta comprende una capa de película opaca.**
- 13. Una forma de dosis de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la tableta comprende una capa de película transparente.**

- 14.** Una forma de dosis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde al menos el 85% del paracetamol es liberado dentro de 20 minutos como se determina mediante un método de disolución que utiliza una paleta USP que emplea 900 ml de HCl 0.05M y una velocidad de agitación de 30 rpm.
- 15.** Una forma de dosis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que además comprende un agente farmacéuticamente activo y/o un adyuvante analgésico farmacéuticamente aceptable.
- 16.** Un proceso para preparar una forma de dosis como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, el cual comprende la mezcla de paracetamol, bicarbonato de potasio o sodio o mezclas de los mismos, junto con cualquiera de los excipientes farmacéuticamente aceptables, adyuvantes o agentes activos farmacéuticamente aceptables adicionales.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [X]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [X] 1
- ♦ Descripción de la invención ☒ [X] 45
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [X] 2

COMPLETA ☒ [X]

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 trazado ☐ []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

Eduxi Navarro
Firma Responsable

Fecha 2-12-2003

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM PLC

Oficio N° 11404

ASUNTO:	Radicación N°	03-108074
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/08046
	Fecha inicio fase nacional	08/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

26 DIC. 2003

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