



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-106844

54. TÍTULO "TABLETAS DE PARACETAMOL DE
LIBERACIÓN RÁPIDA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/26

71. SOLICITANTE SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DOMICILIO ESTADO DE PENNSYLVANIA. ESTADOS
UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 7 OCT. 2008

613

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-106844- -00000-0000

Fecha: 2008-10-07 10:06:23 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE/IIA Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 90

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.**

Dirección: One Franklin Plaza, Filadelfia, Estado de Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Filadelfia, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **ALUR, Hemant, H.**

Dirección: 1500 Littleton Road, Parsippany, NJ 07054

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/065829

Fecha: 03/04/07

Publicación Internacional No. WO 2007/118063 A1

Fecha: 18/10/07

⑥

Título (54) "TABLETAS DE PARACETAMOL DE LIBERACIÓN RÁPIDA"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 9/26

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

07/04/06

(31) Número de Solicitud

0607085.8

⑨

Comprobante de Pago No. 08 -78,880

Fecha: Octubre 3 de 2008

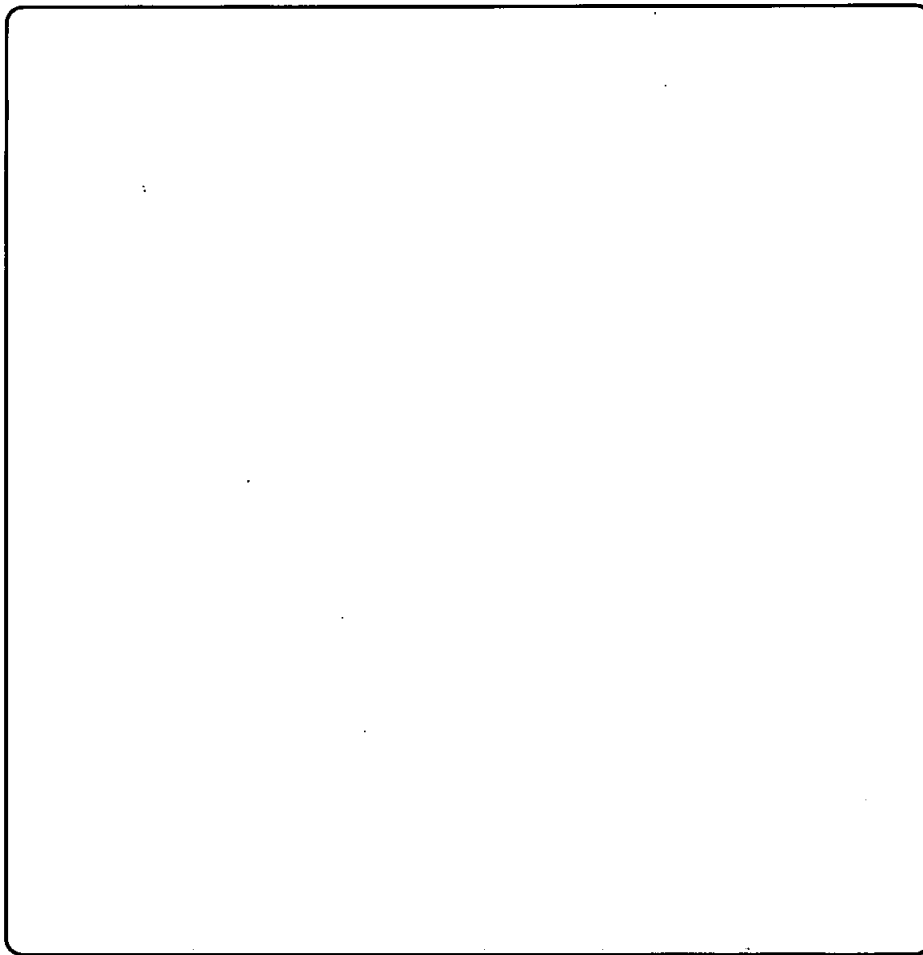
ANEXOS

⑩

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ 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 Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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, Publicación y Opinión Escrita.

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

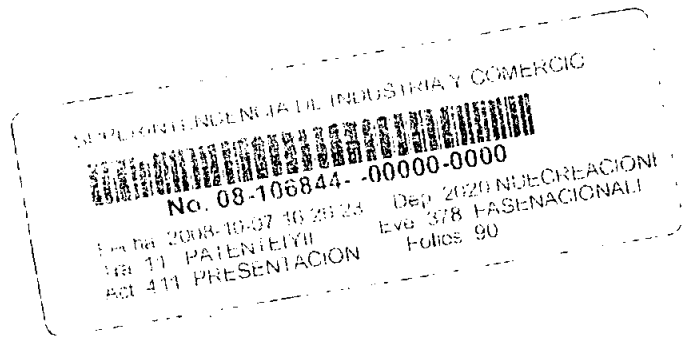
Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 78,880
FECHA : OCTUBRE 3 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4891913	03/10/2008	12,255,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** 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 esta 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.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-438
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

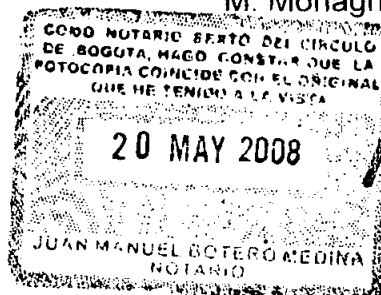
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

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 Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
 6. el 26 de agosto de 2004
 7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
 8. Número G499867
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
M. Monaghan
- Sello de la Oficina de Asuntos



TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

NITA ESCOBAR DE TAMAYO

Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

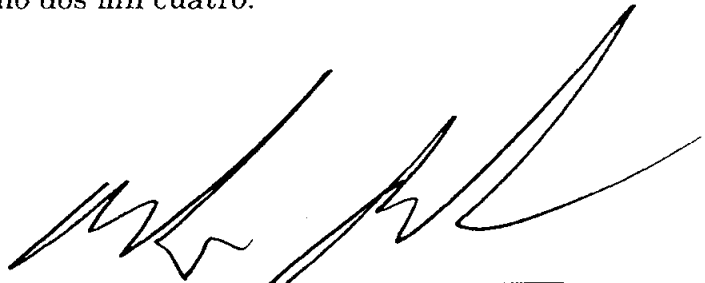
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

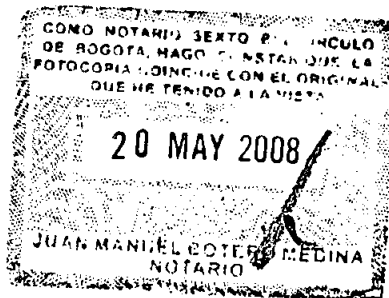
QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 24 de noviembre de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

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 dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



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
Païs: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Martin E Buchner**
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

5. at London/à Londres

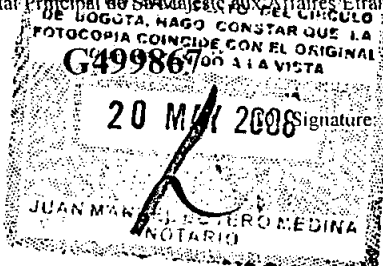
Certified/Attesté

6. the/le 26 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat

8. Number/sous No

9. Stamp:
timbre:



Signature **M. Monaghan**



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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

con domicilio en **One Franklin Plaza, Filadelfia, Estado de Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes 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.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 CORPORATION**, a corporation organized and existing under the laws of State of Pennsylvania, United States of America.

domiciled at **One Franklin Plaza, Philadelphia, State of Pennsylvania 19101, United States of America**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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.

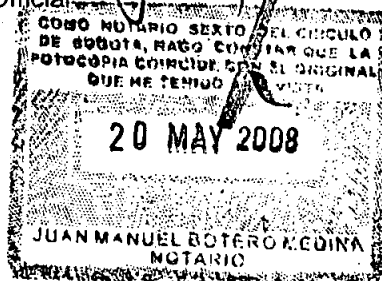
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, 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 and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments 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 ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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

23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Official



(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 9/26	
(22) Fecha de solicitud: 07-10-08		(71) Solicitante(s) SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 0607085.8	(32) Fecha 07-04-06	(33) País GB
		(72) Inventor(es) ALUR, Hemant, H.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07-11-08		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 18/10/07	
Fecha de presentación de la solicitud: 03/04/07		N° publicación: WO 2007/118063 A1	
No. de solicitud PCT/US2007/065829			
(54) Titulo: "TABLETAS DE PARACETAMOL DE LIBERACIÓN RÁPIDA"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Una composición farmacéutica que comprende paracetamol, carbonato de calcio, cuando menos un agente aglutinante, y cuando menos un agente desintegrante, como los componentes intragranulares en la forma de un granulado, y en donde se libera cuando menos el 60 por ciento del paracetamol a partir de la composición en 180 segundos, como se determina mediante un método de disolución que utiliza un aparato de aspas USP girando a 30 revoluciones por minuto, empleando 900 mililitros de HCl 0.05M , en seguida del almacenamiento de la composición durante 10 días en una caja de Petri abierta a 40°C ± 2°C, y con una humedad relativa (RH) del 75 por ciento ± 5 por ciento.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** **X** **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 07-10-08

(51) Clasificación Internacional : A61K 9/26

(71) Solicitante(s) **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

(72) Inventor(es) ALUR, Hemant, H.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32) **Fecha**

(33) **País**

0607085.8

07-04-06

GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-11-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **03-04-07**

No. De solicitud **PCT/US2007/065829**

(87) Publicación internacional

Fecha: **18-10-07**

N° publicación: **WO 2007/118063 A1**

(54) Título: **TABLETAS DE PARACETAMOL DE LIBERACIÓN RÁPIDA**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 07-10-08

(51) Clasificación Internacional: A61K 9/26

(71) Solicitante(s) SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

(72) Inventor(es) ALUR, Hemant, H.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
0607085.8

(32) Fecha
07-04-06

(33) País
GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-11-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 03-04-07
No. de solicitud PCT/US2007/065829

(87) Publicación internacional:

Fecha: 18-10-07

No. Publicación: WO 2007/118063 A1

FIGURA CARACTERISTICA

6 x 6 cm

(54) Título: TABLETAS DE PARACETAMOL DE LIBERACIÓN RÁPIDA

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Una composición farmacéutica que comprende paracetamol, carbonato de calcio, cuando menos un agente aglutinante, y cuando menos un agente desintegrante, como los componentes intragranulares en la forma de un granulado, y en donde se libera cuando menos el 60 por ciento del paracetamol a partir de la composición en 180 segundos, como se determina mediante un método de disolución que utiliza un aparato de aspas USP girando a 30 revoluciones por minuto, empleando 900 mililitros de HCl 0.05M, en seguida del almacenamiento de la composición durante 10 días en una caja de Petri abierta a 40°C ± 2°C, y con una humedad relativa (RH) del 75 por ciento ± 5 por ciento.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
GLAXOSMITHKLINE
Attn: Dinner, Dara L.
Corp. Int. Prop. UW2220
709 Swedeland Road, P.O. Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 14/08/2007	
Applicant's or agent's file reference CB61928	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2007/065829	International filing date (day/month/year) 03/04/2007
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION	

- ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.
Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46).
When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.
Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70
For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.
- ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
- ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
 - ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
 - ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.
- Reminders**
Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.
The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.
Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.
In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.
See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer John De Bruijn
--	--------------------------------------

Form PCT/ISA/220 (October 2005)

(See notes on accompanying sheet)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference CB61928	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/065829	International filing date (day/month/year) 03/04/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/04/2006
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

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

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

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

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

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

FAST RELEASE PARACETAMOL TABLETS

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 No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

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

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/065829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/26

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)
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, EMBASE, BIOSIS, 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 98/38983 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; GRATTAN TIMOTHY JAMES [GB]) 11 September 1998 (1998-09-11) cited in the application page 11, line 1 - line 10 -----	1-50
X	EP 0 418 564 A (BAYER AG [DE]) 27 March 1991 (1991-03-27) examples 1,2,5,6,9,13 -----	1-50
Y	EP 0 396 972 A2 (BAYER AG [DE]) 14 November 1990 (1990-11-14) page 2, line 39 - line 49 example 12 ----- -/--	1-50

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

Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

3 August 2007

Date of mailing of the international search report

14/08/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VON EGDELKRAUT, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/065829

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/100391 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; GRATTAN TIMOTHY JAMES [GB]) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application examples 1,6C,9 -----	1-50
P,X	WO 2006/049978 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; LIU RONG [US]; CORBO MICH) 11 May 2006 (2006-05-11) cited in the application page 9, last paragraph - page 12, last paragraph page 13; examples 1-3 -----	1-50
A	GRATTAN T ET AL: "A five way crossover human volunteer study to compare the pharmacokinetics of paracetamol following oral administration of two commercially available paracetamol tablets and three development tablets containing paracetamol in combination with sodium bicarbonate or calcium carbonate" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 49, no. 3, 2 May 2000 (2000-05-02), pages 225-229, XP004257161 ISSN: 0939-6411 cited in the application abstract -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/065829

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 49 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/065829

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9838983	A	11-09-1998	AP 1084 A	23-07-2002
			AT 240720 T	15-06-2003
			AU 721851 B2	13-07-2000
			AU 6828298 A	22-09-1998
			BG 64348 B1	30-11-2004
			BG 103714 A	31-05-2000
			BR 9807992 A	08-03-2000
			CA 2283408 A1	11-09-1998
			CN 1253497 A	17-05-2000
			CY 2367 A	04-06-2004
			CZ 9903148 A3	15-03-2000
			DE 69814850 D1	26-06-2003
			DE 69814850 T2	11-03-2004
			DK 981334 T3	22-09-2003
			EA 1918 B1	22-10-2001
			EP 0981334 A1	01-03-2000
			ES 2199435 T3	16-02-2004
			HK 1027026 A1	09-01-2004
			HU 0001501 A2	28-09-2000
			ID 22233 A	23-09-1999
			IL 131552 A	31-08-2004
			JP 2001513801 T	04-09-2001
			NO 994294 A	03-09-1999
			NZ 337418 A	26-05-2000
			PL 335502 A1	25-04-2000
			PT 981334 T	31-10-2003
			SK 119799 A3	14-02-2000
			TR 9902175 T2	21-12-1999
			TW 508242 B	01-11-2002
			US 6316025 B1	13-11-2001
			ZA 9801832 A	11-12-1998
EP 0418564	A	27-03-1991	CA 2021548 A1	02-03-1991
			JP 3163016 A	15-07-1991
EP 0396972	A2	14-11-1990	CA 2009326 A1	09-11-1990
			DE 69010563 D1	18-08-1994
			DE 69010563 T2	03-11-1994
			ES 2056289 T3	01-10-1994
			JP 2295918 A	06-12-1990
			JP 2951686 B2	20-09-1999
WO 02100391	A	19-12-2002	BR 0210224 A	13-04-2004
			CA 2449520 A1	19-12-2002
			CN 1538837 A	20-10-2004
			CZ 20033340 A3	12-05-2004
			EP 1392271 A1	03-03-2004
			HU 0400127 A2	28-07-2004
			JP 2004533461 T	04-11-2004
			MX PA03011317 A	19-03-2004
			NZ 529974 A	24-02-2006
			US 2004170681 A1	02-09-2004
			ZA 200309172 A	25-11-2004
WO 2006049978	A	11-05-2006	AR 051145 A1	20-12-2006
			AU 2005302618 A1	11-05-2006
			CA 2583517 A1	11-05-2006
			EP 1807068 A1	18-07-2007

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 October 2007 (18.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/118063 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/26 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/065829

(22) International Filing Date: 3 April 2007 (03.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0607085.8 7 April 2006 (07.04.2006) GB

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]: One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadelphia, PA 19101 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **ALUR, Hemant, H.**
[IN/US]: 1500 Littleton Road, Parsippany, NJ 07054 (US).

(74) Agent: **DINNER, Dara L.**; Glaxosmithkline, Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,

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

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

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

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



WO 2007/118063 A1

(54) Title: FAST RELEASE PARACETAMOL TABLETS

(57) Abstract: A pharmaceutical composition such as a swallow tablet or capsule formulation is described comprising paracetamol, calcium carbonate, at least one binding agent and at least one disintegrating agent in the form of a granulate, optionally combined with one or more pharmaceutically acceptable extragranular components.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/065829

International filing date (day/month/year)
03.04.2007

Priority date (day/month/year)
07.04.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/26

Applicant
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

VON EGGEKRAUT, S

Telephone No. +31 70 340-4732



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/065829

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/065829

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 49 with respect to industrial applicability

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 49 with respect to industrial applicability
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/065829

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-50</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-50</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-48,50</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

III. Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1

- 1.1 Claims 49 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V. Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

For the assessment of the present claim 49 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

- 2 Reference is made to the following documents:

- D1: WO 98/38983 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; GRATTAN TIMOTHY JAMES [GB]) 11 September 1998 (1998-09-11) cited in the application
D2: EP-A-0 418 564 (BAYER AG [DE]) 27 March 1991 (1991-03-27)
D3: EP-A2-0 396 972 (BAYER AG [DE]) 14 November 1990 (1990-11-14)
D4: WO 02/100391 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; GRATTAN TIMOTHY JAMES [GB]) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application
D5: WO 2006/049978 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; LIU RONG [US]; CORBO MICH) 11 May 2006 (2006-05-11) cited in the application

3 INDEPENDENT CLAIM 1

- 3.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.
- 3.2 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and discloses (the references in parentheses applying to this document): Tablets comprising as intragranular components paracetamol, calcium carbonate, maize starch, pregelatinised starch and povidone; talc stearic acid and Acdisol are admixed extragranularly (p. 11, l. 1-10). The present application has shown in a comparative example 10M that the release rate of the composition in D1 (comparative example A) is 28 % at 180 seconds.
- 3.3 The subject-matter of claim 1 therefore differs from this known composition in that the release rate is faster. The subject-matter of claim 1 is therefore novel.
- 3.4 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of a paracetamol tablet having significantly enhanced dissolution rate and storage stability.
- 3.5 The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:
- 3.5.1 Claim 1 tries to define the scope of protection by the result to be achieved, i.e. the release rate being at 60 % paracetamol at 180 seconds under the dissolution method defined in said claim. However, said claim does not indicate the technical means to arrive at such a dissolution rate.
- 3.5.2 Improving the dissolution rate of immediate release tablets and improving the storage stability are goals the person skilled in the art would like to arrive at, always trying to make improvements to existing formulations.

- 3.5.3 Merely specifying the problem to be solved without giving the technical features necessary to arrive at the solution cannot be considered inventive.

4 **DEPENDENT CLAIMS 2-47**

Dependent claims 2-47 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step (Article 33(2) and (3) PCT). None of the dependant claims seems to define the solution sufficiently to arrive at a composition fulfilling the dissolution requirements in terms of technical features being different from the disclosure in D1. The claimed amounts and ratios of the excipients are disclosed in D1 or seem to be a matter of standard experimental design in the absence of a proven surprising technical effect yielding from a distinguishing technical feature.

- 5 Since the subject-matter of each of independent claims 48-50 corresponds to the subject matter of claim 1, the same reasoning as given for claim 1 will apply mutatis mutandis.

- 6 Document D2 and documents D3 combined with D4 are likewise relevant against inventive step.

7 **Re Item VI**

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2006049978	11/05/2006	26/10/2005	28/10/2004

Document D5 (cited on the International Search Report) appears to be relevant for novelty regarding present claims 1-50 upon entry into the regional phase before the EPO. D5 discloses tablets comprising calcium carbonate, starch, paracetamol, magnesium carbonate, citric acid and sodium phosphate (ex. 1-3). The formulations for tableting can be made either by wet granulation or by the dry mix method (p. 9, last par.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/065829

- p. 11, last par.). The method of manufacturing the formulations in ex. 1-3 has therefore to be selected from two possibilities only.

TABLETAS DE PARACETAMOL DE LIBERACIÓN RÁPIDA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Se describe una composición farmacéutica, tal como una
formulación de tableta o cápsula para tragar, que comprende
paracetamol, carbonato de calcio, cuando menos un agente
aglutinante, y cuando menos un agente desintegrante en la forma de
un granulado, opcionalmente combinados con uno o más
10 componentes extragranulares farmacéuticamente aceptables.

* * * * *

15

20

25

TABLETAS DE PARACETAMOL DE LIBERACIÓN RÁPIDA

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen N-acetil-p-amino-fenol, conocido por los nombres
5 genéricos paracetamol, acetaminofeno, y APAP (referidos posteriormente en la presente como paracetamol). En particular, la invención se refiere a una formulación de paracetamol de acción rápida, de liberación inmediata, que contiene carbonato de calcio.

El paracetamol se utiliza comúnmente en fármacos analgésicos
10 y anti-piréticos, y ha estado disponible en muchos países durante más de 40 años. Una gran cantidad de experiencia lo establece claramente como el antipirético y analgésico convencional para estados de dolor leve a moderado. El paracetamol está disponible en muchos países para su venta sin receta sobre el mostrador en
15 formas de dosificación líquidas, de supositorio, de cápsulas, de tabletas, y caplets convencionales. En seguida de la ingestión del paracetamol en forma sólida, por ejemplo como una tableta o cápsula, la velocidad de absorción del fármaco, y el establecimiento de la actividad farmacológica, pueden variar de paciente a paciente.
20 Por ejemplo, se ha demostrado que la absorción del paracetamol en forma de tableta es muy afectada por el alimento, y que no siempre se alcanzan las concentraciones terapéuticas mínimas de paracetamol, lo cual podría tener implicaciones para el alivio del dolor en algunos pacientes (Stillings M. y colaboradores, *Current*
25 *Medical Research and Opinion* 16(2):115-124, 2000).

Se han hecho muchos intentos por mejorar la velocidad de establecimiento de actividad, por ejemplo, mediante la provisión de tabletas solubles, tales como aquéllas disponibles comercialmente bajo la marca Panadol®. Se ha demostrado que estas tabletas tienen
5 una velocidad de absorción más rápida (Rygnestad T. y colaboradores, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 56:141-143, 2000), y un establecimiento de acción analgésica más rápido, comparándose con las tabletas de paracetamol convencionales (Moeller P. L. y colaboradores, *J. Clin. Pharmacol.* 40: 370-378, 2000). Sin embargo,
10 las tabletas solubles no siempre son convenientes, debido a que se tienen que disolver en agua antes de su administración, y más aún, las soluciones que contienen paracetamol son desagradables para el paladar de algunos pacientes. Adicionalmente, muchas tabletas solubles también contienen altos niveles de bicarbonato de sodio, y
15 de esta manera, no son apropiadas para utilizarse en todos los pacientes, por ejemplo en los pacientes que estén con una dieta restringida en sodio.

Una forma de dosificación alternativa que comprende una forma rápidamente absorbida de paracetamol está disponible
20 comercialmente en la forma de una tableta para tragar, bajo la marca Panadol, es decir, Panadol Actifast®. Sin embargo, esta tableta para tragar también comprende una gran cantidad de bicarbonato de sodio. Más aún, esta tableta es de un tamaño grande, y algunos pacientes experimentan dificultades para tragar la tableta.

25 En consecuencia, sigue existiendo una necesidad de

formulaciones mejoradas; idealmente, estas formulaciones ofrecerían una o más de las siguientes ventajas:

5 i) un perfil de disolución rápido, que dé como resultado una mejor cinética de absorción, sin importar el estado dietético del paciente;

ii) demuestran menos absorción variable (tanto entre sujetos como dentro de los sujetos);

10 iii) son adecuadas para uso a largo plazo, por ejemplo, pueden ser requeridas por los usuarios que sufran de enfermedad crónica y que puedan requerir alivio del dolor sobre una base diaria;

iv) son adecuadas para ser utilizadas por usuarios con una dieta restringida en sodio o potasio;

15 v) proporcionan la conveniencia de una tableta para tragar, incluyendo el ser de un tamaño de tableta pequeño y fáciles de tragar;

vi) proporcionan un producto de una estabilidad al almacenamiento a largo plazo aceptable; y

20 vii) son económicas de fabricar, y son suficientemente robustas para poder soportar las operaciones de empaque, embarque, y manejo.

Es un objeto de la presente invención proporcionar esta formulación mejorada.

25 Un aspecto de la invención proporciona una composición de paracetamol estable, de liberación rápida, la cual comprende paracetamol, carbonato de calcio, cuando menos un agente

aglutinante, y cuando menos un agente desintegrante en la forma de un granulado.

Una composición de paracetamol de liberación rápida de acuerdo con la invención se desintegra y se disuelve rápidamente en el estómago, para facilitar la rápida absorción del paracetamol en el sistema circulatorio. Para los propósitos de la presente, "liberación rápida" significa en donde cuando menos el 60 por ciento, por ejemplo cuando menos el 70 por ciento, por ejemplo cuando menos el 80 por ciento, por ejemplo cuando menos el 90 por ciento del paracetamol se ha disuelto a partir de la composición en 180 segundos, determinado mediante el método de prueba de disolución descrito en la presente. Este método de prueba de disolución utiliza las mismas condiciones que se emplean en el método que se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/100391, es decir, un aparato de aspas USP que giran a 30 revoluciones por minuto, que emplea 900 mililitros de HCl 0.05M a 37°C como el medio de disolución, aunque el porcentaje de paracetamol disuelto se determina en 180 segundos, más bien que en 15 minutos, como se determina en el método descrito en la Publicación Internacional Número WO 02/100391, la cual se incorpora a la presente como referencia. Se ha encontrado que una medición tomada en 180 segundos, en lugar de 15 minutos, es más discriminatoria y es un mejor predictor de la velocidad de disolución *in vivo* para las composiciones de acuerdo con la invención. La velocidad de liberación del paracetamol se ha determinado para un número de

productos de paracetamol comercialmente disponibles, y se encuentra que está en el intervalo de aproximadamente el 12 por ciento a aproximadamente el 32 por ciento, determinada en 180 segundos mediante el método de prueba de disolución descrito en la presente. De una manera conveniente, una composición de acuerdo con la invención, que comprende una velocidad de liberación del 60 por ciento o más, representa un incremento significativo en la velocidad de liberación, y por consiguiente, en la velocidad de absorción del paracetamol, comparándose con los productos de paracetamol comercial disponibles probados.

Para los propósitos de la presente, "estable" significa en donde la composición, cuando se empaca adecuadamente, es estable al almacenamiento bajo condiciones ambientales de temperatura y humedad durante un período de tiempo, adecuadamente durante cuando menos un número de meses. En un aspecto, una composición farmacéutica de la invención es suficientemente estable para proporcionar un producto comercialmente viable con una vida de anaquel de cuando menos 18 meses, típicamente de 2 a 3 años, incluyendo una velocidad de disolución que no se deteriora adversamente durante el almacenamiento. La determinación de la estabilidad y la vida de anaquel de los productos farmacéuticos se pueden determinar llevando a cabo estudios de estabilidad al almacenamiento en "tiempo real" bajo condiciones ambientales, o de una manera alternativa, se pueden predecir a partir de los estudios de estabilidad acelerados a corto plazo. Los estudios de estabilidad

acelerados son una práctica común en la industria farmacéutica, y son un indicador importante y reconocido de la viabilidad comercial de cualquier formulación farmacéutica dada. Una prueba de estabilidad acelerada utilizada en la presente involucra almacenar la
5 composición farmacéutica, en una caja de Petri abierta, bajo condiciones estresadas de temperatura, por ejemplo a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, y de humedad relativa (RH), por ejemplo un humedad relativa del 75 por ciento ± 5 por ciento, durante un período de tiempo relativamente corto, por ejemplo de 5 días o más, adecuadamente de 10 días, y
10 luego se aplica el método de prueba de disolución para determinar la velocidad de liberación del paracetamol, es decir, el porcentaje de paracetamol disuelto en 180 segundos. Una composición de acuerdo con la invención se considera suficientemente estable para garantizar una vida de anaquel de cuando menos 18 meses cuando
15 la velocidad de liberación del paracetamol a partir de la composición, determinada mediante la prueba de estabilidad acelerada utilizada en la presente, permanece cuando menos en el 60 por ciento, por ejemplo cuando menos en el 70 por ciento, por ejemplo cuando menos en el 80 por ciento de liberación en 180 segundos.

20 De conformidad con lo anterior, un aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende paracetamol, carbonato de calcio, cuando menos un agente aglutinante, y cuando menos un agente desintegrante, como los componentes intragranulares en la forma de un granulado, y en
25 donde se libera cuando menos el 60 por ciento del paracetamol a

partir de la composición en 180 segundos, como se determina mediante un método de disolución que utiliza un aparato de aspas USP girando a 30 revoluciones por minuto, empleando 900 mililitros de HCl 0.05M , en seguida del almacenamiento de la composición durante 10 días en una caja de Petri abierta a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, y con una humedad relativa (RH) del 75 por ciento ± 5 por ciento.

El granulado opcionalmente se puede combinar con uno o más componentes extragranulares adecuados, como se definirán posteriormente en la presente. En una forma de dosificación unitaria, una composición farmacéutica de la invención está en la forma de una formulación para tragar, que se pretende que se trague entera, y no está diseñada para dispersarse en la boca ni para disolver o suspenderse en agua antes de su administración. En una modalidad, la composición está en la forma de una tableta, es decir, una tableta para tragar. El término "tableta", como se utiliza en la presente, incluye tabletas de cualquier forma, e incluye caplets, que son tabletas que tienen una forma de cápsula. Adecuadamente, una tableta de acuerdo con la invención se comprime hasta una dureza de 5 a 16 kP. Típicamente, las tabletas redondas se comprimen hasta una dureza de 5 a 10 kP. Típicamente, las caplets se comprimen hasta una dureza de 10 a 16 kP.

Una tableta de acuerdo con la invención puede estar recubierta o no recubierta, y se puede formular como una unidad homogénea, o como una tableta en múltiples capas, por ejemplo, una tableta de dos capas. Una tableta de dos capas puede tener composiciones

idénticas, similares, o diferentes en cada capa de la tableta.

También se prevén presentaciones de dosificación unitaria alternativas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, una composición de acuerdo con la invención puede estar en la forma de una cápsula, o de un polvo adecuadamente empacada en un paquete, tal como un sachet de paquete de varilla. De una manera adecuada, el método de prueba de disolución descrito en la presente se lleva a cabo sobre una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, cuando la composición está en una forma de dosificación unitaria, tal como una tableta para tragar, una preparación de polvo, o una cápsula. Se entenderá que, cuando la composición está en la forma de una cápsula, se puede utilizar un auxiliar de hundimiento, tal como un "hundidor" para impedir que la cápsula flote hacia la parte superior del medio de disolución. Cuando una composición de acuerdo con la invención está en la forma de un material "a granel" antes de adaptarse en una forma de dosificación unitaria, se puede muestrear y probar una cantidad de dosificación unitaria del material de acuerdo con el método de prueba de disolución descrito en la presente.

Un aspecto de la invención es un granulado, es decir, un material que se ha adaptado y se ha procesado previamente por medios adecuados, tales como formación de trozos, granulación húmeda acuosa o no acuosa, granulación en lecho fluidizado, secado por pulverización, o compactación con rodillo, para formar gránulos. Para los propósitos de la presente, un componente del granulado es

referido como un "intragranular" o un "componente intragranular", mientras que un componente que se mezcla con el granulado es referido como un "extragranular" o como un "componente extragranular". El granulado comprende paracetamol, carbonato de calcio, un agente aglutinante, y un agente desintegrante, y opcionalmente uno o más componentes intragranulares farmacéuticamente aceptables diferentes. Los componentes intragranulares pueden comprender uno o más ingredientes adicionales, incluyendo, pero no limitándose a, un auxiliar de procesamiento, un diluyente o relleno, colorante, tinte, agente edulcorante, o una mezcla de los mismos.

El granulado así formado proporciona una mezcla íntima de una combinación de ingredientes, y entonces se puede mezclar con uno o más componentes extragranulares farmacéuticamente aceptables de la composición, es decir, con cualquier ingrediente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un diluyente, saborizante, agente edulcorante, derrapante, lubricante, anti-adherente, un agente anti-estático, un anti-oxidante, un desecante; o un agente farmacéuticamente activo; para formar una mezcla maestra. Se reconoce que puede estar presente el mismo ingrediente tanto como un componente intragranular así como extragranular. La mezcla maestra se puede comprimir en tabletas o se puede rellenar en cápsulas.

En una modalidad, el granulado se forma mediante un proceso de granulación húmeda, en donde se mezcla el paracetamol

con otros componentes intragranulares, incluyendo carbonato de calcio, un agente aglutinante, y un agente desintegrante, en un granulador adecuado, para formar una mezcla de polvo. Se agrega agua o un solvente o mezcla de solventes adecuados, y se mezclan
5 completamente con la mezcla de polvo. Este proceso permite que la mezcla de polvo llegue a quedar húmeda y se aglomere para formar gránulos. En una modalidad alternativa, el agente aglutinante y el segundo agente aglutinante se pueden disolver o dispersar en el agua o en el solvente adecuado. Entonces los gránulos húmedos se
10 secan en una secadora de charola convencional, y luego se muelen y se tamizan generalmente para obtener gránulos con una distribución de tamaños de partículas deseada.

En otra modalidad, el granulado se forma mediante un proceso de granulación en lecho fluidizado, en donde el paracetamol,
15 carbonato de calcio, agente aglutinante, y agente desintegrante, y cualesquiera otros componentes intragranulares deseados, se fluidizan en una secadora de lecho fluidizado, y luego se pulverizan con agua o con un solvente adecuado. Los gránulos húmedos así formados se secan y luego se muelen o se tamizan en general para
20 obtener gránulos con una distribución de tamaños de partículas deseada.

En otra modalidad, se utiliza la granulación por pulverización como un método para granular polvos, con el objeto de obtener gránulos esféricos de flujo libre. En una operación de
25 granulación por pulverización, el paracetamol, el carbonato de calcio,

el agente aglutinante, el agente desintegrante, y otros componentes intragranulares deseados, se suspenden en agua o en un solvente adecuado. Esta suspensión se rocía utilizando un atomizador en una secadora por pulverización. Las gotitas así generadas por el atomizador se secan para formar gránulos, los cuales entonces se muelen y se tamizan en general para obtener gránulos con una distribución de tamaños de partículas deseada.

En todavía otra modalidad, se puede utilizar compactación con rodillo como un método para fabricar el granulado, en donde una mezcla seca de paracetamol, carbonato de calcio, agente aglutinante, y agente desintegrante, y cualesquiera otros componentes intragranulares deseados, se fuerzan a través de un par de rodillos mantenidos bajo una alta presión, compactando de esta manera los compactos de polvo para formar hojas de tipo oblea, las cuales entonces se muelen y se tamizan en general para obtener gránulos con una distribución de tamaños de partículas deseada. Se pueden rociar pequeñas cantidades de agua sobre la mezcla de polvo antes de alimentarse hacia los rodillos, con el fin de mejorar las propiedades de enlace de los ingredientes en este proceso. Los gránulos así obtenidos mediante cualquiera de los procesos de granulación descritos, se pueden procesar adicionalmente para obtener tabletas.

Otro aspecto de la invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica. Este proceso comprende la preparación de un granulado como se describe

anteriormente, y opcionalmente mezclar el granulado con cualquier otro componente extragranular deseado, para formar una mezcla maestra. El granulado o la mezcla maestra se puede rellenar en cápsulas. De una manera alternativa, la mezcla maestra se puede
5 comprimir en tabletas.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende paracetamol intragranular. De una manera conveniente, la cantidad de paracetamol presente intragranularmente es relativamente alta, comparándose con la cantidad de otros
10 componentes presentes en la composición, y típicamente comprende cuando menos el 70.0 por ciento en peso de la composición. Por ejemplo, en una modalidad, la cantidad de paracetamol presente intragranularmente es de aproximadamente el 70.0 por ciento a aproximadamente el 90.0 por ciento en peso de la composición, o de
15 aproximadamente el 60.0 por ciento a aproximadamente el 80.0 por ciento en peso de la composición en una modalidad alternativa. El uso de cantidades relativamente pequeñas de otros componentes, por ejemplo excipientes, permite que se utilicen cantidades comparativamente mayores de paracetamol sin dar como resultado la
20 producción de formas de dosificación más grandes, comparándose con otras formas de dosificación que contengan la misma cantidad de paracetamol.

Cuando está en una forma de dosificación unitaria, una composición de acuerdo con la invención comprende una cantidad
25 terapéuticamente efectiva de paracetamol, lo cual significa una

cantidad de paracetamol suficiente para lograr un beneficio terapéutico. Adecuadamente, esta cantidad está en el intervalo de 250 miligramos a 1,000 miligramos por forma de dosificación unitaria (por ejemplo, por tableta), y típicamente es de 325 miligramos o de 500 miligramos.

Aunque el paracetamol está presente como un componente intragranular, se reconoce que también puede haber una cantidad limitada de paracetamol, por ejemplo hasta aproximadamente un 20.0 por ciento en peso adicional del contenido de paracetamol intragranular de la composición, extragranularmente. En una modalidad, una composición de acuerdo con la invención comprende, como un componente extragranular, paracetamol en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 10.0 por ciento en peso de la cantidad de paracetamol intragranular en la misma.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende paracetamol y carbonato de calcio en adición a otros componentes. Las composiciones de paracetamol que contienen carbonato de calcio se han descrito anteriormente en este campo.

De acuerdo con la Publicación de Patente del Reino Unido Número GB 2 103 0887 (Bristol-Myers), se puede aumentar la velocidad de absorción del paracetamol en la corriente sanguínea, medida mediante el t_{max} , si se co-administra el paracetamol con una dosis de un antiácido que cae en el intervalo de aproximadamente 60 miligramos a aproximadamente 1,200 miligramos, siendo un intervalo

preferido de aproximadamente 400 miligramos a aproximadamente 1,000 miligramos, y siendo el intervalo óptimo de aproximadamente 450 miligramos a aproximadamente 880 miligramos. La Publicación de Patente del Reino Unido Número GB 2 103 087 reporta que la administración de las composiciones de la invención (de la misma) va acompañada por un incremento en la velocidad de absorción, en el intervalo del 7 al 31 por ciento, medido mediante el valor t_{max} . Un ejemplo de la Publicación de Patente del Reino Unido Número GB 2 103 087 describe una tableta en dos capas que comprende 325 miligramos de paracetamol en una capa, y 200 miligramos de carbonato de calcio y 100 miligramos de carbonato de magnesio en la otra capa. La tableta se prepara mediante la formación de una primera capa que involucra mezclar en seco el paracetamol con los excipientes seleccionados, y formar una capa mediante la mezcla del carbonato de calcio y el carbonato de magnesio con almidón de maíz, y se granula con una pasta de almidón; se carga la primera capa en una perforadora de tabletas, alimentándose la segunda capa, y luego se comprimen las capas combinadas para formar una tableta en dos capas.

De acuerdo con Shijue y colaboradores (Shijue, L. y colaboradores, Yiyao Gongye (2); P21-25 (1984)), la adición de carbonato de calcio a la formulación de las tabletas de paracetamol puede aumentar la disolución de las tabletas; el efecto efervescente del carbonato de calcio se reporta como el principal mecanismo para mejorar la disolución. Sin embargo, no se dan a conocer los detalles

de la composición de las tabletas, y el carbonato de calcio se da a conocer como agregado "externamente" a las formulaciones.

De acuerdo con Xiuzhi y colaboradores, (Xiuzhi y colaboradores, *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 1992, 23 (9) 400-402), la adición de carbonato de calcio, hidroxipropil-celulosa inferiormente sustituida, o almidón de carboximetilo, a las tabletas de paracetamol, puede acelerar su desintegración o disolución, y aumentar su biodisponibilidad. Sin embargo, no se dan a conocer los detalles de la composición de las tabletas, ni la localización del carbonato de calcio en las tabletas.

La Publicación Internacional Número WO 98/38983 (SmithKline Beecham) reporta que una formulación de tableta o cápsula que contiene una combinación de bicarbonato de sodio y paracetamol, en donde el paracetamol está presente en una cantidad de cuando menos 300 miligramos, y la proporción en peso del bicarbonato al paracetamol es de cuando menos 0.74 a 1, da una mejora estadísticamente significativa en la velocidad de absorción sobre aquella obtenida a partir de una tableta de paracetamol comercialmente disponible que no contenga bicarbonato de sodio. No se observó mejora alguna cuando se combinó el carbonato de calcio con el paracetamol en una forma de dosificación sólida en niveles equivalentes.

La Publicación Internacional Número WO 98/38983 (SmithKline Beecham) describe un Ejemplo Comparativo A, una composición farmacéutica en la forma de una tableta. La tableta, que comprende

500 miligramos de paracetamol y 375 miligramos de carbonato de calcio (como el componente antiácido), se formuló como un gránulo, y luego se comprimió en una tableta. En un bioestudio reportado en la misma, conducido en voluntarios en ayunas, se determinó que la
5 AUC₀₋₂₀ fue de 76.0 miligramos-minuto/litro para la tableta, comparándose con 245 miligramos-minuto/litro y 177 miligramos-minuto/litro para las tabletas que contenían bicarbonato de sodio para el componente antiácido. Esta tableta no es una tableta de "liberación rápida", habiéndose disuelto solamente el 28 por ciento
10 del contenido de paracetamol en 180 segundos, determinado mediante el método de prueba de disolución descrito en la presente

De acuerdo con Grattan y colaboradores, (Grattan T. y colaboradores, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 43(3): 225- 229, 2000), las composiciones de paracetamol que comprenden un componente
15 antiácido, en donde el antiácido es 400 miligramos ó 630 miligramos de bicarbonato de sodio, muestran una mayor velocidad de absorción de paracetamol en relación con las tabletas de paracetamol convencionales que no contienen antiácido en voluntarios sanos en ayunas. Los autores sugieren que el efecto del bicarbonato de sodio
20 sobre la absorción de paracetamol puede depender de la dosis.

La Publicación Internacional Número WO 02/00391 (SmithKline Beecham) da a conocer una formulación de tableta o cápsula para tragar, que comprende paracetamol y bajos niveles de un antiácido, consistente en bicarbonato de sodio o de potasio, o mezclas de los
25 mismos. En un estudio reportado en la misma, en donde se

investigaron tabletas de paracetamol que contenían otros antiácidos, incluyendo diferentes carbonatos, tales como carbonato de calcio y carbonato de sodio, no se observó una mejora significativa en la velocidad de disolución, en relación con la velocidad observada en las tabletas de paracetamol comercialmente disponibles que no contienen antiácido. El Ejemplo 6C de la misma da a conocer una composición farmacéutica que comprende 500 miligramos de paracetamol y 50 miligramos de carbonato de calcio, formulados como una mezcla que comprende un gránulo mezclado con ingredientes adicionales, y se comprimen en una tableta. El paracetamol estuvo presente como un componente intragranular del gránulo, mientras que el carbonato de calcio estuvo presente como un componente extragranular en la formulación. Un ejemplo adicional de la misma, el Ejemplo 9, reportó que el porcentaje de paracetamol disuelto a partir de la tableta del Ejemplo 6C en 15 minutos, fue del 40 por ciento, comparándose con el 98.5 por ciento disuelto (en 15 minutos) a partir de una tableta que contenía una cantidad equivalente de bicarbonato de sodio (Ejemplo 8). Se menciona en la Publicación Internacional Número WO 02/100391 (página 4, líneas 8-9), que en la técnica se conoce una velocidad de disolución mejorada que predice una velocidad de absorción mejorada *in vivo*. Los resultados del Ejemplo 9 indican que una tableta que contiene carbonato de calcio como un componente antiácido, tiene probabilidades de conferir un perfil farmacocinético inferior en relación con una tableta correspondiente que contenga bicarbonato

de sodio.

La Publicación Internacional Número WO2005/115344 (Imaginot Pty) se refiere a formulaciones para tragar que comprenden paracetamol, que facilitan el suministro rápido de paracetamol al sistema circulatorio.

Se describe una formulación para tragar que comprende paracetamol, uno o más agentes moduladores del pH, y uno o más agentes que facilitan la absorción de agua. El carbonato de calcio es uno de los muchos moduladores del pH enlistados, pero no se ejemplifica.

La Publicación Internacional Número WO2006/049978 (Novartis), presentada antes, pero publicada después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, se refiere a composiciones que comprenden paracetamol, cafeína, y opcionalmente aspirina, junto con un agente alcalino para una mejor absorción, por ejemplo, un carbonato, un bicarbonato, o mezclas de los mismos.

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que, cuando se forman las tabletas a partir de un granulado en donde se combinan intragranularmente el paracetamol y el carbonato de calcio en la presencia de un agente aglutinante y un agente desintegrante de acuerdo con la invención, se mejora significativamente la velocidad de disolución sobre las tabletas de paracetamol convencionales que no contienen carbonato de calcio, cuya mejora no es adversamente afectada sobre su almacenamiento. En comparación, cuando está presente el carbonato de calcio

extragranularmente (y no intragranularmente), la velocidad de disolución del paracetamol disminuye de una manera significativa sobre su almacenamiento, dando como resultado una farmacocinética variable e inaceptable *in vivo* en un ser humano. Una
5 forma de dosificación que dé lugar a esta farmacocinética variable, tendría pocas probabilidades de obtener una aprobación regulatoria, y de este modo, no sería viable para la comercialización.

Aunque no deseamos obligarnos por ninguna teoría en particular, el carbonato de calcio, cuando se utiliza
10 intragranularmente en mezcla íntima con el paracetamol, parece contribuir al proceso de desintegración, dando como resultado la formación de partículas finas que contienen paracetamol, que sirven para mejorar el área superficial para la disolución. Esta contribución se puede deber a la alteración de la hidrodinámica del fluido gástrico
15 en la interfase del fluido/composición, aunado en parte por la efervescencia producida por la reacción de los iones de carbonato con el ácido clorhídrico. En adición, el carbonato de calcio intragranular parece facilitar la formación de una suspensión de paracetamol homogénea *in vivo*, que también se cree que mejora la
20 disolución del paracetamol. Se prevé que una composición de acuerdo con la invención comprende carbonato de calcio como el único componente de carbonato, aunque no se excluyen otros carbonatos, tales como carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, o bicarbonato de potasio, en el entendido de que no tengan un
25 impacto adverso sobre la velocidad de liberación del paracetamol. De

conformidad con lo anterior, en una modalidad, una composición puede comprender otros carbonatos en una cantidad de hasta aproximadamente el 5.0 por ciento en peso de la composición.

Hay un amplio rango de tamaños de partículas y grados de
5 carbonato de calcio comercialmente disponibles, incluyendo carbonato de calcio directamente comprimible, carbonato de calcio no comprimible, y carbonato de calcio precipitado, todos los cuales son adecuados para utilizarse en la presente.

En un aspecto, una composición farmacéutica de acuerdo con
10 la invención comprende una baja cantidad de carbonato de calcio en relación con el contenido de paracetamol. Con el objeto de lograr los beneficios de un tamaño de tableta pequeño, el alto contenido de paracetamol, y la rápida velocidad de disolución del paracetamol, la preparación del paracetamol al carbonato de calcio en el granulado
15 es adecuadamente de cuando menos aproximadamente 3.0:1.0, por ejemplo, en una modalidad en el intervalo de aproximadamente 3.0:1.0 a aproximadamente 30.0:1.0, tal como de aproximadamente 3.0:1.0 a aproximadamente 25.0:1.0; en una modalidad alternativa de aproximadamente 5.0:1.0, por ejemplo, de aproximadamente 5.0:1.0
20 a aproximadamente 30.0:1.0, o de aproximadamente 5.0:1.0 a aproximadamente 25.0:1.0, o de aproximadamente 5.0:1.0 a aproximadamente 15.0:1.0; en otra modalidad de aproximadamente 8.0:1.0 a aproximadamente 10.0:1.0; y en una modalidad adicional, de aproximadamente 6.0:1.0 a aproximadamente 10.0:1.0.

25 En un aspecto alternativo, se puede utilizar una cantidad más

alta de carbonato de calcio, por ejemplo, en donde la proporción en peso del paracetamol al carbonato de calcio es de cuando menos aproximadamente 1.3:1.0; o en una modalidad alternativa, es de cuando menos 1.5:1.0, sin afectar adversamente la velocidad de
5 disolución.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende carbonato de calcio intragranular. Adecuadamente, el contenido de calcio en el granulado no excede del 20.0 por ciento en peso de la composición, y, por ejemplo, en una modalidad, está
10 presente en una cantidad de aproximadamente el 5.0 por ciento a aproximadamente el 20.0 por ciento en peso, adecuadamente de aproximadamente el 5.0 por ciento a aproximadamente el 15.0 por ciento en peso de la composición. En una modalidad alternativa, el contenido del carbonato de calcio es de aproximadamente el 8.0 por
15 ciento a aproximadamente el 15.0 por ciento en peso de la composición.

En una modalidad de acuerdo con la invención, el contenido de paracetamol en el granulado está en el intervalo del 70.0 al 80.0 por ciento en peso de la composición, y el carbonato de calcio en el
20 granulado está en el intervalo del 8.0 por ciento al 15.0 por ciento en peso de la composición. Por ejemplo, una composición de 500 miligramos de paracetamol puede comprender de 30 miligramos a 110 miligramos de carbonato de calcio intragranular, y una composición de 325 miligramos de paracetamol puede comprender
25 de 20 miligramos a 72 miligramos de carbonato de calcio

intragranular.

Aunque el carbonato de calcio está presente como un componente intragranular, se reconoce que también puede estar presente extragranularmente una cantidad limitada de carbonato de calcio, por ejemplo hasta aproximadamente un 25.0 por ciento en peso adicional del contenido de carbonato de calcio intragranular de la composición. En una modalidad, una composición de acuerdo con la invención comprende, como un componente extragranular, carbonato de calcio en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 10.0 por ciento en peso de la cantidad de carbonato de calcio intragranular en la misma.

Una composición de acuerdo con la invención comprende, intragranularmente, un componente que funciona como un aglutinante, tal como uno o más agentes aglutinantes. Adecuadamente, el agente aglutinante puede comprender un primer agente aglutinante y un segundo agente aglutinante. Los agentes aglutinantes adecuados para utilizarse en la presente incluyen los agentes aglutinantes convencionales utilizados en la técnica, tales como almidones, polímeros, y derivados de celulosa, o combinaciones de los mismos.

Si el agente aglutinante incluye un almidón, adecuadamente es de origen vegetal, tal como almidón de maíz, almidón de maíz modificado, almidón de trigo, almidón de trigo modificado, almidón de papa, o almidón pregelatinizado, por ejemplo disponible

comercialmente como Almidón 1500G o Prejel; o una combinación de dos o más de los mismos. También se prevén combinaciones de almidón con otros agentes aglutinantes, tales como los descritos en la presente, dentro del alcance de la invención. En una modalidad, 5 adecuadamente el almidón es almidón pregelatinizado, en donde es el único o un primer agente aglutinante. El almidón pregelatinizado es un almidón que se procesado químicamente y/o mecánicamente. Típicamente, el almidón pregelatinizado contiene el 5 por ciento de amilasa libre, el 15 por ciento de amilopectina libre, y el 80 por 10 ciento de almidón no modificado. El almidón pregelatinizado se puede obtener a partir de almidón de maíz, de papa, o de arroz. La velocidad de disolución del paracetamol es adversamente afectada en una composición que comprenda, como componentes intragranulares, paracetamol, carbonato de calcio, y almidón de 15 maíz, almidón pregelatinizado, Povidona K25, y sorbato de potasio, y en donde la proporción en peso del almidón pregelatinizado al almidón de maíz sea de aproximadamente 2.3:1. De conformidad con lo anterior, si el agente aglutinante comprende una mezcla de almidón de maíz y almidón pregelatinizado, entonces la proporción 20 en peso del almidón pregelatinizado al almidón de maíz es de cuando menos 3.0:1.0. En una modalidad, la proporción en peso del almidón pregelatinizado al almidón de maíz es de cuando menos 5.0:1.0.

Adecuadamente, cuando está presente en una composición de 25 la invención, el almidón está presente en el granulado en una

cantidad de aproximadamente el 1.0 por ciento a aproximadamente el 30.0 por ciento en peso de la composición, típicamente de aproximadamente el 5.0 por ciento a aproximadamente el 20.0 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 8.0 por ciento a aproximadamente el 15.0 por ciento en peso de la composición.

Si el agente aglutinante incluye un polímero, es adecuadamente polivinil-pirrolidona o povidona (PVP), poli-alcohol vinílico (PVA), poli-óxido de etileno, poloxámero, polimetacrilato, por ejemplo un carbómero, polietilenglicol (PEG), tal como PEG 3350, y policarbofil de calcio; o una combinación de dos o más de los mismos. Las combinaciones de un polímero con otros agentes aglutinantes, tales como los descritos en la presente, también se prevén dentro del alcance de la invención. Cuando el polímero comprende PVP, adecuadamente comprende un peso molecular de aproximadamente 30,000, por ejemplo disponible comercialmente como PVP K25. De una manera adecuada, cuando está presente en una composición de la invención, el polímero está presente en el granulado en una cantidad de aproximadamente el 1.0 por ciento a aproximadamente el 10.0 por ciento en peso de la composición, típicamente de aproximadamente el 1.5 por ciento a aproximadamente el 5.0 por ciento en peso de la composición.

En una modalidad, está presente un polímero, tal como PVP, como un segundo agente aglutinante. En una modalidad, está presente un almidón, tal como almidón pregelatinizado, como un primer agente aglutinante, en una cantidad en el intervalo de

aproximadamente el 10.0 por ciento a aproximadamente el 15.0 por ciento en peso de la composición, y está presente un polímero, tal como PVP, como un segundo agente aglutinante, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1.5 por ciento a aproximadamente el 5.0 por ciento en peso de la composición. Adecuadamente, esta modalidad está sustancialmente libre de almidón de maíz, por ejemplo, comprendiendo no más de una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.0 por ciento a aproximadamente el 1.0 por ciento de almidón de maíz.

Si el agente aglutinante incluye un derivado celulósico, adecuadamente es hidroxipropilcelulosa (HPC) (las versiones de viscosidad baja a media de la misma), por ejemplo, como puede estar disponible comercialmente bajo el nombre comercial Klucel® de la división Aqualon de la Hercules Inc., Dow Chemical Company, por ejemplo Klucel GF, Klucel JF, Klucel LF y Klucel EF; hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (las versiones de viscosidad baja a media de la misma), por ejemplo, como está disponible comercialmente bajo el nombre comercial Methocel®, en la Dow Chemical Company, por ejemplo Methocel E15Premium, Methocel E3Premium LV, Methocel K100LV; celulosa microcristalina (MCC), carboximetilcelulosa (MC), carboximetiletilcelulosa de sodio; o una combinación de dos o más de las mismas. Las combinaciones del derivado celulósico con otros agentes aglutinantes mencionados anteriormente, también se prevén dentro del alcance de la invención. El término viscosidad "baja a media", como se utiliza en la presente, significa una viscosidad en el

intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 1,000 mPa.s. En la técnica se reconoce que la determinación de la viscosidad de los derivados celulósicos se basa en las técnicas convencionales y en la graduación de la materia, por ejemplo, para la hidroxipropilmetilcelulosa, la viscosidad se puede determinar a 20°C, con una
5 solución al 2 por ciento, utilizando un viscosímetro Ubbelohde, o para la hidroxipropilcelulosa, la viscosidad se puede determinar a 25°C, con una solución al 2-10 por ciento, utilizando un viscosímetro Brookfield LVF. En términos generales, el derivado celulósico está
10 presente en el granulado en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 5.0 por ciento en peso de la composición. En la técnica se reconoce que ciertos derivados celulósicos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, tendrán diferentes papeles en una formulación,
15 dependiendo de la cantidad utilizada. Por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa (de viscosidad baja o media) puede funcionar como un agente aglutinante, un agente de recubrimiento, o como un agente formador de matriz. Se ha encontrado que, cuando se utiliza hidroxipropilmetilcelulosa (de viscosidad baja o media) en
20 aproximadamente el 10.0 por ciento en peso de la composición, se hace más lenta la velocidad de disolución del paracetamol, probablemente debido a las propiedades de liberación prolongada de la hidroxipropilmetilcelulosa. De acuerdo con la presente invención, cuando se utiliza como un agente aglutinante, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad típicamente no
25

mayor del 2.5 por ciento en peso de la composición, por ejemplo en una cantidad de aproximadamente el 1.0 por ciento a aproximadamente el 2.5 por ciento en peso de la composición.

La cantidad total de agente aglutinante presente
5 intragranularmente en una composición de acuerdo con la invención,
es adecuadamente una cantidad en el intervalo de aproximadamente
el 1.0 por ciento a aproximadamente el 30.0 por ciento en peso de la
composición, por ejemplo, de aproximadamente el 2.0 por ciento a
aproximadamente el 25.0 por ciento en peso de la composición, o de
10 una manera alternativa, de aproximadamente el 5.0 por ciento a
aproximadamente el 20.0 por ciento en peso de la composición.

Aunque un agente aglutinante está presente como un
componente intragranular, se reconoce que también puede estar
presente extragranularmente una cantidad modesta de agente
15 aglutinante, por ejemplo, hasta aproximadamente de 5.0 por ciento a
un 10.0 por ciento en peso adicional del contenido de agente
aglutinante intragranular de la composición. En una modalidad, una
composición de acuerdo con la invención comprende, como un
componente extragranular, un agente aglutinante en una cantidad en
20 el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a
aproximadamente el 10.0 por ciento en peso de la cantidad de
agente aglutinante intragranular en la misma.

Una composición de acuerdo con la invención comprende, como
un componente intragranular, un componente que funcione como un
25 desintegrante, tal como uno o más agentes desintegrantes. Los

agentes desintegrantes adecuados incluyen un no súper-desintegrante, un súper-desintegrante, o una combinación de ambos. Los no súper-desintegrantes adecuados incluyen los desintegrantes convencionales, tales como almidón de maíz, o almidón
5 pregelatinizado, por ejemplo Almidón 1500G, arcillas (Veegum o Bentonita), celulosa microcristalina, celulosa, o celulosa en polvo. En la técnica se reconoce que algunos excipientes pueden llevar a cabo más de un papel en una formulación farmacéutica dada. Por ejemplo, ciertos excipientes, por ejemplo los almidones, incluyendo almidón
10 pregelatinizado, y la celulosa microcristalina (identificados anteriormente en la presente agentes aglutinantes), funcionan tanto como aglutinantes así como desintegrantes. De conformidad con lo anterior, se entenderá que el mismo excipiente puede actuar como un agente aglutinante y como un agente desintegrante. En estos
15 casos, la inclusión de un agente desintegrante en adición a un agente desintegrante es enteramente opcional. Igualmente, en estos casos, la inclusión de un agente aglutinante en adición a un agente desintegrante es enteramente opcional.

Un aspecto de la invención proporciona una composición
20 farmacéutica, tal como una tableta para tragar, la cual comprende, como componentes intragranulares, paracetamol, carbonato de calcio; cuando menos un agente aglutinante que es una celulosa microcristalina o almidón, en donde el almidón de maíz, almidón de maíz modificado, almidón de trigo, almidón de trigo modificado,
25 almidón de papa, almidón pregelatinizado, o una combinación de dos

o más de los mismos, con la condición de que, si el agente aglutinante comprende una mezcla de almidón de maíz y almidón pregelatinizado, entonces la proporción en peso del almidón pregelatinizado al almidón de maíz es mayor de aproximadamente 3.0 a 1.0; y opcionalmente un agente desintegrante; y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables como componentes extragranulares.

Puede haber un no súper-desintegrante presente intragranularmente, extragranularmente, o tanto intragranularmente como extragranularmente. Cuando un no súper-desintegrante está ausente de la composición, o está presente sólo intragranularmente, el agente desintegrante comprenderá un súper-desintegrante, presente intragranularmente. Adecuadamente, un no súper-desintegrante estará presente intragranularmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 5.0 por ciento a aproximadamente el 30.0 por ciento en peso de la composición, adecuadamente de aproximadamente el 5.0 por ciento a aproximadamente el 20.0 por ciento en peso de la composición. Cuando está presente extragranularmente, el agente no súper-desintegrante también puede estar presente en una cantidad, por ejemplo, de hasta aproximadamente un 5.0 por ciento a un 10.0 por ciento en peso adicional del contenido de agente no súper-desintegrante intragranular de la composición.

Los "súper-desintegrantes" representan una clase de agente desintegrante que se puede utilizar en general en cantidades más

bajas en las preparaciones farmacéuticas, comparándose con los desintegrantes convencionales. Los ejemplos de los súper-desintegrantes incluyen almidón glicolato de sodio, la sal sódica del almidón de carboxi-metilo, celulosa modificada, y polivinil-pirrolidona reticulada. El almidón glicolato de sodio está disponible comercialmente bajo los nombres comerciales Explotab® (Edward Mendell Co.), Primojel® (Generichem Corp.), y Tablo® (Blanver, Brasil). Un ejemplo de celulosa modificada incluye croscarmelosa, la sal sódica de carboxi-metil-celulosa. La croscarmelosa está disponible comercialmente bajo los nombres comerciales AcDiSol® (FMC Corp.), Nymcel ZSX® (Nyma, Holanda), Primellose® (Avebe, Holanda), Solutab® (Blanver, Brasil). Un ejemplo de una polivinil-pirrolidona reticulada incluye crospovidona, y está comercialmente disponible bajo los nombres comerciales Kollidon CL® o Kollidon CL-M (BASF Corp.), y Polyplasdone XL® (ISP Corp.). Adecuadamente, el agente desintegrante comprende polivinil-pirrolidona reticulada. Cuando está presente, un súper-desintegrante puede estar presente intragranularmente, extragranularmente, o tanto intragranularmente como extragranularmente. Se reconoce que, cuando un súper-desintegrante está ausente de la composición, o bien está presente sólo extragranularmente, el agente desintegrante comprenderá un no súper-desintegrante, presente intragranularmente. Un súper-desintegrante se puede utilizar intragranularmente o extragranularmente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 5.0 por

ciento en peso de la composición. La cantidad total del súper-desintegrante puede ser una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 10.0 por ciento en peso de la composición.

5 Una composición de acuerdo con la invención puede contener opcionalmente otros componentes extragranulares farmacéuticamente aceptables adicionales. Por ejemplo, una composición de acuerdo con la invención puede comprender un coloide hidrofílico, tal como ácido algínico, carraginata, gelán, pectina, y/o ágar, como un
10 componente extragranular. Adecuadamente, el coloide hidrofílico es ácido algínico. Cuando está presente, un coloide hidrofílico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1.0 por ciento a aproximadamente el 5.0 por ciento en peso de la composición.

15 En un aspecto, una composición de acuerdo con la invención comprende ácido algínico como un componente extragranular. Aunque no deseamos obligarnos por ninguna teoría en particular, se cree que el alginato de calcio, formado mediante la reacción de los iones de calcio con ácido algínico en los medios ambientes ácidos
20 del estómago, en combinación con el dióxido de carbono, generado a partir del carbonato de calcio, facilita la formación de una suspensión uniforme de partículas finas con una mayor área superficial, conduciendo a una mejor disolución.

 Otros componentes extragranulares farmacéuticamente
25 aceptables incluyen, pero no se limitan a, un agente antimicrobiano,

por ejemplo sorbato de potasio, o un parabeno, es decir, uno o más hidroxí-ésteres de ácido benzoico, por ejemplo de metilo, etilo, propilo, o butilo, de una manera adecuada singularmente o como mezclas. Convenientemente, el uso de un parabeno, tal como puede
5 estar disponible comercialmente bajo el nombre de marca Nipa®, por ejemplo Nipasept®-sodio, hace posible un proceso de producción eficiente con una necesidad menos frecuente de limpieza del equipo entre las ejecuciones de producción.

Los componentes extragranulares farmacéuticamente
10 aceptables adicionales incluyen un tinte; colorante; saborizante; auxiliar de compresión; conservador; agente humectante; agente de volumen; adhesivo; agente edulcorante; lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, ácido esteárico, o talco; y un auxiliar de flujo o derrapante, tal como
15 dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil, Syloid^{MR}). Adecuadamente, cuando está presente, un lubricante o auxiliar de flujo se utilizan cada uno en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 5.0 por ciento en peso de la composición. Se reconoce que puede haber componentes farmacéuticamente aceptables adicionales presentes
20 como componentes intragranulares, así como componentes extragranulares.

Cuando la composición está en una forma de tableta, puede comprender además un recubrimiento de película, por ejemplo de hidroxí-propil-metil-celulosa. Adecuadamente, el recubrimiento de
25 película es un recubrimiento de película transparente, por ejemplo un

tinte, aunque también se puede utilizar un recubrimiento de película opaco, por ejemplo, como se obtiene cuando se utiliza un recubrimiento de película en combinación con un opacificante o un pigmento, tal como dióxido de titanio o una laca. Por ejemplo, un
5 recubrimiento de película comercialmente disponible es un sistema de recubrimiento Opadry de Colorcon.

En adición al paracetamol, las composiciones de la invención también pueden contener otros agentes farmacéuticamente activos, por ejemplo, otros analgésicos, tales como codeína, hidrocodona,
10 oxicodona, tramadol, y propoxifeno; analgésicos anti-inflamatorios, tales como fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, por ejemplo aspirina e ibuprofeno; descongestionantes, tales como pseudo-efedrina y fenilefrina; antitusivos, tales como Folcodina y dextrometorfano; expectorantes, tales como guaifenesina y
15 bromhexina; diuréticos, tales como pamabrom; anti-histaminas no sedantes y sedantes, tales como difenhidramina, doxilamina, y mepiramina; agentes gastrointestinales, tales como metoclopramida; triptanos, tales como sumatriptano; y relajantes musculares, tales como metocarbamol. Las composiciones también pueden contener un
20 adyuvante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, cafeína. Los agentes farmacéuticamente activos, y los adyuvantes, por ejemplo, pueden estar presentes intragranularmente, extragranularmente, o tanto intragranularmente como extragranularmente.

En un aspecto de acuerdo con la invención, se proporciona una
25 composición que comprende pseudo-efedrina intragranularmente,

extragranularmente, o tanto intragranularmente como extragranularmente. Adecuadamente, la pseudo-efedrina está presente intragranularmente. En otro aspecto, se proporciona una composición que comprende cafeína intragranularmente, 5 extragranularmente, o tanto intragranularmente como extragranularmente. Adecuadamente, la cafeína está presente extragranularmente.

El término "farmacéuticamente activo" incluye, pero no se limita a, fármacos, agentes nutricionales, como se describen en la 10 presente. Este término incluye agentes bioactivos, agentes activos, agentes terapéuticos, o fármacos como se definen en la presente, y siguen los lineamientos de la European Union Guide to Good Manufacturing Practice (Guía de la Unión Europea Sobre las Buenas Prácticas de Manufactura). Se pretende que estas sustancias 15 proporcionen una actividad farmacológica u otro efecto directo en la cura, mitigación, tratamiento, o prevención de la enfermedad, o que afecten a la estructura y función del cuerpo. La actividad farmacológica puede ser profiláctica, o para el tratamiento de un estado de enfermedad.

20 Las sustancias de fármaco incluyen aquéllas pretendidas para administración oral. Se puede encontrar una descripción de estas clases de fármacos y un listado de las especies dentro de cada clase, en Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29ª Edición, The Pharmaceutical Press, Londres, 1989. Las sustancias de fármaco 25 están comercialmente disponibles, y/o se pueden preparar mediante

técnicas conocidas en este campo.

Los siguientes Ejemplos (1 a 6) son ilustraciones de la invención. Los ejemplos 7 y 8 incluyen ejemplos que caen tanto dentro como fuera del alcance de la invención. Los Ejemplos 9 y 10 son Ejemplos Comparativos, que caen fuera del alcance de la invención, pero se incluyen en la presente para demostrar adicionalmente las ventajas de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se prepararon gránulos para comprimirse en tabletas, a partir de los siguientes ingredientes (1-6):

Ingredientes	Porcentaje
1. Paracetamol (fino)	76.78
2. Almidón, pregelatinizado	11.52
3. Carbonato de calcio	10.14
4. Povidona (K-25)	0.38
5. Crospovidona	0.91
6. Sorbato de potasio	0.09
7. Granulación de lo anterior	99.82

5

Ingredientes	Porcentaje
8. Dióxido de silicio coloidal	0.06
9. Estearato de magnesio	0.12
Total	100.00

10

15

Los ingredientes 1 a 6 se tamizaron a través de un tamiz de malla 20 en una mezcladora adecuada, y se granularon con una cantidad adecuada de agua desionizada, para formar gránulos de medianos a pesados. Los gránulos se secaron en un horno adecuado a 40-50°C, hasta que la humedad (contenido de agua) fue menor del 2 por ciento. Entonces los gránulos secados resultantes se pasaron a través de un tamiz de malla 12 para dar gránulos blancos. Los gránulos así producidos (7) se mezclaron en una mezcladora adecuada con los ingredientes 8 y 9. Luego la mezcla resultante se comprimió en tabletas, utilizando una herramienta en forma de cápsula adecuada, para dar tabletas en forma de cápsula.

Ejemplo 2

20

Se prepararon gránulos para comprimirse en tabletas, a partir de los siguientes ingredientes (1-6), de acuerdo con el Ejemplo 1:

25

Ingredientes	Porcentaje
1. Paracetamol (fino)	75.05

5

10

15

Ingredientes	Porcentaje
2. Almidón, pregelatinizado	11.26
3. Carbonato de calcio	9.91
4. Povidona (K-25)	0.38
5. Crospovidona	0.88
6. Sorbato de potasio	0.09
7. Granulación de lo anterior	97.57
8. Ácido algínico	2.25
9. Dióxido de silicio coloidal	0.06
10. Estearato de magnesio	0.12
Total	100.00

20

Los gránulos así producidos (7) se mezclaron en una mezcladora adecuada con los ingredientes 8 a 10. Luego la mezcla resultante se comprimió en tabletas, utilizando una herramienta en forma de cápsula adecuada, para dar tabletas en forma de cápsula.

Ejemplo 3

25

Se prepararon gránulos para comprimirse en tabletas, a partir de los siguientes ingredientes (1-6), de acuerdo con el Ejemplo 1.

5

10

15

Ingredientes	Porcentaje
1. Paracetamol (fino)	75.05
2. Almidón pregelatinizado	11.26
3. Carbonato de calcio	9.91
4. Povidona (K-25)	0.38
5. Crospovidona	0.88
6. Sorbato de potasio	0.09
7. Granulación de lo anterior	97.57
8. Ágar	2.25
9. Dióxido de silicio coloidal	0.06
10. Estearato de magnesio	0.12
Total	100.00

20

Los gránulos así producidos (7) se mezclaron en una mezcladora adecuada con los ingredientes 8 a 10. Luego la mezcla resultante se comprimió en tabletas, utilizando una herramienta en forma de cápsula adecuada, para dar tabletas en forma de cápsula.

Ejemplo 4

25

Se prepararon composiciones para comprimirse en tabletas

(Ejemplos A-F), a partir de los ingredientes que se encuentran más adelante, utilizando la metodología del Ejemplo 1. Algunas de las tabletas preparadas se recubrieron subsiguientemente utilizando hidroxipropilmetilcelulosa como el recubrimiento de película que contenía un opacificante (dióxido de titanio). Las tabletas se calentaron en una bandeja de recubrimiento del tamaño adecuado. Una vez que el lecho de tabletas alcanzó una temperatura de 40°C a 45°C, se aplicó la solución de recubrimiento, y luego las tabletas se curaron permitiendo que el lecho se enfriara hasta aproximadamente 30-35°C. En seguida de esto, las tabletas se encerraron y se descargaron hacia recipientes adecuados.

Los Ejemplos D y F corresponden respectivamente a las formulaciones de los Ejemplos 2 y 1 de la presente, respectivamente.

Ingredientes	Ejemplo A % (peso/peso)	Ejemplo B % (peso/peso)	Ejemplo C % (peso/peso)	Ejemplo D % (peso/peso)	Ejemplo E % (peso/peso)	Ejemplo F % (peso/peso)
1. Paracetamol (fino)	71.20	73.89	72.76	75.05	75.80	76.78
2. Almidón, pregelatinizado	10.68	11.08	10.91	11.26	11.37	11.52
3. Carbonato de calcio	9.40	9.75	9.60	9.91	10.00	10.14
4. Povidona (K-25)	0.36	0.37	0.36	0.38	0.38	0.38

	Ingredientes	Ejemplo A	Ejemplo B	Ejemplo C	Ejemplo D	Ejemplo E	Ejemplo F
		% (peso/peso)	% (peso/peso)	% (peso/peso)	% (peso/peso)	% (peso/peso)	% (peso/peso)
5	5. Crospovidona	0.84	0.87	0.86	0.88	-	0.91
	6. Sorbato de potasio	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
	7. Granulación de lo anterior	92.57	96.05	94.58	97.57	97.64	99.82
10	8. Ácido algínico	2.15	2.22	2.18	2.25	2.27	-
	9. Crospovidona	2.99	1.5	3.06	-	-	-
	10. Ácido cítrico	2.14	-	-	-	-	-
15	11. Dióxido de silicio coloidal	0.05	0.06	0.06	0.06	-	0.06
	12. Estearato de magnesio	0.11	0.12	0.12	0.12	0.09	0.12
	Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

20 **Estudios de Disolución**

Se condujeron estudios de disolución sobre las tabletas de los Ejemplos A a F, utilizando el aparato de aspas USP girando a 30 revoluciones por minuto, con 900 mililitros de HCl 0.05M, a 37°C como el medio de disolución. La cantidad de paracetamol disuelto después de 180 segundos (para las tabletas tanto recubiertas como

25

no recubiertas) se muestra en la Tabla 1:

TABLA 1

5	Ejemplo	% de APAP liberado en las tabletas no recubiertas/recubiertas (inicial)	% de APAP liberado en las tabletas no recubiertas/recubiertas (a los 10 días)*
	A	94/88	85/80
10	B	97/78	79/76
	C	91/94	91/85
	D	94/86	89/79
15	E	90/no probadas	75/no probadas
	F	75/no probadas	65/no probadas

* = En seguida de la exposición en la caja de Petri a aproximadamente 40°C/humedad relativa del 75 por ciento.

20 **Resultados**

Los resultados muestran que los Ejemplos A a F exhiben velocidades de disolución comercialmente aceptables, incluyendo en seguida del almacenamiento bajo condiciones estresadas.

Ejemplo 5

25 Se prepararon composiciones de acuerdo con los Ejemplos G a

67

I, para comprimirse en tabletas, utilizando la metodología del Ejemplo 1.

5

10

15

20

25

Ingredientes	Ejemplo G % en (peso/peso)	Ejemplo H % en (peso/peso)	Ejemplo I % en (peso/peso)
1. Paracetamol (fino)	75.80	75.80	75.80
2. Almidón, pregelatinizado	11.37	11.37	-
3. Carbonato de calcio	10.00	10.00	9.92
4. Povidona (K-25)	-	-	0.37
5. HPMC	0.38	-	
6. Celulosa microcristalina	-	0.38	11.27
7. Crospovidona	-	-	0.89
8. Sorbato de potasio	0.09	0.09	0.09
9. Granulación de lo anterior	97.64	97.64	97.66
10. Ácido algínico	2.27	2.27	2.25
11. Estearato de magnesio	0.09	0.09	0.09
Total	100.00	100.00	100.00

Estudios de Disolución

Se condujeron estudios de disolución sobre las tabletas recubiertas y no recubiertas de los Ejemplos G a I, utilizando el aparato de aspas USP II girando a 30 revoluciones por minuto, con 900 mililitros de HCl 0.05M a 37°C como el medio de disolución. La cantidad de paracetamol disuelto después de 180 segundos se muestra en la Tabla 2.

TABLA 2

Ejemplo	% de APAP liberado en las tabletas no recubiertas (inicial)	% de APAP liberado en las tabletas no recubiertas (a los 10 días)*
G	74	72
H	69	61
I	80	77

* = En seguida de la exposición en la caja de Petri a aproximadamente 40°C/humedad relativa del 75 por ciento.

Resultados

Los resultados muestran que los Ejemplos G, H, e I, exhiben velocidades de disolución comercialmente aceptables, incluyendo en seguida del almacenamiento bajo condiciones estresadas.

Ejemplo 6

Se prepararon tabletas dentro del alcance de la invención, con la siguiente composición:

5		Ingredientes	%
		1. Paracetamol (fino), Ph, Eur.	74.83
		2. Almidón pregelatinizado, Ph, Eur.	11.22
10		3. Povidona (K-25), Ph, Eur.	0.37
		4. Conservador, Ph, Eur.	0.09
		5. Crospovidona, Ph, Eur.	0.88
		6. Carbonato de calcio, Ph, Eur.	9.88
15		7. Ácido algínico, Ph, Eur.	2.24
		8. Derrapante, Ph, Eur.	0.06
		9. Lubricante, Ph, Eur.	0.12
20		10. Recubrimiento de película	0.30
		11. Cera de pulido	0.01
		Total	100.00

25 Los artículos 1a se tamizaron, se mezclaron, y luego se

granularon con agua desionizada en un granulador adecuado. Entonces los gránulos resultantes se secaron utilizando una secadora de lecho fluido, y luego se tamizaron y se mezclaron con los artículos 7, 8, y 9, antes de comprimirse en tabletas en forma de cápsula (contenido de paracetamol objetivo de 500 miligramos), utilizando una prensa de tabletas adecuada. Las tabletas blancas resultantes se recubrieron entonces por pulverización con una mezcla del artículo 10 y agua desionizada, utilizando un tambor de recubrimiento por pulverización adecuado. Entonces se aplicó el artículo 11 para proporcionar un pulido adecuado a las tabletas.

Ejemplo 7

Las muestras de tabletas de paracetamol de 500 miligramos comercialmente disponibles se adquirieron a partir de un número de mercados europeos, y luego se probaron junto con el Ejemplo 6, utilizando el método de disolución ilustrado en el Ejemplo 4. Se probaron 12 tabletas de cada producto en cada caso. Los perfiles de velocidad de liberación medios se muestran más adelante en la Tabla 3. El porcentaje medio liberado a los 3 minutos, el intervalo, y el coeficiente de variación (CV) a los 3 minutos, se muestran en la Tabla que se encuentra más adelante. Para el Ejemplo 7, la disolución fue rápidamente y esencialmente completa después de 3 minutos, con una variabilidad muy baja entre tabletas, como se demostró por el bajo valor (1.5 por ciento) para el coeficiente de variación para el valor de disolución a los 3 minutos. En contraste, todas las otras tabletas de paracetamol se diluyeron lentamente, y

con alto grado de variabilidad entre tabletas, como se ilustra por el alto coeficiente de variación (>10 por ciento) para los valores de disolución a los 3 minutos en todos los casos.

TABLA 3

Producto	% Medio liberado a los 3 minutos	Mínimo (%)	Máximo (%)	CV
Ejemplo 6	87.9	85.8	89.7	1.59
Producto comercial A	16.3	6.6	21.5	27.3
Producto comercial B	19.9	14.6	27.0	23.66
Producto comercial C	16.3	11.0	22.2	24.94
Producto comercial D	15.1	7.0	22.7	30.90
Producto comercial E	16.5	11.6	22.6	22.79
Producto comercial F	15.1	10.1	24.4	27.66

	Producto	% Medio liberado a los 3 minutos	Mínimo (%)	Máximo (%)	CV
5	Producto comercial G	14.9	11.0	18.4	18.24
	Producto comercial M	12.6	7.3	16.5	23.00
10	Producto comercial I	13.6	10.9	16.6	12.12
	Producto comercial J	32.1	22.3	36.5	12.96
15	Producto comercial K	30.1	20.4	43.0	27.95

Ejemplo 8

Los siguientes productos se compararon en un estudio farmacocinético cruzado de dos vías, empleando 75 voluntarios sanos alimentados.

Tratamiento A: Producto A del Ejemplo 7.

Tratamiento B: Tabletas de paracetamol del Ejemplo 6.

Cada voluntario tragó dos tabletas de una de las formulaciones con 150 mililitros de agua en dos ocasiones separadas, con cuando menos un día de separación. Se tomaron muestras de sangre a

intervalos regulares después de la dosis, y se determinaron los niveles de paracetamol en plasma mediante HPLC. Se produjeron los perfiles farmacocinéticos (concentración de paracetamol en plasma contra el tiempo) para cada voluntario en cada tratamiento, y se derivó el área individual debajo de las curvas de concentración en plasma contra el tiempo entre 0 y 30 minutos (AUC_{0-30}). Entonces se compararon los valores AUC_{0-30} para cada tratamiento, véase la siguiente Tabla 4. El valor medio para la AUC_{0-30} fue significativamente mayor ($p < 0.0001$) para el tratamiento B (0.98 microgramos/hora/mililitro), comparándose con el tratamiento A (0.10 microgramos/mililitro). En adición, la variabilidad entre sujetos en la AUC_{0-30} fue significativamente menor ($p < 0.0001$) para el tratamiento B (CV del 84.42 por ciento), comparándose con el tratamiento A (192.03 por ciento).

TABLA 4

	AUC_{0-30} MEDIA ($\mu\text{g.h/ml}$)	CV (%)
Tratamiento A: Producto comercial A del Ejemplo 7	0.10	192.03
Tratamiento B: Tabletas de paracetamol del Ejemplo 6	0.98	84.42

Ejemplos Comparativos Adicionales Que Caen Fuera del Alcance de la Invención

Ejemplo 9

Ejemplos Comparativos J-L

5 Los Ejemplos Comparativos J a L que se encuentran más adelante, que contienen carbonato de calcio extragranular, se prepararon y se incluyen en la presente solamente para propósitos comparativos.

10 Se prepararon composiciones para compresión en tabletas, utilizando la metodología del Ejemplo 1. Algunas de las tabletas preparadas se recubrieron subsiguientemente utilizando hidroxipropil-metil-celulosa como el recubrimiento de película conteniendo un opacificante (dióxido de titanio). Las tabletas se calentaron en una bandeja de recubrimiento del tamaño adecuado. Una vez que el
15 lecho de tabletas alcanzó una temperatura de 40°C a 45°C, se aplicó la solución de recubrimiento, y luego las tabletas se curaron permitiendo que el lecho se enfriara hasta aproximadamente 30-35°C. En seguida de esto, las tabletas se encerraron y se descargaron hacia los recipientes adecuados.

20

25

Ingredientes	Ejemplo J (% en peso/peso)	Ejemplo k (% en peso/peso)	Ejemplo l (% en peso/peso)
1. Paracetamol (fino)	71.20	72.76	75.80

78

		Ejemplo J	Ejemplo k	Ejemplo l
Ingredientes		(% en peso/peso)	(% en peso/peso)	(% en peso/peso)
5	2. Almidón, pregelatinizado	10.68	10.91	11.37
	3. Povidona (K-25)	0.36	0.36	0.38
	4. Crospovidona	0.84	0.86	-
10	5. Sorbato de potasio	0.09	0.09	0.09
	6. Granulación de lo anterior	83.17	84.98	87.63
	7. Carbonato de calcio	9.40	9.60	10.00
	8. Ácido algínico	2.14	2.18	2.27
15	9. Crospovidona	2.99	3.06	-
	10. Ácido cítrico	2.14	-	-
	11. Dióxido de silicio coloidal	0.05	0.06	-
20	12. Estearato de magnesio	0.11	0.12	0.09
	Total	100.00	100.00	100.00

Estudios de Disolución

Se condujeron estudios de disolución sobre las tabletas recubiertas y no recubiertas de los Ejemplos J, K, y L, utilizando el

aparato de aspas USP II girando a 30 revoluciones por minuto, con 900 mililitros de HCl 0.05M a 37°C como el medio de disolución. La cantidad de paracetamol disuelto después de 180 segundos (para las tabletas tanto recubiertas como no recubiertas) se muestra en la

5 Tabla 5:

TABLA 5

10	Ejemplo	% de APAP liberado en las tabletas no recubiertas/recubiertas (inicial)	% de APAP liberado en las tabletas no recubiertas/recubiertas (a los 5 días)*
	J	87/85	68/48
	K	80/69	64/27
15	L	83/66	60/1.5

* = En seguida de la exposición en la caja de Petri a aproximadamente 40°C/humedad relativa del 75 por ciento.

Resultados

20 Los resultados muestran que los Ejemplos J a L exhiben características de disolución comercialmente inaceptables en seguida de su almacenamiento bajo condiciones estresadas, después de un período relativamente corto (5 días).

Ejemplo 10

25 Se condujeron estudios de disolución sobre las tabletas dadas

a conocer en la técnica anterior (Ejemplos 10M y 10N), y sobre una tableta adicional, que contenía carbonato de calcio extragranular. El método de disolución empleado utilizó un aparato de espas USP girando a 30 revoluciones por minuto, con 900 mililitros de HCl 0.05M a 37°C como el medio de disolución. La cantidad de paracetamol disuelto después de 180 segundos se muestra en la Tabla 6:

TABLA 6

10	Ejemplo	% de APAP liberado a los 180 segundos	% de APAP liberado (a los 10 días)*
15	10M. Tableta de la WO98/38983 (Ejemplo Comparativo A)	28	No determinado
20	10N. Tableta de la WO02/100391 (Ejemplo 6C)	2	No determinado
25	10P. Tableta que comprende carbonato de calcio extragranular	84	29

* = En seguida de la exposición en la caja de Petri a aproximadamente 40°C/humedad relativa del 75 por ciento.

Ejemplo 10P

Se prepararon gránulos para comprimirse en tabletas, a partir de los siguientes ingredientes (1-5), de acuerdo con el Ejemplo 1:

Ingredientes	10P % (peso/peso)
1. Paracetamol (fino)	75.05
2. Almidón, pregelatinizado	11.26
3. Povidona (K-25)	0.37
4. Crospovidona	0.89
5. Sorbato de potasio	0.09
Granulación de lo anterior	87.66
6. Carbonato de calcio	9.91
7. Ácido algínico	2.25
8. Dióxido de silicio coloidal	0.06
9. Estearato de magnesio	0.12
Total	100.00

Los gránulos así producidos se mezclaron en una mezcladora adecuada con los ingredientes 6 a 9, y luego la mezcla resultante se comprimió en tabletas.

Resultados

5 Los Ejemplos de Formulación 10M y 10N proporcionaron tabletas que exhibieron velocidades de disolución significativamente más bajas, comparándose con aquéllas de la presente invención. La velocidad de disolución inicial observada para una tableta de acuerdo con el 10P fue rápida, y sin embargo, ésta no se mantuvo en
10 seguida del almacenamiento bajo condiciones estresadas.

La descripción anterior da a conocer completamente la invención, incluyendo las modalidades preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las modalidades específicamente dadas a conocer en la presente, están dentro del alcance de las siguientes
15 reivindicaciones. Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la materia puede, utilizando la descripción precedente, utilizar la presente invención hasta su grado más completo. Por consiguiente, los ejemplos de la presente deben interpretarse como meramente ilustrativos, y no como una limitación del alcance de la presente
20 invención de ninguna manera. Las modalidades de la invención en donde se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo, se definen como sigue.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende paracetamol, carbonato de calcio, cuando menos un agente
5 aglutinante, y cuando menos un agente desintegrante, como los componentes intragranulares en la forma de un granulado, y en donde se libera cuando menos el 60 por ciento del paracetamol a partir de la composición en 180 segundos, como se determina mediante un método de disolución que utiliza un aparato de espas
10 USP girando a 30 revoluciones por minuto, empleando 900 mililitros de HCl 0.05M , en seguida del almacenamiento de la composición durante 10 días en una caja de Petri abierta a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, y con una humedad relativa (RH) del 75 por ciento ± 5 por ciento.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la
15 reivindicación 1, en donde la proporción en peso del paracetamol al carbonato de calcio está en el intervalo de 3.0:1.0 a 30.0:1.0.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el agente aglutinante intragranular comprende un almidón, un polímero, un derivado de celulosa, o una
20 combinación de dos o más de los mismos.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el agente aglutinante intragranular comprende un derivado de celulosa que es celulosa microcristalina.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la
25 reivindicación 3, en donde el agente aglutinante intragranular

comprende un almidón, en donde el almidón de maíz, almidón de maíz modificado, almidón de trigo, almidón de trigo modificado, almidón de papa, almidón pregelatinizado, o una combinación de dos o más de los mismos, con la condición de que, si el agente
5 aglutinante comprende una mezcla de almidón de maíz y almidón pregelatinizado, entonces la proporción en peso del almidón pregelatinizado al almidón de maíz es mayor de aproximadamente 3.0 a 1.0.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera
10 de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agente aglutinante intragranular comprende almidón pregelatinizado.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en donde el almidón está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 5.0 por ciento a
15 aproximadamente el 20.0 por ciento en peso de la composición.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el agente aglutinante intragranular comprende un polímero seleccionado a partir de povidona (PVP), poli-alcohol vinílico (PVA), óxido de polietileno, poloxámero, polimetacrilato, por ejemplo un carbómero, polietilenglicol (PEG), tal
20 como PEG 3350, y policarbofil de calcio, o una combinación de dos o más de los mismos, presentes en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1.5 por ciento a aproximadamente el 5.0 por ciento en peso de la composición.

25 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la

reivindicación 3, en donde el agente aglutinante intragranular comprende un derivado celulósico seleccionado a partir de hidroxipropil-celulosa (HPC), hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC), celulosa microcristalina (MCC), carboxi-metil-celulosa (MC), y carboxi-metil-etil-celulosa de sodio; o una combinación de dos o más de las mismas.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el agente aglutinante intragranular comprende un primer agente aglutinante y un segundo agente aglutinante.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el primer agente aglutinante es almidón pregelatinizado en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 5.0 por ciento a aproximadamente el 20.0 por ciento en peso de la composición, y el segundo agente aglutinante es PVP en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1.5 por ciento a aproximadamente el 15.0 por ciento en peso de la composición.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el agente desintegrante intragranular comprende un súper-desintegrante seleccionado a partir de almidón glicolato de sodio, la sal sódica de almidón de carboxi-metilo, polivinil-pirrolidona reticulada, croscarmelosa, y la sal sódica de carboxi-metil-celulosa.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el súper-desintegrante es polivinil-

pirrolidona reticulada.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en donde el súper-desintegrante está en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.5 a
5 aproximadamente el 5.0 por ciento en peso de la composición.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el agente aglutinante intragranular y el agente desintegrante intragranular son el mismo excipiente.

10 16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el mismo excipiente es almidón pregelatinizado.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el almidón pregelatinizado está presente
15 en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 5.0 a aproximadamente el 20.0 por ciento en peso de la composición.

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el paracetamol intragranular está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el
20 60.0 por ciento a aproximadamente el 80.0 por ciento en peso de la composición.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el carbonato de calcio intragranular está presente en una cantidad en el intervalo de
25 aproximadamente el 5.0 por ciento a aproximadamente el 20.0 por

ciento en peso de la composición.

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, la cual comprende un componente extragranular.

5 21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el componente extragranular comprende un agente aglutinante, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 10.0 por ciento en peso de la cantidad de agente aglutinante intragranular en
10 la misma.

22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20 o con la reivindicación 21, en donde el componente extragranular comprende carbonato de calcio en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente
15 el 10.0 por ciento en peso de la cantidad de carbonato de calcio intragranular en la misma.

23. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde el componente extragranular comprende paracetamol, en una cantidad en el
20 intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 10.0 por ciento en peso de la cantidad de paracetamol intragranular en la misma.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en donde el componente
25 extragranular comprende un súper-desintegrante, en una cantidad

en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 5.0 por ciento en peso de la composición.

25. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, en donde el componente
5 extragranular comprende un coloide hidrofílico.

26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el coloide hidrofílico se selecciona a partir de ácido algínico, carragenina, gelán, pectina, ágar, o una combinación de dos o más de los mismos.

10 27. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el coloide hidrofílico comprende ácido algínico.

28. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en donde el coloide hidrofílico está
15 presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1.0 por ciento a aproximadamente el 5.0 por ciento en peso de la composición.

29. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28, en donde el componente
20 extragranular comprende cuando menos un agente farmacéuticamente activo, un adyuvante farmacéuticamente aceptable, tal como cafeína, colorante, tinte, saborizante, edulcorante, lubricante, derrapante, o una combinación de dos o más de los mismos.

25 30. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 29, en una forma de dosificación unitaria.

31. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 30, en la forma de una tableta para tragar.

5 32. Una tableta para tragar, la cual comprende paracetamol, carbonato de calcio, almidón pregelatinizado, y ácido algínico, en donde el paracetamol, el carbonato de calcio, el almidón pregelatinizado, y cualquier otro componente intragranular deseado, se combinan entre sí en un proceso de granulación, para formar un
10 granulado, y luego se mezclan con ácido algínico y cualquier otro componente extragranular opcional, para formar una mezcla, y entonces se comprimen para formar una tableta.

 33. Una composición farmacéutica, tal como una tableta para tragar, la cual comprende, como los componentes intragranulares,
15 paracetamol; carbonato de calcio; cuando menos un agente aglutinante que es celulosa microcristalina o almidón, en donde el almidón es almidón de maíz, almidón de maíz modificado, almidón de trigo, almidón de trigo modificado, almidón de papa, almidón pregelatinizado, o una combinación de dos o más de los mismos, con
20 la condición de que, si el agente aglutinante comprende una mezcla de almidón de maíz y almidón pregelatinizado, entonces la proporción en peso del almidón pregelatinizado al almidón de maíz es mayor de aproximadamente 3.0 a 1.0; y opcionalmente un agente desintegrante; y uno o más ingredientes farmacéuticamente
25 aceptables como los componentes extragranulares.

34. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33, la cual comprende cuando menos un agente desintegrante intragranular que es un súper-desintegrante, presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 5.0 por ciento en peso de la composición.

35. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33 o con la reivindicación 34, en donde el agente aglutinante intragranular comprende almidón pregelatinizado.

36. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde el almidón está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 5.0 por ciento a aproximadamente el 20.0 por ciento en peso de la composición.

37. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 36, en donde el agente aglutinante comprende un primer agente aglutinante y un segundo agente aglutinante, en donde el primer agente aglutinante es el almidón.

38. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37, en donde el segundo agente aglutinante es PVP.

39. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 38, en donde el paracetamol intragranular está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 60.0 por ciento a aproximadamente el 80.0 por ciento en peso de la composición.

40. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 39, en donde el carbonato de calcio

intragranular está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 5.0 por ciento a aproximadamente el 20.0 por ciento en peso de la composición.

41. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera
5 de las reivindicaciones 33 a 40, en donde los componentes extragranulares comprenden cuando menos un coloide hidrofílico.

42. Una composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 41, en donde el coloide hidrofílico es ácido algínico,
presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1.0
10 por ciento a aproximadamente el 5.0 por ciento en peso de la
composición.

43. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 33 a 41, en donde el componente
extragranular comprende cuando menos un agente
15 farmacéuticamente activo, un adyuvante farmacéuticamente
aceptable, tal como cafeína, un colorante, tinte, saborizante,
edulcorante, lubricante, derrapante, o una combinación de dos o más
de los mismos.

44. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera
20 de las reivindicaciones 33 a 43, en la forma de una tableta para
tragar.

45. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones anteriores, la cual tiene un perfil de
concentración en plasma/tiempo *in vivo* en donde el valor del Área
25 Debajo de la Curva es de entre el 80 por ciento y el 125 por ciento

para el Ejemplo 7, como se ilustra en la Tabla 4.

46. Una composición farmacéutica , la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de paracetamol, carbonato de calcio, un agente aglutinante, y un agente desintegrante, en la forma de un granulado, en donde la proporción en peso del paracetamol al carbonato de calcio es de cuando menos 3:1.

47. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, para utilizarse como un medicamento.

48. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la fabricación de un medicamento para mejorar la velocidad de disolución del paracetamol.

49. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la fabricación de un medicamento para mejorar la actividad analgésica del paracetamol.

50. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el cual comprende los pasos de:

- a. preparar un granulado;
- b. mezclar el granulado con cualquier otro excipiente farmacéutico deseado para formar una mezcla, y
- c. opcionalmente comprimir la mezcla en tabletas.



No. 08-106844- -00000-0000

Fecha: 2008-10-07 16:26:23 Dep: 2020 NUECREACIONE
 Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 90



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

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] 26
- ◆ 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 []

Malu Bs
 Firma Responsable

Fecha 7 Oct 08

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	8 106844
	Solicitud internacional	PCT/US2007/065829
	Fecha inicio fase nacional	07/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	16067

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:

1. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 19 DIC. 2008
adpall