

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-259868- -00000-0000

Fecha: 2013-11-01 16:45:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE
PARACETAMOL

SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE LLC

DIRECCIÓN: One Franklin, Plaza, 200 North 16th Street Philadelphia,
Pennsylvania 19102, Estados Unidos

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 01 de Noviembre de 2013

P2013/000192



No. 13-259868- -00000-0000

Fecha: 2013-11-01 16:45:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000192

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GLAXOSMITHKLINE LLC

Dirección: One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102 (US)

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03, Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/036528

Fecha

Mayo 04, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/154563 A1

Fecha

Noviembre 15, 2012

6

Título (54) FORMULACIONES DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE PARACETAMOL

Clasificación Internacional (51) A61K 9/22, A61K 31/167

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 06, 2011

(31) Número de Solicitud

61/483,320

9

Comprobante de pago No.

13-

Fecha



ANEXOS



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



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



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple.



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



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



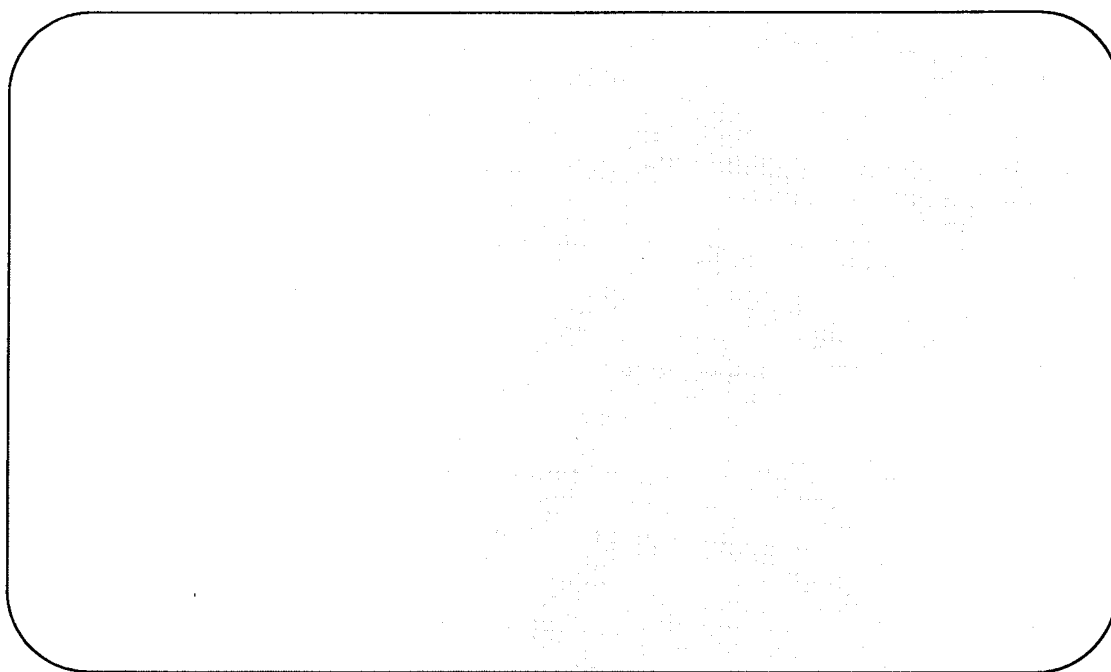
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

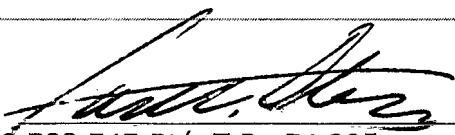


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/036528

Carla Valenti BUAN
1500 Littleton Road,
Parsippany, NJ 07054
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Dongzhou LIU
1500 Littleton Road,
Parsippany, NJ 07054
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Kanji MEGHARA
1500 Littleton Road,
Parsippany, NJ 07054
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 111441

Bogotá D.C., Noviembre 01 de 2013 - 13:42:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	558995802	31/10/2013	15.438.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-259868-00000-0000
Fecha: 2013-11-01 16:45:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

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

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

, Noviembre 1 de 2013 - 13:42:17

FC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA	
		RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha:	Recorrido:
2020		13 / 11 / 01 / AAAA MM DD	3
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-259868-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El C.D. ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 9 ARCHIVOS.
9 EN FORMATO P.D.F, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.

Ce.



No. 13-259868- -00000-0000

Fecha: 2013-11-01 16:45:20

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

A

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

OLARTEMOURE OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.			
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		Espacio reservado para el adhesivo de radicación.	
PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL P2013/000192			
SOLICITUD DE:			
1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)		Nombre: GLAXOSMITHKLINE LLC Dirección: One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102 (US) Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense Lugar de Constitución: Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-mail:	
		IDENTIFICACIÓN C.C. NIT C.E. Otro Cual Número	
REPRESENTANTE O APODERADO		Nombre: CARLOS R. OLARTE Dirección: Carrera 5 No. 34-03, Bogotá Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799 E-mail: office@olartemoure.com	
		IDENTIFICACIÓN C.C. X NIT C.E. Otro Cual Número 79782747Bta TP 74.295	
INVENTOR (ES) (72)		Nombre: VER PAGINA ADJUNTA. Dirección: VER PAGINA ADJUNTA. Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US2012/036528 Fecha Mayo 04, 2012 Publicación Internacional No. WO 2012/154563 A1 Fecha Noviembre 15, 2012			
6 Título (54) FORMULACIONES DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE PARACETAMOL			
Clasificación Internacional (51) A61K 9/22, A61K 31/167			
Prioridad SI ☒ NO ☐		(33) País de Origen US	(32) Fecha Mayo 06, 2011
			(31) Número de Solicitud 61/483,320
9 Comprobante de pago No. 13- Fecha			

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple

☐

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

☒

Declaraciones. Bajo la regla 4.17

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. Formulario PCT/IB/306

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/036528

Carla Valenti BUAN
1500 Littleton Road,
Parsippany, NJ 07054
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Dongzhou LIU
1500 Littleton Road,
Parsippany, NJ 07054
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Kanji MEGHPARA
1500 Littleton Road,
Parsippany, NJ 07054
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

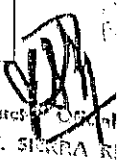
Official translation of a document originally in Spanish

Apostilla adjunta:

APOSTILLA:	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Estados Unidos de América
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Deborah A. Becker
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello/estampilla de:	Deborah A. Becker, Notario Público del Condado de Montgomery, Mancomunidad de Pensilvania.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Harrisburg, Pensilvania.
6. El:	Día 9 de febrero de 2010
7. Por:	Pedro A. Cortés, Secretario de la Mancomunidad de Pensilvania.
8. Bajo el No.:	201003472
9. Sello / estampilla:	Gran sello del Secretario de la Mancomunidad de Pensilvania.
10. Firma:	Por: (Firmado) Pedro A. Cortés

"FIN DE LA TRADUCCIÓN"

Certificación:	
Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.	
Documento: "Apostilla."	
Fecha: 25 de febrero de 2010.	
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)	
Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.	
Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.	
Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.	
E-mail: teresaer1@yahoo.com	
Traducción # 14-618	

Traductor: 
JORGE E. SIERRA R.
Licencia 376-1993 AM

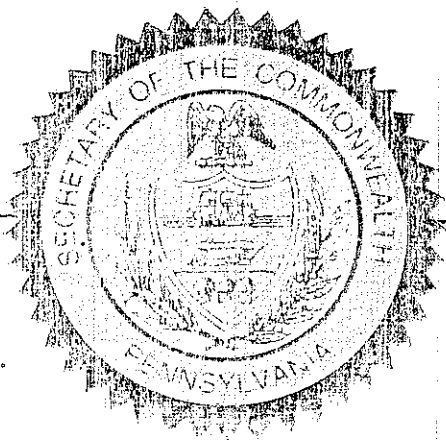
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States of America
2. This public document has been signed by **DEBORAH A BECKER**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **DEBORAH A BECKER , NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**
5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 9th day of February, 2010
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No: 201003472
9. Seal/Stamp
10. Signature

Certified

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

One Franklin Plaza, 200 North 16th Street Philadelphia, Pennsylvania 19102
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

GLAXOSMITHKLINE LLC

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Edward R. Gimmi

Date/Fecha: 18 January 2010

City/Country/Ciudad,País: King of Prussia, Pennsylvania, USA

Alexander Agudelo
Catalina Barbastefano
Ángela Correa
Erika Rico
Carlos A. Parra
Andrés Alvarado
Gina Arias
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Grace García
Mariana Franco

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
18 January 2010
The undersigned Notary Public certifies:

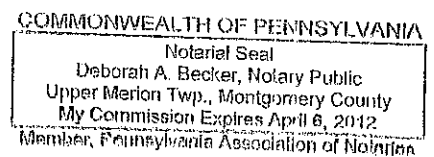
1. That
Edward R. Gimmi
of legal age and domiciled in
709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania, USA
signed the foregoing document.
2. That the grantor has executed the foregoing
document as Authorized Attorney and
Signatory
of GlaxoSmithKline LLC
3. That GlaxoSmithKline LLC,
having its principal place of business located in
Philadelphia, Pennsylvania, USA
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.
4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.
5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

NOTARY PUBLIC (Signature) Deborah A. Becker

Certificación Notarial

En esta fecha,
el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.
2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de
3. Que
con sede principal ubicada en
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.
5. El fundamento de mis certificaciones contenidas
en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del)
siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



Sheet No.

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to International Application No. PCT/US2012/036528

GLAXOSMITHKLINE LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from inventor BUAN, Carla Valenti of 1500 Littleton Road, Parsippany, New Jersey 07054 to GLAXOSMITHKLINE LLC, dated 13 June 2012

an assignment from inventor LIU, Dongzhou of 1500 Littleton Road, Parsippany, New Jersey 07054 to GLAXOSMITHKLINE LLC, dated 13 June 2012

an assignment from inventor MEGHPARA, Kanji of 1500 Littleton Road, Parsippany, New Jersey 07054 to GLAXOSMITHKLINE LLC, dated 13 June 2012

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".



- (51) **International Patent Classification:**
A61K 9/22 (2006.01) *A61K 31/167* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2012/036528
- (22) **International Filing Date:**
4 May 2012 (04.05.2012)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/483,320 6 May 2011 (06.05.2011) US
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **GLAXO-SMITHKLINE LLC** [US/US]; One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102 (US).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants (for US only):** **BUAN, Carla, Valenti** [US/US]; 1500 Littleton Road, Parsippany, NJ 07054 (US). **LIU, Dongzhou** [US/US]; 1500 Littleton Road, Parsippany, NJ 07054 (US). **MEGHPARA, Kanji** [US/US]; 1500 Littleton Road, Parsippany, NJ 07054 (US).
- (74) **Agents:** **STEIN, Nora, L.** et al.; 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,

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

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

Declarations under Rule 4.17:

- 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 (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) **Title:** SUSTAINED RELEASE PARACETAMOL FORMULATIONS

(57) **Abstract:** The present invention is directed to twice daily sustained release pharmaceutical composition of paracetamol having an immediate release phase of paracetamol and a sustained release phase of paracetamol, said composition having unique and advantageous pharmacokinetic properties and a pharmaceutical composition comprising only a sustained release phase of paracetamol having unique and advantageous pharmacokinetic properties.



SUSTAINED RELEASE PARACETAMOL FORMULATIONS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to twice daily sustained release pharmaceutical
5 compositions of paracetamol having an immediate release phase and a sustained release
phase of paracetamol and having unique and advantageous pharmacokinetic properties.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical compositions containing N-acetyl-p-
10 aminophenol, known by the generic names paracetamol, acetaminophen and APAP
(hereinafter referred to as paracetamol). In particular, the invention relates to a sustained
release paracetamol formulation having an advantageous pharmacokinetic profile.

Paracetamol is an analgesic and antipyretic agent widely used in prescription and non-
15 prescription medicines, often in combination with other biologically active compounds,
such as various opiate derivatives.

The elimination half-life of paracetamol is reported to be in the range of 1.9-2.5 hours.
Its absorption following oral doses of conventional immediate release tablets is
20 characterized by passive absorption with high bioavailability (80%) and rapidly occurring
maximum plasma concentration ($t_{\max}$ 30-90 min). These characteristics determine a
conventional dosage regimen of 1000mg paracetamol being administered every 4 to 6
hours. Although this regimen is acceptable for the short-term treatment of acute pain, it
becomes inconvenient for long-term treatment of sub-chronic or chronic pain.
25 Osteoarthritis (OA) and musculoskeletal disorders prevalence is widely associated with
ageing. Globally data is available which demonstrates that while 25% of all pain
occasions are headache, joint pain represents 14% of all pain occasions. This percentage
will likely increase proportionally with increasing age and changes dramatically in people
over 60 to be 55% of all pain occasions.

30 In joint pain, generally a chronic condition, medication compliance is an essential
component for achieving optimal efficacy. Issues of compliance are particularly
important for elderly patients who can have a range of co-morbidities requiring
pharmacological treatment. Sustained release paracetamol formulations can improve a
35 patient's quality of life by reducing the number of doses to be taken, and providing
steadier levels of the drug in the blood as determined by plasma or serum drug
concentrations.

Paracetamol is recommended as first-line treatment because it effectively relieves the mild to moderate pain of OA, while avoiding non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-associated risks, such as gastrointestinal (GI), cardiovascular and renal complications and has few drug interactions. Even at OTC doses, NSAIDs such as ibuprofen and aspirin have the potential to produce significant adverse GI effects when used regularly. Elderly patients are also at a greater risk from serious GI events.

A paracetamol product designed for three times daily dosing (tid) will contain enough paracetamol to give close to the maximum daily dose when two tablets are taken three times daily, i.e., about 600 mg to 667 mg per tablet. Such a product is sold as Panadol® Extend around the world and is described in US 7,943,170. The product described in US 7,943,170 is a sustained release bilayer tablet containing 665 mg of paracetamol. These tablets contain 70% of paracetamol in a sustained release layer and 30% in an immediate release layer. The sustained release layer in these tablets is provided by a matrix comprising a mixture of hydroxypropylmethylcellulose and polyvinyl-pyrrolidone.

The product described in EP-A-305051 (McNeil, Inc) is a sustained release bilayer tablet containing either 650 or 667 mg of paracetamol. These tablets contain equal amounts of paracetamol in an immediate release layer and a sustained release layer. The sustained release layer in these tablets is provided by a matrix comprising a mixture of hydroxyethylcellulose and polyvinyl-pyrrolidone. McNeil, Inc. markets such a bilayer tablet as Tylenol® Extended Relief in the US.

The product described in US 5,773,031, Shah et al. is a mixture of polymeric coated, sustained release acetaminophen particles and uncoated, quick release acetaminophen particles pressed together in a tablet. The coating is water permeable, but not soluble or pH dependent, e.g., a water-insoluble, pH independent coating. The patent does not describe a release rate profile for the acetaminophen.

There are many additional publications on sustained release formulations of paracetamol; however none of them appear to have addressed the issue of twice daily dosing of the active agent. While three times daily dosing has significant advantages over every 4 hours or every 6 hours, twice daily dosing is preferred for not only patient compliance, but to be able to maintain a therapeutic effectiveness over longer periods of time for analgesic control. Attaining suitable pharmacokinetic profiles at twice daily dosing has

been found to be extremely difficult. Many years of experimentation has failed to achieve the desired concentration levels over the necessary time periods.

Thus, there still exists a need in the art for a formulation for twice daily administration, e.g., a 12 hour dosing regimen of paracetamol, which can achieve and maintain a therapeutic effectiveness for up to 12 hours, suitably at steady state.

Brief Description of the Drawings

Figure 1a shows the biorelevant dissolution profiles for the product of Example 1, a conventional immediate release paracetamol formulation, and an 8-hour extended release formulation, Panadol Extend®.

Figure 1b shows the biorelevant dissolution profiles for Examples 2 through 6b.

Figure 2a shows single dose pharmacokinetic profiles in the fasted state for a 2000mg dose of the product of Example 1, and a 1000mg dose of a conventional immediate release paracetamol formulation.

Figure 2b shows single dose pharmacokinetic profiles in the fed state for a 2000mg dose of the product of Example 1, and a 1000mg dose of a conventional immediate release paracetamol formulation.

Figure 3a shows single dose pharmacokinetic profiles in the fasted state for a 2000mg dose of the product of Example 1 and for a 1330mg dose of an 8-hour extended release formulation, Panadol Extend®.

Figure 3b shows single dose pharmacokinetic profiles in the fed state for a 2000mg dose of the product of Example 1, and for a 1330mg dose of an 8-hour extended release formulation, Panadol Extend®.

Figure 4 shows multiple dose (Steady-State) pharmacokinetic profiles over a 24 hour period for a 2000mg dose of Example 1 given every 12 hours, and for a 1000mg dose of a conventional immediate release paracetamol formulation given every 6 hours, and for a 1330mg dose of an 8-hour extended release formulation, Panadol Extend® given every 8 hours (*based on low absorption in the colon beyond 6 hours).

Figure 5 shows the predicted therapeutic effective times for Examples 1 through 6 based upon IVMS. TET is the time from when the medicine starts to work and becomes effective, to the time the effect of the medicine is gone.

- 5 Figure 6 shows a single dose pharmacokinetic profile in a semi-fed state for the product of Example 2, Example 3 and Example 4.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a unit dose sustained release formulation for oral
10 administration comprising about 2000mg paracetamol present in a sustained release formulation comprising a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, providing a therapeutic plasma level of paracetamol in a human upon administration, which plasma level is at or above at least 3µg/ml for a mean duration of about 10 hours, for a single dose pharmacokinetic characteristic in both a
15 fasted and fed state.

In another embodiment, the invention is directed to a unit dose sustained release formulation for oral administration comprising about 2000mg paracetamol present in a sustained release formulation comprising a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, providing a therapeutic plasma level of
20 paracetamol in a human upon administration, which plasma level is at or above at least 4µg/ml for a mean duration of about 8 hours, for a single dose pharmacokinetic characteristic in both a fasted and fed state.

In yet another embodiment, the invention is directed to a unit dose sustained release formulation for oral administration comprising about 2000mg paracetamol present in a sustained release formulation comprising a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol providing a therapeutic plasma level of
25 paracetamol in a human upon administration, which plasma level is at or above at least 5ug/ml for a mean duration of about 6 hours, for a single dose pharmacokinetic characteristic in both a fasted and fed state.

30 In another embodiment of the invention a sustained release formulation of the present invention is bioequivalent to a second formulation with respect to AUC indicating that the extent of absorption was the same as for a conventional immediate release paracetamol, or the sustained release formulation is well absorbed in both the fasted and fed states with more than 90% relative bioavailability as compared to a conventional immediate release
35 formulation and an 8 hour extended release formulation, on a dose adjusted basis.

In another embodiment, the invention is directed to a method of treating analgesia or pain in a human in need thereof, which comprises administering to said human a unit dosage of a sustained release formulation of paracetamol according to the embodiments described herein.

5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

As used herein, the term “PK (pharmacokinetics)” refers to the study of the absorption,
10 distribution, metabolism, and excretion of drugs.

As used herein, the term “PD (pharmacodynamics)” refers to the relationship between drug concentration and pharmacological response.

15 As used herein, the term “steady state” means that the blood plasma concentration curve for a given drug does not substantially fluctuate after repeated doses to dose of the formulation.

As used herein, the term “dosage form” refers to at least one dosage unit form of the
20 present invention, that is one tablet or capsule containing 1000mg each of paracetamol (e.g., each single dose of paracetamol can be contained in 2 unit dosage forms of the sustained release formulation herein for twice-a-day administration, for a total daily intake of 4000mg).

25 As used herein, the terms “single dose,” “unit dosage” or “unit dose”, used interchangeably, mean that the human patient has received a single dose of the drug formulation and the drug plasma concentration has not achieved a steady state. For the present invention, a single dose, unit dosage or unit dose consists of two dosage unit forms (i.e., which may include, but are not limited to, tablets, capsules and the like), each
30 dosage unit form containing about 1000mg of sustained release paracetamol for a total of about 2000mg per single dose, unit dosage or unit dose.

As used herein, the term “multiple dose” means that the human patient has received at least two doses of the drug formulation in accordance with the dosing interval for that
35 formulation (e.g., on a twice-a-day basis). Patients who have received multiple doses of the sustained release formulation of the invention may or may not have attained steady state drug plasma levels, as the term multiple dose is defined herein.

As used herein, the term “mean”, when preceding a pharmacokinetic value represents the arithmetic mean value of the pharmacokinetic value taken from a population of patients unless otherwise specified (e.g., geometric mean).

5

As used herein, the term “ C_{max} ” refers to the maximum plasma concentration.

As used herein, the term “ C_{min} ” refers to the minimum plasma concentration reached after a drug has been dosed and prior to the administration of a second dose.

10

As used herein, the term “ T_{max} ” refers to the time to reach maximum plasma concentration.

15

As used herein the term “ K_{el} ” (hour) refer to the elimination rate constant. It is the terminal slope (using an $\ln C$ versus time plot) of the serum concentration/time curve after absorption and distribution phases are complete. The half-life and elimination rate constant are related to each other by the following equation: $T_{1/2} = 0.693/K_{el}$.

20

As used herein the term T_{lag} refers to the time delay prior to the start of drug absorption. This may be due to physiologic factors such as stomach emptying time and intestinal mobility.

25

As used herein “ $T_{1/2}$ ” (hour) refers to the half life or half time elimination. It is the time required for serum concentrations to decrease by one-half after absorption and distribution are complete. See DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 7e.

30

As used herein, the term “bioavailability” means the rate and extent to which the active drug substance is absorbed from a pharmaceutical dosage form and becomes available at the site of action.

35

As used herein, the term “bioequivalence” (BE) is the absence of a significant difference in the rate and extent to which the active ingredient becomes available at the site of drug action when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study. In the context of a generic containing the same active ingredient in the same amount, is considered to be bioequivalent to a brand/reference and/or listed drug product if the rate and extent of absorption do not show a significant

difference from the listed drug, or the extent of absorption does not show a significant difference and any difference in rate is intentional or not medically significant.

As used herein, the term “generic drug” means a drug product that is comparable to a brand/reference listed drug product in dosage form, strength, route of administration, quality and performance characteristics and intended use.

The present invention is directed to a sustained release formulation of paracetamol that provides efficacy over a period of at least 10 hours or more, or alternatively at least 12 hours, and can therefore be optionally dosed twice daily. The present invention is also directed to an optionally twice daily administration of a unit dosage sustained release formulation of paracetamol that has a lower $C_{\max}$ in the fasted state, and has a slower rate of absorption as compared to a conventional immediate release formulation of paracetamol (of a similar daily dose). The present invention is also directed to an optionally twice daily administration of a sustained release formulation of paracetamol that provides an equivalent time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level, i.e., greater than or equal to 3 – 5 µg/ml. Suitably, the duration of action is over a period of at least 10 hours, preferably longer, e.g., up to 11 or 12 hours. The present invention is also directed to an optionally twice daily administration of a unit dosage sustained release formulation of paracetamol which provides for a lower fluctuation index than a conventional immediate release formulation of a similar amount of paracetamol administered over the course of the day.

In one embodiment the present invention is an optionally twice daily administration of a unit dosage sustained release formulation of paracetamol that is well absorbed in both a fed and fasted state. The formulation provides for more than 90% relative bioavailability, as compared to a conventional immediate release formulation and as compared to an 8-hour extended release formulation on a dose adjusted basis.

In one embodiment the present invention is an optionally twice daily administered unit dosage sustained release formulation of paracetamol that provides certain pharmacokinetic parameters, such as a lower K_{el} (elimination rate) and a longer half – time elimination ($T_{1/2}$) that are significantly different when compared to a conventional immediate release formulation and when compared to an 8-hour extended release formulation in a single dose study.

In one embodiment the present invention is an optionally twice daily administered unit dosage sustained release formulation of paracetamol that provides a median time to reach a plasma paracetamol concentration of up to 4µg/ml that is similar to a conventional immediate release formulation. The amount of paracetamol in the immediate release layer of the present invention available to the subject in a clinical study was only 1/5th the dose (200mg) available in the conventional formulation (e.g., a 1000mg (2x 500mg tablet dose).

In one embodiment the present invention is an optionally twice daily administered unit dosage of 2000mg paracetamol in a sustained release formulation of paracetamol that delivers 1000mg paracetamol per tablet in a two (2) tablet administration wherein each tablet is an easy to swallow condensed tablet dosage form weighing only about 1110mg thus providing improved patient compliance.

In one embodiment the present invention is an optionally twice daily administered unit dosage sustained release formulation of paracetamol that provides a biorelevant dissolution profile that is significantly longer, e.g., 12 hours as opposed to 5 hours for an 8-hour extended release product, i.e., Panadol Extend®, or 30 minutes for a conventional immediate release dosage form of paracetamol.

In one embodiment the present invention is an optionally twice daily administered unit dosage sustained release formulation of paracetamol that provides the following biorelevant dissolution profile, see Figure 1a.

In one embodiment the present inventive sustained release formulation has been found to be bioequivalent in the fed and fasted state to a 4 times daily conventional immediate release formulation and to a 3 times daily 8-hour extended release formulation Panadol Extend ®. See Figure 4.

It should be recognized herein that all doses of the sustained release formulation administered herein comprise a 2000mg unit dosage of paracetamol, as administered. The sustained release formulations of paracetamol as exemplified herein are comprised of two tablets be it a monolith or bilayer or trilayered tablet, etc., each tablet containing 1000mg of paracetamol each.

Compliance with a twice daily oral dosing regimen is recognized to be better than with a four times daily dosing regimen of an immediate release paracetamol product. Two

systematic reviews, as described below, support this assertion showing good evidence that the number of dosing time points significantly affects compliance.

Greenberg R., *Clinical Therapeutics*, 6(5):592-9 in 1984, included studies that used pill counts, interviews and measurements of drug substances in body fluids to ascertain compliance. The results demonstrate quite clearly that compliance is related to the dosing schedule. Importantly, while the difference between compliance with once- or twice-daily regimens does not greatly differ, reducing the regimen from four- to twice-daily improves compliance by nearly 30%.

Since the Greenberg report, methods of measuring compliance have improved. A second review published by Claxton et al. *Clin. Ther.*, 23(8):1296-310) in 2001, included studies that used electronic monitoring. Electronic monitors use microprocessors to record the precise time that a dose is removed from the monitoring unit. They can record both the number of events, especially whether doses are missed, and whether doses are taken at the correct time.

The results obtained in this review demonstrate clear agreement between the newer and older methods of measuring compliance and both give clear evidence that reducing the dosing schedule from four- to twice-daily increases the rate of compliance.

A potential disadvantage concerning a formulation containing more than the standard dose of paracetamol (500 mg) is accidental or intentional overdose. In such circumstances more paracetamol will be ingested from a sustained release formulation compared to a conventional immediate release formulation for any given number of unit doses such as tablets. The large ingestion of paracetamol could have serious consequences for an overdose patient, especially if a large amount of the dose is absorbed before rescue therapy could be initiated. It would therefore be preferable if the unit dose (such as a tablet or capsule) was designed to limit the amount of paracetamol released and therefore absorbed in the first few hours following dosing. An advantageous sustained release formulation should therefore demonstrate a lower C_{max} than a conventional immediate release formulation which would be indicative of a lower initial exposure.

One possible consequence, however, of formulating an orally administered paracetamol product designed to have a lower C_{max} and a slower rate of absorption is that the extent of absorption may also be decreased. The present invention is believed to have overcome the potential issue of decreased absorption.

A further advantage for a product designed to have a lower C_{max} and a slower rate of absorption where the extent of absorption is essentially complete (as demonstrable by an equivalent dose corrected AUC compared to immediate release tablets) is that it should

- 5 have the advantage of maintaining therapeutic levels of paracetamol in plasma for extended periods following dosing and hence provide analgesia for longer than a conventional immediate release tablet or capsule. Furthermore as a result of the reduced C_{max} in the fasted state, the product of the present invention shows systemic levels of paracetamol remaining at more constant levels, thus benefiting the patient. The
- 10 fluctuation index of the present invention has been shown to be lower than a conventional immediate release formulation.

While a formulation should have a lower C_{max} compared to conventional immediate release formulations, it is still desirable to also have a fast onset of action. The present

15 invention demonstrated that initial levels of paracetamol in plasma were rapidly attained (preferably within 30 minutes) and were maintained at therapeutic levels for a period of time long enough for the release and absorption of paracetamol from the sustained release phase to start to take effect and maintain therapeutic levels for up to 12 hours.

- 20 As used herein a therapeutic level constitutes a level of paracetamol in the plasma of the patient of at least about 3ug/ml. In another embodiment of the invention a therapeutic level of paracetamol constitutes at least about 4ug/ml. In yet another embodiment of the invention a therapeutic level of paracetamol constitutes at least about 5ug/ml.

- 25 In one embodiment, the sustained release formulations provide a therapeutic plasma level of paracetamol of at least 3ug/ml for about 10 hours. In another embodiment of the invention the sustained release formulation provides a therapeutic plasma level of paracetamol of at least 4ug/ml for 8 about hours. In yet another embodiment, the sustained release formulation provides a therapeutic plasma level of paracetamol of at
- 30 least 5ug/ml for about 6 hours.

- In one embodiment, the sustained release formulation provides the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) for a single dose of 2000mg sustained release paracetamol which is about double that for a single
- 35 dose of 1000mg immediate release paracetamol. Suitably, the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) for a single dose of 2000mg sustained release paracetamol is about 8.0-8.6 hrs and the time duration of

plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) for a single dose of an immediate release 1000mg dose of paracetamol is about 4.0-4.2 hrs.

5 In one embodiment, the sustained release formulation provides a time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) for a single dose of 2000mg sustained release paracetamol which is 36 to 46% greater than that for a single dose of an extended release 1330mg dose of paracetamol, formulated for administration three times daily. Suitably, the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) for a single dose of 2000mg sustained release
10 paracetamol is about 8.0-8.6 hrs and the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) for a single dose of an extended release 1330mg dose of paracetamol is about 5.9-6.2 hrs.

15 In one embodiment, the sustained release formulation provides a median time to maximum plasma concentration (T_{max}) of the paracetamol from about 3 hours to about 6.5 hours after administration a single dose of 2000mg sustained release paracetamol.

In one embodiment, the sustained release formulation provides a width (time duration) at or above 50% of the height of a mean plasma concentration/time curve of the paracetamol
20 from about 7 hrs to about 9 hrs after administration a single dose of 2000mg sustained release paracetamol.

In one embodiment, the sustained release formulation provides a maximum mean plasma concentration (C_{max}) of the paracetamol which is more than about 3 to about 4 times the
25 minimum mean plasma level concentration (C_{min}) of paracetamol at about 12 hours after administration of a single dose of 2000mg sustained release paracetamol.

In one embodiment, the sustained release formulation provides a mean plasma concentration (C_{max}) of the paracetamol of from about $6.3\mu\text{g/ml}$ to about $17.1\mu\text{g/ml}$,
30 based on administration of a single dose of 2000mg sustained release paracetamol. Suitably, the mean plasma concentration (C_{max}) of the paracetamol is from about $8.9\mu\text{g/ml}$ to about $12.5\mu\text{g/ml}$, based on administration of a single dose of 2000mg sustained release paracetamol. Suitably, the mean plasma concentration (C_{max}) of the paracetamol is from about $8\mu\text{g/ml}$ to about $13\mu\text{g/ml}$, based on administration of a single
35 dose of 2000mg sustained release paracetamol.

In one embodiment the sustained release formulation provides a mean plasma concentration (C_{max}) of the paracetamol is from about 9 μ g/ml to about 17 μ g /ml, based on administration of a repeat dose (steady state) of 2000mg sustained release paracetamol.

- 5 In one embodiment, there is a sustained release formulation of paracetamol comprising a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, the formulation having single dose pharmacokinetic characteristics in fasted and fed states:
- 10 a) a plasma level of paracetamol which is at or above at least about 4 μ g/ml for a mean duration of about 8 hours; and
- b) wherein the geometric mean $AUC_{(0-\infty)}$ is about 100 μ g*h/ml to 104 μ g*h/ml in the fasted state and about 99 μ g*h/ml to 103 μ g*h/ml in the fed state; and
- 15 c) the amount of paracetamol administered is 2000mg, as compared to a single 1000mg dose of immediate release paracetamol formulated for administration every 4-6 hours or as compared to a single 1330 mg dose of an 8-hour extended release paracetamol formulated for administration every 8 hours.

In yet another embodiment, the sustained release formulation according to the formulations described herein has single dose pharmacokinetic characteristics in the fasted and fed state of:

20

- a) a mean $AUC_{(0-\infty)}$ is about 77 μ g*h/ml to about 133 μ g*h/ml (or more); and
- b) a K_{el} is about 0.5 to about 0.13 hr⁻¹ in fasted state or a K_{el} of about 0.09 to about 0.17 hr⁻¹ in fed state; and
- 25 c) the amount of paracetamol administered is 2000mg, as compared to a single 1000mg dose of immediate release paracetamol formulated for administration every 4-6 hours or as compared to a single 1330 mg dose of an 8-hour extended release paracetamol formulated for administration every 8 hours.

Suitably, the mean $AUC_{(0-\infty)}$ is about 77 μ g*h/ml to 133 μ g*h/ml in the fasted state based upon administration of a 2000mg sustained release dose of paracetamol as defined above.

30 Suitably, the mean $AUC_{(0-\infty)}$ is about 85 μ g*h/ml to 120 μ g*h/ml in the fasted state based upon administration of a 2000mg sustained release dose of paracetamol as defined above.

Suitably, the mean $AUC_{(0-\infty)}$ is about 95 μ g*h/ml to 115 μ g*h/ml in the fasted state based upon administration of a 2000mg sustained release dose of paracetamol as defined above.

35 Suitably, the geometric mean $AUC_{(0-\infty)}$ is about 100 μ g*h/ml to 110 μ g*h/ml in the fasted state.

In an alternative embodiment there is a sustained release formulation of paracetamol comprising a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, the formulation having single dose pharmacokinetic characteristics in fasted and fed states:

- 5 a) a plasma level of paracetamol which is at or above at least 4 μ g/ml for about a mean duration of about 8 hours; and
- b) wherein the K_{el} is about 0.09 hr⁻¹ in fasted state and the K_{el} is about 0.13 hr⁻¹ in fed state; and
- c) the amount of paracetamol 2000mg is administered as compared to a single
10 1000mg dose of immediate release paracetamol, formulated for administration every 4-6 hours, or compared to a single 1330 mg dose of an extended release formulation of paracetamol, formulated for administration every 8 hours.

In another embodiment, there is a sustained release formulation of paracetamol
15 comprising a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, the formulation having single dose pharmacokinetic characteristics in fasted and fed states:

- a) a plasma level of paracetamol which is at or above at least 4 μ g/ml for about a mean duration of about 8 hours; and
- 20 b) wherein the mean $AUC_{(0-\infty)}$ is about 100 μ g*h/ml to 104 μ g*h/ml in the fasted state and about 99 μ g*h/ml to 103 μ g*h/ml in the fed state; and
- c) wherein the K_{el} is about 0.09 hr⁻¹ in fasted state and the K_{el} is about 0.13 hr⁻¹ in fed state; and
- d) the amount of paracetamol administered is 2000mg, as compared to a single
25 1000mg dose of immediate release paracetamol formulated for administration every 4-6 hours or as compared to a single 1330 mg dose of an 8-hour extended release paracetamol formulated for administration every 8 hours.

30 In one embodiment, the mean $AUC_{(0-24)}$ of the sustained release formulation described herein at steady state is between about 124 μ g*h/ml and about 204 μ g*h/ml; with a mean of about 165 μ g*h/ml. In comparison, the mean $AUC_{(0-24)}$ of an immediate release formulation of paracetamol is between about 124 μ g*h/ml and about 212 μ g*h/ml; with a mean of about 168 μ g*h/ml.

35 In one embodiment, the mean $AUC_{(0-24)}$ of the sustained release formulation described herein for a single dose is between about 64 μ g*h/ml and about 124 μ g*h/ml; with a

mean of about 86-89 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ in the fasted state. Suitably, the mean is about 95-97 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ in the fed state.

5 In one embodiment, the mean $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ of the sustained release formulation described herein at steady state is between about 133 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ and about 217 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; with a mean of about 175 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. In comparison, the mean $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ of an immediate release formulation of paracetamol is between about 129 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ and about 225 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; with a mean of about 177 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

10 In one embodiment, the mean $\text{AUC}_{(0-6)}$ of the sustained release formulation described herein in a fasted state is between about 29 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ and about 51 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; with a mean of about 40 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. In comparison, the mean $\text{AUC}_{(0-6)}$ of an immediate release formulation of paracetamol is between about 31 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ and about 51 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; with a mean of about 41 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

15 In one embodiment, the mean $\text{AUC}_{(0-6)}$ of the sustained release formulation described herein in a fed state is between about 24 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ and about 52 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; with a mean of about 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. In comparison, the mean $\text{AUC}_{(0-6)}$ of an immediate release formulation of paracetamol is between about 25 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ and about 40 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; with a mean of about 33 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

20 In another embodiment, a sustained release formulation having the above noted characteristics has an immediate release phase that produces or provides to the patient a therapeutic plasma concentration of paracetamol of 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in about 0.5 hours (median time).

25 Upon multiple dosing of a formulation of the present invention, steady state plasma levels of paracetamol should be more constant than those achieved following multiple dosing of a conventional immediate release formulation. A convenient measure of the fluctuation in plasma concentrations is the fluctuation index (FI) which is defined as $(C_{\text{max}} - C_{\text{min}})/C_{\text{average}}$. A low FI number is considered to be advantageous as it suggests a reduction in the variability of plasma concentrations which is indicative of a safer product. A clinical study has demonstrated that a formulation of the present invention provides a slightly lower mean C_{max} and a smaller FI, showing less fluctuation in paracetamol plasma concentrations, as compared to conventional immediate release formulation (FI mean value of 1.4 as compared to 1.5 for conventional immediate release formulation). This study appears to indicate that the present formulation has less

fluctuation in paracetamol plasma concentrations over a 24 hour period when dosed every 12 hours as compared to a conventional immediate release formulation dosed every 6 hours (2x 1000mg every 12 hours vs. 2 x 500 mg every 6 hours).

- 5 The formulation of the present invention showed a greater fluctuation than Panadol® Extend (FI mean value of 1.4 as compared to 1.2) in paracetamol plasma concentrations.

In one embodiment, the sustained release formulations described herein provide a mean $AUC_{(0-24)}$ or mean $AUC_{(0-\infty)}$ of at least 80% to about 125% of the mean $AUC_{(0-24)}$ or mean
10 $AUC_{(0-\infty)}$ as provided by administration of 1000mg of an immediate release reference standard 4 times daily, wherein the daily dose of the reference standard is substantially equal to a twice daily dose of the sustained release paracetamol formulation.

Suitably, the sustained release formulation described herein provides a mean $AUC_{(0-24)}$ or
15 mean $AUC_{(0-\infty)}$ of at least about 95% to about 105% of the mean $AUC_{(0-24)}$ or mean $AUC_{(0-\infty)}$ provided by administration of 1000mg of an immediate release reference standard 4 times daily, wherein the 4 times daily dose of the reference standard is substantially equal to a twice daily dose of 2000mg of the sustained release paracetamol formulation.

20

In another embodiment, the sustained release formulations as described herein provide a mean $AUC_{(0-6)}$ of at least 95% to about 105% of the mean $AUC_{(0-6)}$ provided by administration of 1000mg of an immediate release reference standard 4 times daily, wherein the daily dose of the reference standard is substantially equal to a twice daily
25 dose of 2000mg of the sustained release paracetamol formulation.

Suitably, the sustained release formulations as described herein provide a mean $AUC_{(0-6)}$ of at least 85% to about 115% of the mean $AUC_{(0-6)}$ provided by administration of 1000mg of an immediate release reference standard 4 times daily, wherein the daily
30 dose of the reference standard is substantially equal to a twice daily dose of 2000mg of the sustained release paracetamol formulation (in the fed state).

In a clinical study, a single 2000mg dose of a formulation of the present invention demonstrated greater than 90% relative bioavailability as compared to a single 1000mg
35 dose of a conventional immediate release paracetamol formulation based upon a dose corrected adjustment.

In a second clinical study, a single 2000mg dose of the formulation of the present invention demonstrated greater than 90% relative bioavailability as compared a single 1330mg dose of an 8-hour extended release formulation, Panadol Extend®, based upon a dose corrected adjustment.

5

It has now been found that these advantageous pharmacokinetic profiles can be provided by a two phase (immediate release and sustained release) formulation of paracetamol that satisfies not only a unique *in vitro* dissolution profile, but also has a unique *in vivo* pharmacokinetic profile.

10

In an alternative embodiment there is a sustained release formulation of paracetamol comprising a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, the formulation having repeat dose pharmacokinetic characteristics:

- 15 a) a plasma level of paracetamol which is at or above at least about 4µg/ml for about a mean duration of about 16 hours, suitably 17 hours (during 24 hours at steady state);
- b) wherein the mean $AUC_{(0-\infty)}$ is about 173 µg*h/ml at steady state (when administered twice daily);
- 20 c) wherein the 90% confidence intervals for the ratios of the formulation versus an 8-hour extended release formulation, and the formulation versus a conventional immediate release formulation, for three pharmacokinetic parameters (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, and C_{max}) all lie within the bioequivalence boundaries (0.8, 1.25);
- 25 d) the amount of paracetamol administered is 2000mg twice a day for three days, as compared to an 1000mg of immediate release paracetamol four times a day for three days or as compared to 1330 mg of 8 hours paracetamol three times a day for three days.

30 Suitably, a sustained release formulation as described herein provides a mean $AUC_{(0-\infty)}$ in a patient in a range between about 173 µg*h/ml to 175 µg*h/ml at steady state (when the unit dosage of 2000mg is administered twice daily).

In an alternative embodiment there is a sustained release formulation of paracetamol comprising a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, the formulation having repeat dose pharmacokinetic characteristics:

35

- a) a plasma level of paracetamol which is at or above at least about 4 μ g/ml for a mean duration of about 16 hours, suitably 17 hours (during 24 hours at steady state);
- b) wherein the K_{el} is about 0.26 hr⁻¹; and
- c) wherein the fluctuation index FI is about 1.4; and
- d) the amount of paracetamol administered is 2000mg twice a day for three days, as compared to an 1000mg of immediate release paracetamol four times a day for three days or as compared to a 1330 mg dose of an 8-hour extended release paracetamol formulation three times a day for three days.

In an alternative embodiment there is a sustained release formulation of paracetamol comprising a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, the formulation having repeat dose pharmacokinetic characteristics:

- a) a plasma level of paracetamol which is at or above at least 4 μ g/ml for about a mean duration of 16 hours, suitably about 17 hours (during 24 hours at steady state);
- b) wherein the mean $AUC_{(0-\infty)}$ is about 173 μ g*h/ml at steady state (when administered twice daily);
- c) wherein the 90% confidence intervals for the ratios of the formulation versus an 8-hour extended release formulation, and the formulation versus a conventional immediate release formulation, for three pharmacokinetic parameters (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, and C_{max}) all lie within the bioequivalence boundaries (0.8, 1.25);
- d) wherein the K_{el} is about 0.26 hr⁻¹; and
- e) wherein the fluctuation index FI is about 1.4; and
- f) the amount of paracetamol administered is 2000mg twice a day for three days, as compared to an 1000mg of immediate release paracetamol four times a day for three days or as compared to 1330 mg of 8-hours paracetamol three times a day for three days.

Suitably, the formulation described herein provides a mean $AUC_{(0-\infty)}$ in a patient in a range between about 173 μ g*h/ml and 175 μ g*h/ml at steady state (when administered twice daily).

In one embodiment the invention is directed to a sustained release formulation containing 1000mg paracetamol present in a sustained release phase and an immediate release phase in which the ratio of the paracetamol in the sustained release phase to the immediate release phase is about 80-90% to 10-20% and wherein the sustained release phase

comprises a matrix forming polymer of at least one hydroxypropylmethyl cellulose and a starch, and which when ingested by a human reduces maximum attained plasma-paracetamol concentration (C_{max}) by at least about 4.5% at steady state (relative to rapid-release paracetamol formulations), and increases time to reach maximum paracetamol-plasma concentration (T_{max}) by at least about 140% at steady state (relative to rapid-release paracetamol formulations), while having an insignificant effect on area under the plasma-paracetamol concentration time curve $AUC_{(0-24)}$; mean $AUC_{(0-24)}$ of about 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ for sustained release paracetamol at steady state (2000mg dosed every 12 hours) versus a mean $AUC_{(0-24)}$ of about 168 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ for 1000mg immediate release at steady state (dosed every 6 hours) and wherein the formulation is repeatedly administered (steady state).

An *in vitro* bio-dissolution profile of the sustained release formulations described herein, having these pharmacokinetic parameters, will also have the following dissolution release range at various time points (as determined by USP Type II apparatus, rotating paddle, with 900 ml of Phosphate buffer at pH 7.4, 37 C set at rotating speed of 75rpm) of:

- 2 to 15% released at 15 minutes;
- 4 to 22% released at 30 minutes;
- 10 to 40% released at 60 minutes;
- 22 to 62% released at 180 minutes;
- 50 to 88% released at 360 minutes;
- >90% released after 720 minutes.

In an alternative embodiment 15 to 50% is released at 120 minutes.
In an alternative embodiment 28 to 70% is released at 240 minutes.
In an alternative embodiment 81 to 100% is released at 600 minutes.

In another embodiment there is an *in vitro* bio-dissolution profile of the sustained release formulations described herein, having these pharmacokinetic parameters, which will also have the following dissolution release range at various time points (as determined by USP Type II apparatus, rotating paddle, with 900 ml of Phosphate buffer at pH 7.4, 37 C set at rotating speed of 75rpm) of:

- 2 to 15% released at 15 minutes;
- 4 to 22% released at 30 minutes;
- 10 to 40% released at 60 minutes;
- 15 to 50% released at 120 minutes;
- 22 to 62% released at 180 minutes;
- 28 to 70% released at 240 minutes;

- 50 to 88% released at 360 minutes;
- 81 to 100% released at 600 minutes; and
- >90% released after 720 minutes.

- 5 Many physiological factors influence both the gastrointestinal transit time and the release of a drug from a controlled release dosage form, and thus influence the uptake of the drug into the systemic circulation. A sustained-release dosage form should release the paracetamol at a controlled rate such that the amount of active ingredient available in the body to treat the condition is maintained at a relatively constant level over an extended
- 10 period of time. That is, it is desirable that paracetamol be released at a reproducible, predictable rate which is substantially independent of physiological factors which can vary considerably among different individuals and even over time for a particular individual.
- 15 The release of an active ingredient from a controlled release dosage form is generally controlled either by diffusion through a coating, diffusion of the agent from a monolithic device, or by erosion of a coating by a process which is dependent upon enzymes or pH. Because such factors can vary from time to time for a particular individual, and can also vary from one individual to another, enzymes or pH dependent sustained-release
- 20 pharmaceutical formulations generally may not provide a reproducible rate of release of the active pharmaceutical ingredient. Thus these types of formulations do not minimize intra-subject and inter-subject variation in bioavailability of the active ingredient.

- As can be shown by many failed experiments, previous formulations fail to maintain a
- 25 median therapeutic plasma level (e.g., 3 - 5 μ g/ml) in the body for sufficient time (i.e., 10 or more hours). In some formulations, the resulting tablet sizes containing 1000mg APAP were very large and could be highly inconvenient for the patient to swallow. The ability to maintain a therapeutic level of paracetamol (e.g., 3 - 4 μ g/ml) in the body over a period of at least 10 hours in a 2 tablets per dose formulation and in a tablet size that is
- 30 readily swallowable has been virtually impossible until the present invention.

- Similarity factor (f_2) is a recognized method for the determination of the similarity between the dissolution profiles of a reference and a test compound. Similarity factor (f_2) is a logarithmic transformation of the sum of squared error. The similarity factor (f_2) is
- 35 100 when the test and reference profiles are identical and approaches zero as the dissimilarity increases. The similarity factor has also been adapted to apply to the determination of the similarity between the dissolution profiles of a reference and test

compound as they relate to modified release formulations, such as those exemplified herein.

5 The f2 similarity factor has been adopted in the SUPAC guidelines and by the FDA guidance on dissolution testing of immediate release dosage forms (FDA Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, FDA, (CDER), August 1997 (Dissolution Tech. 4, 15-22, 1997).

10 The f2 similarity factor has been adopted in the FDA in the SUPAC guidelines for modified release solid oral dosage forms (FDA Guidance for Industry, SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation; CDER; September 1997). The FDA Guidance for Industry on Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms may be
15 found at <http://www.fda.gov/cder/guidance/1713bp1.pdf>.

In one embodiment, the sustained release dosage form of the present invention comprises a bi-layer dosage unit having a sustained release (SR) phase layer and an immediate release phase layer. The SR phase contains a therapeutically effective amount of
20 paracetamol, suitably in granulate form. The immediate release phase and the sustained release phase will both contain paracetamol and other pharmaceutically acceptable carriers and functional excipients that are suitably combined together into the separate layers of a bi-layer unit dosage form.

25 The present invention is also directed to other formulations of sustained release paracetamol that have an *in vitro* dissolution profile generated using the USP Type II apparatus, rotating paddle method as described herein with a similarity factor (f2) between 50 and 100 when calculated using one of the examples of the present invention described herein in Figure 1a and 1b as the reference profile.

30 In another embodiment, the sustained release dosage form is a single layer unit (a monolith tablet) having a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol. Suitably, in one embodiment the sustained release phase is a separate blend, granules or pellets which form an intragranular component, and the
35 immediate phase can be comprised of separate blends, granules or pellets to form the extragranular component. The immediate release phase and the sustained release phase

can be then be admixed together with any other pharmaceutically acceptable excipients desired before being compressed into a single layer tablet.

5 In yet another embodiment of this invention, the sustained release dosage form is a single layer unit having a therapeutically effective amount of paracetamol present only as a sustained release intragranular phase. The extragranular phase comprises a non-water soluble matrix forming polymer and other suitable carriers and excipients. This dosage form does not have an immediate release component of paracetamol.

10 As used herein granulate is a material that has been adapted and preprocessed by suitable means such as slugging, aqueous or non-aqueous wet granulation, fluidized bed granulation, spray drying or roller compaction to form granules. For purposes herein, a component of the granulate is referred to as “intragranular” or an “intragranular component”, whereas a component that is admixed with said granulate is referred to as
15 “extragranular” or an “extragranular component”.

Suitably, the paracetamol in either the bilayer or monolith dosage form is approximately a 80:20 ratio of sustained release to immediate release amounts of paracetamol. In another embodiment, the paracetamol is in an approximate 90:10 ratio of sustained to immediate
20 release amounts. Explained differently, for a 1000mg containing unit dosage form, such as a tablet, the paracetamol is present in an amount of about 900mg in the sustained release phase and about 100mg in the immediate release phase. For example, in one embodiment, the ratios of sustained release to immediate release phase represent the proportional amount of each layer in a bi-layer dosage form. In another embodiment, the
25 ratios represent the amount of paracetamol in the sustained release intragranular component versus the immediate release extragranular component of a single layer dosage form.

In another embodiment the amount of sustained release intragranular component
30 containing paracetamol is 100%. In this embodiment there is no immediate release phase. See a representative example of this in Table 3, Example 3.

Bi-Layer Dosage Form

When the sustained release phase granulate is in a multiple layer tablet, such as a bi-layer
35 dosage form the sustained release layer of that dosage form will comprise at least one high viscosity hypromellose (HPMC) ingredient. HPMC is a water soluble matrix-forming polymer used to provide a sustained release effect of paracetamol. Suitably the

viscosity of the HPMC used in the SR phase is in the range of about 3500-6000 centipoise.

5 It will be understood by the skilled artisan that the high viscosity HPMC can suitably be a blend of multiple high viscosity HPMC's resulting in a total overall range of 3500-6000 centipoise.

10 The amount of matrix-forming polymer in the sustained release phase and the relative amounts of paracetamol in the sustained release and immediate release phases are selected so as to provide the desired *in vitro* dissolution rate as described herein.

15 In accordance with one embodiment of the invention, there is a bilayer tablet having a sustained release layer and an immediate release layer. The sustained release layer comprises a therapeutically effective amount of paracetamol, at least one high viscosity hypromellose, at least one binding agent, a low viscosity hypromellose, at least one modified starch, and optionally one or more other pharmaceutically acceptable intragranular components including but not limited to a second pharmaceutically acceptable active ingredient, other pharmaceutically acceptable excipients and/or adjuvants. In one embodiment, the ratio of high-viscosity hypromellose to low viscosity hypromellose is about 3.3 to about 0.85. In another embodiment the ratio of high to low is about 3:1. For representative examples of this range, see Working Examples 1 & 2.

25 Suitably, the viscosity of the low viscosity hypromellose is in the range of about 10-30 centipoises. In another embodiment the low viscosity is about 15 centipoises.

Suitably the amount of at least one binding agent in the sustained release phase of the bilayer tablet is from about 0.5% to about 3% w/w. In one embodiment there are at least two binding agents present in the SR phase.

30 Suitably the amount of at least one modified starch in the sustained release phase of the bilayer tablet is from about 0.5% to about 3% w/w. In one embodiment, the amount of modified starch is about 1% w/w of the SR phase. In one embodiment there are at least two modified starches present in the SR phase. Suitably, the modified starch is pre-gelatinized.

35 Suitably, the amount of the high viscosity hypromellose present in the sustained release phase is from about 3% to about 7% of the sustained release phase formulation weight.

In another embodiment, the amount of high viscosity hypromellose is from about 4% to about 6% of the sustained release phase formulation weight.

5 In yet another embodiment the amount of high viscosity HPMC is present in an amount of about 5% w/w sustained release phase formulation weight.

Suitably, the amount of the low viscosity hypromellose present in the sustained release phase is from about 0.5% to about 3% of the sustained release phase formulation weight. In another embodiment, the amount of low viscosity hypromellose is from about 1% to
10 about 2% of the sustained release phase formulation weight. In another embodiment the amount of low viscosity HPMC is present in an amount of about 1.6% w/w sustained release phase formulation weight.

Alternatively, the total amount of cellulosic derivatives of HPMC present in the SR
15 granulate range from about 3% to about 10% by weight of the total amount of sustained release components. This encompasses both the high and the low viscosity HPMC's.

In one embodiment the SR phase comprises paracetamol, povidone, pre-gelatinized corn starch, and a high and low viscosity HPMC.
20

The immediate release layer may be prepared by combining a directly compressible commercially available grade of paracetamol with a lubricant, and one or more disintegrating agents if necessary or desired. Binders and other excipients and/or adjuvants may be included in the immediate release layer, also if necessary or desired.
25 Paracetamol in the immediate release layer is generally combined with a modified starch such as a pre-gelatinized starch, e.g., corn starch, a disintegrant, or super disintegrant such as croscarmellose sodium or Explotab®, a binder and a lubricant.

Monolith Dosage Form

30 In one embodiment of the invention, there is only a single layer tablet having a sustained release intragranular phase and an immediate release extragranular phase. The sustained release phase will be comprised of an intragranular component of paracetamol and a high viscosity hypromellose as defined above, at least one binding agent, a low viscosity hypromellose as defined above, at least one modified starch, and optionally one or more
35 other pharmaceutically acceptable intragranular components including but not limited to a second pharmaceutically acceptable active ingredient, and optional excipients and/or

adjuvants. These components form the SR granulate. The SR blend could be made into pellets and compressed accordingly with the extragranular immediate release blend.

A suitable amount of the high viscosity hypromellose present in the sustained release phase granulate is from about 3% to about 7% of the sustained release phase formulation weight. In another embodiment, the amount of high viscosity hypromellose is from about 4% to about 6% of the sustained release phase formulation weight. In another embodiment, the amount of high viscosity HPMC is present in an amount of about 5% w/w sustained release phase formulation weight.

Suitably, the amount of the low viscosity hypromellose present in the sustained release phase granulate is from about 0.5% to about 3% of the sustained release phase formulation weight. In another embodiment, the amount of low viscosity hypromellose is from about 1% to about 2% of the sustained release phase formulation weight. In another embodiment the amount of low viscosity HPMC is present in an amount of about 1.6% w/w sustained release phase formulation weight.

Alternatively, the total amount of cellulosic derivatives of HPMC present in the SR granulate range from about 3% to about 10% by weight of the total amount of sustained release components. This encompasses both the high and the low viscosity HPMC's.

Suitably the amount of at least one binding agent in the sustained release phase granulate is from about 0.5% to about 3% w/w. In one embodiment there are at least two binding agents present in the SR granulate.

Suitably the amount of at least one modified starch in the sustained release phase granulate is from about modified starch is from about 0.5% to about 3% w/w. In one embodiment there are at least two modified starches present in the SR granulate.

A suitable extragranular component or phase, i.e., the immediate release phase, may be prepared by combining a directly compressible commercially available grade of paracetamol with a lubricant, and one or more disintegrating agents if necessary or desired. Binders and other excipients and/or adjuvants may be included in the extragranular phase if necessary or desired. Alternatively, an extragranular component can be prepared by combining paracetamol with a modified starch, such as a pre-gelatinized starch, e.g., corn starch, a disintegrant or super disintegrant, such as

croscarmellose sodium, a binder and a lubricant. Most commercially available blends of immediate release paracetamol will be satisfactory for this component.

Alternative Monolith Dosage Form

5 In yet another embodiment of the invention, the ratio of high-viscosity hypromellose to low viscosity hypromellose can be altered to be about a 2:1 ratio. A suitable amount of the high viscosity hypromellose present in the sustained release phase is from about 0.5% to about 4% of the sustained release phase formulation weight. A suitable amount of low viscosity hypromellose in the sustained release phase is from about 0.5% to about 3% by
10 weight of the sustained release phase. When the ratio of the HPMC's are altered, the extragranular phase will necessarily be comprised of a second, and different sustained release polymer, such as Kollidon® SR (BASF) suitably, in the amount of 4-8% by weight of the total composition. Kollidon® SR is derived from a polyvinyl acetate-dispersion such as Kollicoat SR 30D) and is a powder consisting of polyvinyl acetate (8
15 parts w/w) and polyvinyl pyrrolidone (2 parts w/w).

The extragranular phase also includes a suitable lubricant, and optionally a second pharmaceutically acceptable active ingredient, and any other optional excipients and/or adjuvants as needed or desired. A representative example of this type of formulation is
20 shown in Example 3 herein.

Excipients

The present invention includes components that functions as a binder or binding agent. Suitably, the binding agent may comprise a first binding agent and a second binding
25 agent. Suitable binding agents for use herein include conventional binding agents used in the art such as starches, povidone, polymers and cellulose derivatives or combinations thereof. Suitably, the binding agent is povidone.

Suitably, the starch, is of vegetable origin, such as corn (or maize) starch, modified corn
30 starch, wheat starch, modified wheat starch, potato starch, or pre-gelatinized starch e.g., available commercially as Starch 1500 G or Prejel; or a combination of two or more thereof.

If the binding agent includes a cellulosic derivative, suitably it is hydroxypropyl cellulose
35 (HPC) (of low to medium viscosity) e.g., as may be available commercially under the brand name Klucel® from the Aqualon division of Hercules Inc., Dow Chemical Company e.g., Klucel GF, Klucel JF, Klucel LF and Klucel EF; microcrystalline cellulose

(MCC), carboxymethylcellulose (MC), sodium carboxymethylethyl cellulose; or a combination of two or more thereof. Combinations of a cellulosic derivative with other binding agents noted above are also envisaged within the scope of the invention.

- 5 The term “low to medium” viscosity as used herein means a viscosity in the range of from about 15 to about 1000 mPas. It is recognized in the art that the determination of the viscosity of cellulosic derivatives is based upon standard techniques and grading in the art e.g., for HPMC, viscosity may be determined at 20°C with a 2% solution using a Ubbelohde viscometer, or for HPC, viscosity may be determined at 25°C with a 2-10%
10 solution using a Brookfield LVF viscometer. Generally the total amount of cellulosic derivatives present in the granulate are in an amount ranging from about 3% to about 10% by weight of the sustained release components. It is recognized in the art that certain cellulosic derivatives, such as hypromellose, will have varying roles in a formulation, depending upon the amount used. For example hypromellose (low or medium viscosity)
15 may function as a binding agent, a coating agent, or as a matrix forming agent.

- While a binding agent is present as an intragranular component, it is recognized that a modest amount of binding agent e.g., up to about an additional 3.0%- 10.0% by weight of the intragranular binding agent content of the composition, may also be present
20 extragranularly.

- It is recognized that the present invention also requires a modified starch to be present. As modified starches can also be binding agents there will be at least two different components present in the particular phase.
25

- In one embodiment, suitably the starch is pre-gelatinized starch. Pre-gelatinized starch is a starch that has been chemically and/or mechanically processed. Typically pre-gelatinized starch contains 5% of free amylase, 15% of free amylopectin, and 80% unmodified starch. Pre-gelatinized starch may be obtained from corn (or maize), potato
30 or rice starch.

- The granulate provides an intimate admixture of a combination of ingredients and may then be mixed with one or more pharmaceutically acceptable extragranular components of the composition i.e., with any pharmaceutically acceptable ingredient e.g., a diluent,
35 flavor, sweetening agent, binder, disintegrant, glidant, lubricant, anti-adherent, anti-static agent, anti-oxidant, desiccant, or a second pharmaceutically acceptable active agent. It is

recognized that these same ingredients may be present both as an intragranular and as an extragranular ingredient.

5 As noted above there are other inactive ingredients that may optionally be employed in relatively small quantities, and which do not affect the fundamental and essential characteristics of the invention which include lubricants, flow agents, and binders that facilitate compression.

10 Suitable disintegrating agents include a non-super disintegrant, a super disintegrant or a combination of both. Suitable non-super disintegrants include conventional disintegrants such as starch (corn or maize), pre-gelatinized starch e.g., Starch 1500 G, clays (Veegum or Bentonite), microcrystalline cellulose, cellulose or powdered cellulose. It is recognized in the art, that some excipients may perform more than one role in a given pharmaceutical formulation. For example certain excipients, e.g., starches including pre-
15 gelatinized starch, and microcrystalline cellulose (hereinbefore identified as binding agents) function as both binders and disintegrants.

A “super disintegrant” represents a class of disintegrating agent which may generally be used in lower amounts in pharmaceutical preparations, as compared to conventional
20 disintegrants. Examples of super disintegrants include sodium starch glycolate, the sodium salt of carboxymethyl starch, modified cellulose and cross-linked polyvinyl pyrrolidone. Sodium starch glycolate is available commercially under the trade names Explotab® (Edward Mendell Co.), Primojel® (Generichem Corp) and Tablo® (Blanver, Brazil). An example of modified cellulose includes croscarmellose, the sodium salt of
25 carboxymethyl cellulose. Croscarmellose is available commercially under the trade names AcDiSol® (FMC Corp.), Nymcel ZSX® (Nyma, Netherlands), Primellose® (Avebe, Netherlands), Solutab® (Blanver, Brazil). An example of a cross-linked polyvinyl pyrrolidone includes crospovidone, and is commercially available under the trade names Kollidon CL® or Kollidon CL-M (BASF Corp.), and Polyplasdone XL® (ISP
30 Corp). A suitable super disintegrant includes croscarmellose sodium or sodium starch glycolate (Explotab) or a combination thereof. A super disintegrant may be used extragranularly, in an amount ranging from about 0.5% to about 5.0% by weight of the composition.

35 Suitable preservative or antimicrobial agents for use include potassium sorbate or a paraben, i.e., one or more hydroxy benzoic acid esters e.g., methyl, ethyl, propyl or butyl,

suitably singularly or as mixtures. Parabens are commercially available under the Nipa® brand name, e.g., Nipasept® sodium.

5 Suitable lubricants include magnesium, calcium or sodium stearate, stearic acid or talc that may be added in suitable amounts. In one embodiment the lubricant is magnesium stearate.

Suitable flow agents include silicon dioxide (Cab-O-Sil, Syloid™), that may be added in an amount from about 0.5% to about 1% by weight.

10

The compressed tablet may further comprise a film coat e.g., hypromellose. Suitably the film coat is a transparent film coat e.g., a dye, although an opaque film coat e.g., as obtained when using a film coat in combination with an opacifier or a pigment such as titanium dioxide or a lake may also be used. For example one commercially available
15 film coat is an Opadry coating system from Colorcon.

If the dosage form is a bilayer tablet, the immediate release layer may be compressed directly on a previously compressed sustained release layer, or alternatively, the sustained release layer may be compressed onto a previously compressed immediate release layer.

20

In addition to paracetamol, compositions of the invention may also contain other pharmaceutically active agents. The term "pharmaceutically active agent" includes, but is not limited to, drugs, nutritional agents, as described herein. This term includes bioactive agents, active agents, therapeutic agents, or drug(s) as defined herein, and follows the
25 guidelines from the European Union Guide to Good Manufacturing Practice. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the cure, mitigation, treatment, or prevention of disease or to affect the structure and function of the body. The pharmacological activity may be prophylactic, or for treatment of a disease state.

30

Drug substances include those intended for oral administration. A description of these classes of drugs and a listing of species within each class can be found in Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1989. The drug substances are commercially available and/or can be prepared by techniques
35 known in the art.

Suitable pharmaceutically active agents include but are not limited to other analgesics such as codeine, hydrocodone, oxycodone, tramadol and propoxyphene; anti-inflammatory analgesics such as NSAIDs e.g., aspirin and ibuprofen; decongestants such as pseudoephedrine and phenylephrine; antitussives such as pholcodine and
5 dextromethorphan; expectorants such as guaifenesin and bromhexine; diuretics such as pamabrom; non-sedating and sedating antihistamines such as diphenhydramine, doxylamine and mepyramine; gastrointestinal agents such as metoclopramide; triptans such as sumatriptan; muscle relaxants such as methocarbamol. Compositions may also contain a pharmaceutically acceptable adjuvant, for example caffeine. Pharmaceutically
10 active agents and adjuvants e.g., may be present intragranularly, extragranularly or both intragranularly and extragranularly.

The compositions of the present invention can be formulated by conventional methods of admixture such as granulating, blending, filling and compressing. For example, tablets
15 can be produced by a wet granulation process, where the immediate release phase and sustained release phase are separately prepared. Suitably, for either the immediate release or sustained release phase, the active drug substance and excipients are screened and mixed in a high shear mixer granulator or fluid bed dryer. The blend is granulated by the addition of a granulating solution (typically purified water, disintegration agent
20 dissolved/dispersed in purified water, or drug dissolved/dispersed in purified water or a suitable solvent) sprayed into the high shear mixer granulator or fluid bed dryer. If desired wetting agents e.g., surfactants can be added. The resulting granules (optionally pelletized) are dried usually with residual moisture of 1-5% by tray, fluid bed or microwave drying techniques. The dried granules are milled to produce a uniform
25 particle size, the granules are blended with extragranular excipients as necessary, typically a lubricant and glidant (e.g., magnesium stearate, silicon dioxide). The separately prepared immediate release and sustained release granules can then be compressed together using a rotary tablet press (such as a bilayer tablet press) if desired. If the dosage form is a single layer tablet, then the sustained release granules are admixed
30 with the immediate release extragranular components and compressed together using a rotary tablet press, etc. These resulting tablets can all be coated in a pan coater typically with a 1-5% aqueous film coat, followed by a wax polishing.

Alternatively tablets can be produced by a direct compression process. Suitably the
35 active drug substance and excipients for the immediate release and sustained release phases are separately screened and mixed in a suitable blender e.g., a cone, cube or V-blender. Other excipients are added as necessary, and further blended. The separately

prepared immediate release and sustained release phases can be combined and compressed together using a rotary tablet press as hereinbefore described. The resulting tablets can be coated in a pan coater.

- 5 Tablets can also be prepared by using both methods of wet granulation and direct compression. For example the sustained release phase can be prepared by wet granulation as described herein, while the immediate release phase can be prepared by blending the excipients for direct compression. Furthermore commercially available blends of immediate release paracetamol are also available for direct compression such as the DC90
10 paracetamol supplied by Rhodia. The two phases can then be combined and compressed together as hereinbefore described.

15 A suitable dissolution rate profile for the product of the present invention described herein is wherein at least 10-30% of the paracetamol is released from the composition at 30 minutes and wherein at least 80% of the paracetamol is released from the composition at 600 minutes as determined by a dissolution method that utilizes a USP paddle apparatus rotating at 75 rpm, employing 900ml of phosphate buffer at pH7.4.

20 Accordingly, the present invention provides a pharmaceutical composition, having an immediate release phase and a sustained release phase of paracetamol in a bilayer tablet, said composition comprising about 1000mg of paracetamol per unit dose and a pharmaceutically acceptable carrier, characterized in having an *in vitro* paracetamol dissolution profile (as determined by the USP type II apparatus, rotating paddle, with 900ml of Phosphate buffer at pH7.4, 37C set at rotating speed of 75 rpm) with the
25 following constraints:

- 10 to 30% released after 30 minutes
- 20 to 40% released after 90 minutes
- 35 to 55% released after 180 minutes
- >80% released after 600 minutes.

30

In another embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition, having an immediate release phase and a sustained release phase of paracetamol in a monolith tablet, said composition comprising about 1000mg of paracetamol per unit dose and a pharmaceutically acceptable carrier, characterized in having an *in vitro* paracetamol
35 dissolution profile (as determined by the USP type II apparatus, rotating paddle, with 900ml of Phosphate buffer at pH7.4, 37C set at rotating speed of 75 rpm) with the following constraints:

- 5 to 25% released after 30 minutes
- 15 to 35% released after 90 minutes
- 35 to 55% released after 180 minutes
- >80% released after 600 minutes.

5

In yet another embodiment, the *in vitro* dissolution profile has the following constraints:

- 5 to 25% released after 30 minutes
- 15 to 35% released after 90 minutes
- 30 to 50% released after 180 minutes
- >80% released after 600 minutes.

10

In yet a further embodiment, the *in vitro* dissolution profile has the following constraints:

- 10 to 30% released after 30 minutes;
- 20 to 40% released after 90 minutes;
- 35 to 55% released after 180 minutes; and
- >80% released after 600 minutes.

15

It was expected that an insufficient amount of paracetamol would be released from the immediate release layers of two tablets to rapidly reach 4µg/ml paracetamol in the plasma. Surprisingly, it has been discovered that this was not the case. A clinical study demonstrated that the median time to reach 4µg/ml in the plasma for the formulation of Example 1 was similar to 1000mg standard paracetamol in the fasted state.

20

The following non-limiting Examples illustrate the advantageous properties of the compositions of the present invention.

25

EXAMPLE 1

In a first example, a bilayer extended release paracetamol tablet is prepared using the following ingredients:

EXAMPLE - 1 (Bi-Layer Tablet)

No.	INGREDIENT	mg per tablet
A	Sustained Release Layer (SR Layer)	
	Intragranular components:	
1	Paracetamol fine	900.0
2	Hypromellose (HPMC) 2208 4000 cP	50.0
3	Povidone K25	20.0
4	Pregel starch fine	10.0
5	Hypromellose (HPMC) 2910 15 cP	16.0
	Extragranular components:	
6	Magnesium Stearate	3.0
B	Immediate Release Layer (IR Layer)	
7	Paracetamol (DC90)	111.2
Bi-Layer Tablet		
A	Sustained Release Layer (SR Layer)	999.0
B	Immediate Release Layer (IR Layer)	111.2
	Final Tablet weight (mg)	1110.2

- 5 The total tablet weight is about 1100mg, with about 1000mg of paracetamol per tablet. Layer 1 has a total weight of about 1000mg (approx 900.0mg paracetamol), and Layer 2 has a total weight of about 110mg (about 100 mg paracetamol). The mixtures for each of the layers are prepared and the layers are compressed on a suitable type rotary bi-layer tablet press.

10

Manufacturing Instructions for Sustained Release Layer:

1. Mix Paracetamol, HPMC 2208, PVP, HPMC 2910 and Pregel Starch in a high shear granulator.
2. Add purified water while mixing.
3. Continue mixing until suitable granulation end point is attained.
4. Dry the granulation to the target % LOD.
5. Milled dry granulation using Co-mill equipped with suitable size screen

15

6. Add lubricant, magnesium stearate, and mix.
7. Blend is now ready for compression.

Manufacturing Instructions for Immediate release Layer:

- 5 1. DC 90 paracetamol is used as an immediate release layer.

EXAMPLE 2

In another example, a single layer extended release paracetamol tablet is prepared using the following ingredients:

10

EXAMPLE - 2 (Single Layer Tablet)

No.	INGREDIENT	mg per tablet
	Intragranular Components:	
1	Paracetamol fine	900.0
2	Hypromellose (HPMC) 2208 4000 cP	50.0
3	Povidone K25	20.0
4	Pregel starch fine	10.0
5	Hypromellose (HPMC) 2910 15 cP	16.0
	Extragranular Components:	
6	Paracetamol (DC90)	111.2
7	Magnesium Stearate	3.0
	Final Tablet weight (mg)	1110.2

The total tablet weight is about 1100mg, with about 1000mg of paracetamol per tablet.

Manufacturing Instructions for Intragranular components:

- 15 1. Mix Paracetamol fine, HPMC 2208, povidone, HPMC 2910 and Pregel Starch in a high shear granulator.
2. Add purified water while mixing.
3. Continue mixing until suitable granulation end point is attained.
4. Dry the granulation to the target % LOD.
- 20 5. Milled dry granulation using Co-mill equipped with suitable size screen

Manufacturing instructions for final mix:

1. Add intragranular blend and paracetamol DC 90 to a suitable low shear blender and mix.
2. Add the lubricant, magnesium stearate, to the blender and mix.

The final mix is now ready for compression. Compress the tablets on a suitable size rotary tablet press.

EXAMPLE 3

- 5 In another example, a single layer extended release paracetamol tablet is prepared using the following ingredients:

EXAMPLE - 3 (Single Layer Tablet with 6% Kollidon SR)

No.	INGREDIENT	mg per tablet
	Intragranular Components:	
1	Paracetamol fine	1000.0
2	Hypromellose (HPMC) 2208 4000 cP	32.6
3	Povidone K25	21.7
4	Pregel starch fine	10.9
5	Hypromellose (HPMC) 2910 15 cP	17.4
	Extragranular Components:	
6	Kollidon SR	69.3
7	Magnesium Stearate	3.0
	Final Tablet weight (mg)	1154.9

10

Manufacturing Instructions for Sustained Release Granulation:

1. Mix Paracetamol, HPMC 2208, PVP, HPMC 2910 and Pregel Starch in a high shear granulator.
2. Add purified water while mixing.
- 15 3. Continue mixing until suitable granulation end point is attained.
4. Dry the granulation to the target % LOD.
5. Milled dry granulation using Co-mill equipped with suitable size screen

Manufacturing Instructions for Final Blend:

1. Add sustained release blend to a suitable low shear blender.
- 20 2. Add Kollidon-SR and mix.
3. Add lubricant, magnesium stearate and mix.

Blend is now ready for compression on a suitable size rotary tablet press.

EXAMPLE 4

In another example, a single layer sustained release acetaminophen tablet is prepared using the following ingredients:

5

EXAMPLE - 4 (Single Layer Enteric Coated Tablet)

No.	INGREDIENT	mg per tablet
	Intragranular Components:	
1	Paracetamol fine	900.0
2	Hypromellose (HPMC) 2208 4000 cP	50.0
3	Povidone K25	20.0
4	Pregel starch fine	10.0
5	Hypromellose (HPMC) 2910 15 cP	16.0
	Extragranular Components:	
6	Paracetamol (DC90)	111.2
7	Magnesium Stearate	3.0
	Enteric Coat	
8	Acryl-EZ	44.4
9	Triethyl Citrate	4.4
	Final Tablet weight (mg)	1159.0

Manufacturing Instructions for Sustained Release Granulation:

1. Mix Paracetamol, HPMC 2208, PVP, HPMC 2910 and Pregel Starch in a high shear granulator.
2. Add purified water while mixing.
3. Continue mixing until suitable granulation end point is attained.
4. Dry the granulation to the target % LOD.
5. Milled dry granulation using Co-mill equipped with suitable size screen
6. Add DC 90 (paracetamol) and mix for 5 minutes
7. Add lubricant, magnesium stearate and mix.
8. Blend is now ready for compression
9. Compressed single layer tablets on a suitable size rotary tablet press.
10. Tablets are then coated in a suitable size coating pan using Acryl-EZ as an enteric coat.

EXAMPLE 5

In this example, three different Bilayer sustained release paracetamol tablets are prepared using the following ingredients:

EXAMPLE - 5 (Bi-Layer Tablet)

No.	INGREDIENT	5A	5B	5C
A	Sustained Release Layer (SR Layer)	mg per tablet		
1	Paracetamol fine	800.0	900.0	800.0
2	Hypromellose (HPMC) 2208 4000 cP	48.0	27.0	24.0
3	Povidone K25	--	--	--
4	Pregel starch fine	--	--	--
5	Hypromellose (HPMC) 2910 15 cP	--	--	--
6	Magnesium Stearate	3.0	3.0	3.0
B	Immediate Release Layer (IR Layer)			
7	Paracetamol (DC90)	222.4	111.2	222.4
Bi-Layer Tablet				
A	Sustained Release Layer (SR Layer)	851.0	930.0	827.0
B	Immediate Release Layer (IR Layer)	222.4	111.2	222.4
	Final Tablet weight (mg)	1073.4	1041.2	1049.4

5

Manufacturing Instructions for Sustained Release Layer:

1. Mix Paracetamol and HPMC 2208, in a high shear granulator.
2. Add purified water while mixing.
3. Continue mixing until suitable granulation end point is attained.
- 10 4. Dry the granulation to the target % LOD.
5. Milled dry granulation using Co-mill equipped with suitable size screen
6. Add lubricant, magnesium stearate and mix.
7. Blend is now ready for compression

- 15 Manufacturing Instructions for Immediate release Layer:

DC 90 paracetamol, a commercially available blend (paracetamol is 90% w/w) is used in the immediate release layer, and the tablets are compressed on a suitable size bi-layer rotary tablet press.

The biorelevant dissolution profile of the formulations listed in the Example 5 above, are shown in Figure 1b. It is recognized that these formulations are outside the scope of the present invention. They are provided as a demonstration of the principles of the IVMS formulation selection and prediction process.

5

EXAMPLE 6

In this example, two different Bi-layer Sustained Release paracetamol tablets are prepared using the following ingredients:

EXAMPLE - 6

No.	INGREDIENT	6A	6B
A	Sustained Release Layer (SR Layer)	mg per tablet	
1	Paracetamol fine	800.0	900.0
2	Hypromellose (HPMC) 2208 4000 cP	32.0	36.0
3	Povidone K25	20.0	22.5
4	Pregel starch fine	10.0	11.3
5	Hypromellose (HPMC) 2910 15 cP	16.0	18
6	Magnesium Stearate	3.0	3.4
B	Immediate Release Layer (IR Layer)		
7	Paracetamol (DC90)	222.4	111.2
Bi-Layer Tablet			
A	Sustained Release Layer (SR Layer)	881.0	991.1
B	Immediate Release Layer (IR Layer)	222.4	111.2
	Final Tablet weight (mg)	1103.4	1102.3

10 Manufacturing Instructions for Sustained Release Layer:

1. Mix Paracetamol, HPMC 2208, PVP, HPMC 2910 and Pregel Starch in a high shear granulator.
2. Add purified water while mixing.
3. Continue mixing until suitable granulation end point is attained.
4. Dry the granulation to the target % LOD.
5. Milled dry granulation using Co-mill equipped with suitable size screen
6. Add lubricant, magnesium stearate and mix.
7. Blend is now ready for compression

15

20 Manufacturing Instructions for Immediate release Layer:

1. DC 90 paracetamol is used as an immediate release layer

The biorelevant dissolution profile of the formulations listed in the Example 6 above, are shown in Figure 1b.

5

EXAMPLE 7

The present invention is an extended release paracetamol tablet wherein the dissolution rate is controlled by the Hypromellose component. A current available supplier of HPMC is Shin-Etsu with the grade being identified as 90SH-4000SR having an average viscosity of 4000cps. In order to identify the critical parameters of HPMC that control dissolution and compaction behavior, four different grades of HPMCs from two suppliers were evaluated – 90SH-4000 & 90SH-4000SR (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) and K4M & K4MCR (Colorcon). All four grades had the same HPMC viscosity range, 3600-5200cps as specified in the USP. The main difference amongst the two grades within the same supplier was in the particle size with the SR and CR grade generally being the preferred ones for controlled release formulation due to their small and narrow particle size distribution. In addition, lots of K4M and K4MCR at the higher end of the viscosity specification range were also used to determine the effect of viscosity on dissolution.

20

An Ishikawa diagram was used to identify the HPMC characteristics that can potentially impact dissolution and compaction. Pre-formulation studies were done to study these properties. Tablets were made with the various HPMC grades using the formulation of EXAMPLE 2 and processes thereof. Both a FBRM profile and power curve were recorded during the granulation process. Tablets were compressed to the same target hardness and tableting parameters recorded. Dissolution studies were conducted using the method described herein in a USP Apparatus II in pH 7.4 buffer.

25

All the formulations made with the various HPMCs met the required dissolution specification. Based on the f_1/f_2 criteria, however, differences were noted among the HPMC grades depending on the Tg, viscosity and specific surface area, which were confirmed to be the critical quality attributes for HPMC. 90SH-4000 with the highest Tg and largest surface area gave a higher dissolution compared to other grades. All grades/lots of HPMC showed similar compaction and flow behavior compared to the 90SH-4000SR grade.

35

EXAMPLE 8

IVMS method:

In vivo modeling and simulation (IVMS) is a physiologically-based drug ADME, PK/PD modeling and simulation tool. IVMS provides a platform for drug absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) in virtual populations. IVMS can effectively guide and assemble the development of new target formulations and optimum line extensions of drug products including OTC medicines.

In the present sustained release formulations, as the bio-dissolution method was developed and formulations were tested, the dissolution data was linked to the IVMS work and processed according to the IVMS model. IVMS methods and principles were published in 2002-2008. With use of these methods and principles it was unexpectedly discovered that with the bi-layered formulation of Example 1 and the single layer formulation of Example 2, that a 4µg/ml paracetamol plasma level could be reached and sustained for the necessary therapeutic duration.

Table 1
Predicted (IVMS) vs. Observed Therapeutic Effective Time (TET) Values

	Single Dose	Clinical Study
Formulation Candidates (Recommended Rank before Study Start)	Predicted Time ≥ 4µg/ml	Observed Time ≥ 4µg/ml (M ± SD)
Example 1	8.8	8.1 (6.1 ~10.1)
Example 2	8.7	7.3 (6.3 ~ 9.0)
Example 3	8.2	7.5 (5.0 ~ 10.0)
Example 4	N/A	7.1 (3.5 ~10.6)

Pharmacokinetic (PK) Variables:

The PK characteristics of Example Formulations 1 to 4 herein were assessed by a single dose clinical study in semi-fed state. Surprisingly, it was found that the formulation of Example 1 gave plasma concentrations above 4µg/ml for the longest period of time (8.1 hours). This was similar to the time-period of two doses of a standard paracetamol formulation (8.3 hours). Example 1 Formulation maintained plasma paracetamol concentrations higher than 3µg/ml up to the 11th hour post-dose. The Example 1 Formulation also had the highest mean value of AUC_(0-12 hours) (75.2 µg*h/ml). The T_{max}

- value for the Example 1 Formulation (4.5 hours) was among the highest of the formulations. This is surprising as it was expected that a bi-layer tablet containing 100 mg APAP in the immediate layer portion would have a lower $T_{\max}$ than the single layer formulation of Example 3 which contained no immediate release paracetamol ($T_{\max}$ = 4.0 hours). The formulation of Example 1 also demonstrated the highest $T \geq 5\mu\text{g/ml}$ among the 4 formulations as shown below. The $T \geq 3\mu\text{g/ml}$ for the formulation of Example 1 (10.3 hours) was similar to the other 3 candidates.

Table 3

- 10 **Summary statistics for time of plasma paracetamol concentration equal or greater than 5, 4, 3 and 2 $\mu\text{g/mL}$**

Time - T (hours)	Statistics	Example 1 1 g x 2 at 0 hr	Example 2 1 g x 2 at 0 hr	Example 3 1 g x 2 at 0 hr	Example 4 1 g x 2 at 0 hr	Conventional IR Tablet (0.5g x 2 at 0 and 6 hrs)
$T \geq 5\mu\text{g/mL}$	Mean (hours)	6.3	5.5	5.4	5.2	6.6
	Min (hours)	4.0	3.0	2.0	1.0	4.5
	Max (hours)	10.0	9.0	11.0	10.0	11.0
	CV (%)	31	32	43	50	26
$T \geq 4\mu\text{g/mL}$	Mean (hours)	8.1	7.3	7.5	7.1	8.3
	Min (hours)	5.0	5.0	3.0	3.0	5.5
	Max (hours)	12.0	10.5	14.0	17.5	12.0
	CV (%)	25	23	34	50	22
$T \geq 3\mu\text{g/mL}$	Mean (hours)	10.3	10.3	10.6	10.1	10.1
	Min (hours)	7.0	7.0	6.0	5.5	7.0
	Max (hours)	14.0	16.0	17.0	17.5	13.0
	CV (%)	20	25	26	40	18

PK Data from Steady State Clinical Study

The formulation of Example 1 was evaluated to determine bioequivalence at steady state (final 24 hours of dosing) between 2000mg paracetamol of Example 1 given twice a day, 1330mg dose of an 8-hour extended release paracetamol formulation, Panadol® Extend given 3 times a day and 1000mg of a conventional immediate release paracetamol formulation, Panadol®, given 4 times a day for 3 days. At steady state, 2000mg of Example 1 Formulation (2000mg paracetamol twice a day) was bioequivalent to both an 8-hour extended release paracetamol formulation, Panadol® Extend (1330mg paracetamol 3 times a day) and a conventional immediate release paracetamol formulation, Panadol® (1000mg paracetamol 4 times a day) with regards to paracetamol C_{max} , AUC_{0-1} and AUC_{0-inf} . Over a 24 hr period at steady state the mean time period where the plasma paracetamol was greater than or equal to 4µg/ml for Example 1 was significantly longer (1.5 hours) than the conventional immediate release formulation, Panadol® dosed four times a day. This is clinically relevant as well as statistically significant ($P=0.0046$).

PK Data from Pivotal PK Studies (Fasted & Fed) Vs Conventional Immediate Release Formulation

The PK characteristics of the bi-layer formulation of Example 1 were assessed in a single dose study in order to determine absorption and food effect characteristics of the formulation in a fed and fasted state. The formulation of example 1 was given as a single 2000mg paracetamol dose (1000mg x 2 tablets). The conventional immediate release formulation Pandaol ® was given as a single 1000mg dose (500mg x 2 tablets). 2000mg of the Example 1 Formulation was well absorbed in both fasted and fed states with more than 90% relative bioavailability as compared to a conventional immediate release formulation, Panadol®. Time at or above the therapeutic level ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) from 2000mg of Example 1 formulation was approximately double that of one dose (1000mg) of standard Panadol®. Surprisingly food had a significant effect on the peak exposure of paracetamol by increasing the C_{max} of 2000mg Example 1 formulation and decreasing the C_{max} of Panadol®. Food caused a significant decrease in overall extent of paracetamol absorption (AUC_{0-inf}) for Panadol® but had less impact for the Example 1 Formulation.

Pharmacodynamics

There is no well established PK-PD link for paracetamol. Conventional thinking suggests that in order for paracetamol to be effective, paracetamol must be present in the blood plasma at a concentration of at least 3µg/ml-4µg/ml. It is believed that time above at

least 3µg/ml, and more importantly time above 4µg/ml, may be clinically significant. Time above 5µg may also be clinically significant.

Thus, one aspect of the present invention is the time that paracetamol must be present in the blood at a concentration of at least 3µg/ml, such as for about a 10 hour window.

- 5 Another aspect of the present invention is the time that paracetamol must be present in the blood at a concentration of at least 4µg/ml, such as for about an 8 hour window. Another aspect of the present invention is the time that paracetamol must be present in the blood at a concentration of at least 5µg/ml, such as for about a 6 hour window, when dosed at 2000mg paracetamol twice daily, and as compared to the conventional immediate release
10 formulation when taken as a 1000mg dose four times per day.

- Another aspect of the invention is the plasma C_{max} value obtained by the formulations of the present invention. Even though the formulations of the present invention were given at a higher dose of paracetamol (2000mg) than other conventional formulations, the C_{max}
15 in the fasted state is lower than a conventional immediate release formulation dosed at half that amount (1000mg). As a result of a lower C_{max} , additional adverse effects would not be expected to be observed with the formulations of the present invention as compared to a conventional immediate release formulation.

- 20 The minimum time that a formulation should be at or above the desired plasma levels is also an aspect of this invention. As shown in Table 3 above, one aspect of the invention is a mean plasma concentration of at least 5µg/ml which should be maintained for at least about 6 hours; or a mean plasma concentration of at least 4ug/ml which should be maintained for at least about 8.0 hours; or mean plasma concentration of at least about
25 3ug/ml for at least about 10 hours. The mean plasma concentration should be maintained for these time periods longer than a standard immediate release formulation.

- In another embodiment of the invention, the extent of absorption of the paracetamol should be equivalent to a conventional immediate release paracetamol. It is also desired
30 that the therapeutically active drug plasma concentration of paracetamol should be attained rapidly by the immediate release phase of the paracetamol.

- Another aspect of the invention is the slope of the decline in plasma level of APAP. In a repeat dose clinical study, the elimination rate constant (K_{el}) for the formulation of the
35 present invention was 25% lower than that for the conventional immediate release formulation. This is related to a slower controlled release rate of paracetamol from the tablets of the formulation, such as those exemplified by Example 1, as compared to a

conventional immediate release formulation. The elimination rate constants of Example 1 tablets and the tablets of an 8-hr extended release formulation, Panadol® Extend, were also found to be comparable (0.26 hr^{-1} and 0.27 hr^{-1} , respectively).

- 5 A biorelevant dissolution process was developed to reflect in vivo drug release or absorption. Dissolution of various commercially available sustained release products was assessed in different dissolution media, at different pH and different rotations per minute. The data was correlated with known in vivo data for the same formulation. The best correlation was obtained with a USP Apparatus II in 900 ml of 40mM phosphate buffer,
10 at pH 7.4 and at 75 RPM. This fluid was used for all the tested formulations.

- Using a biorelevant dissolution model such as that described herein, Figures 1a & 1b demonstrate the dissolution characteristics of the example formulations and commercially available immediate release paracetamol formulation, Panadol®, and an 8 hour extended
15 release formulation, Panadol® Extend.

Figure 5 demonstrates the Therapeutic Effect Time (TET) of the various example formulations.

- 20 The above description is considered that of the preferred embodiments only. Modifications of the invention will occur to those skilled in the art and to those who make or use the invention. Therefore, it is understood that the embodiments shown in the drawings and described above are merely for illustrative purposes and not intended to limit the scope of the invention, which is defined by the following claims as interpreted
25 according to the principles of patent law, including the doctrine of equivalents.

References

1. J.T. DiPiro, R.L. Talbert, G.C. Yee, et al., *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 7e.
- 5 2. C. Dollery. *Therapeutic drugs*, vol 1; 2nd ed. Churchill Livingston Publications: 1999. p A19-21.
3. M Hossain, J.W. Ayres, Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the design of controlled-release beads with acetaminophen as model drug. *J Pharm Sci* 1992; 81: 444–448.
- 10 4. D.J. Liu, et al., Simulating/predicting in vivo absorption profile. AAPS Workshop on Computer Simulation and Its Role in Drug Development Research. 2002
5. D.J. Liu, Profiling Drug Absorption and Metabolism by In Situ Gastrointestinal Perfusion Studies to Predict in vivo Performance of Oral Drugs. American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting, 2008
- 15 6. D.J. Liu, G. Davies, et al., New IVMS approach to develop novel oral drug formulation, American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting, 2010
7. J.C. Nielsen, P. Bjerring, L. Arendt-Nielsen. A comparison of the hypoalgesic effect of paracetamol in slow-release and plain tablets on laser-induced pain. *Br J Clin*
- 20 *Pharmacol* 1991;31: 267–270.
8. D.J. Liu, Apply In Vivo Modeling and Simulation to Identify the Minimum Therapeutic/Effective Doses (MTD/MED) of Paracetamol for Pain Relief. 8th World Congress World Institute of Pain Management Annual Meeting, 2012

What is Claimed Is:

1. A sustained release formulation for oral administration comprising about 2000mg paracetamol present in a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, providing a therapeutic plasma level of paracetamol in a human upon administration, which plasma level is at or above at least 4µg/ml for a mean duration of about 8 hours, for a single dose pharmacokinetic characteristic in both a fasted and fed state.
2. The sustained release formulation according to claim 1 wherein the plasma level is at least 3ug/ml for a mean duration of about 10 hours.
3. The sustained release formulation according to claims 1 or 2 wherein the plasma level is at or above at least 5ug/ml for a mean duration of about 6 hours.
4. The sustained release formulation according to claim 1 wherein the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) for a single dose of 2000mg sustained release paracetamol is about double that for a single dose of 1000 mg immediate release paracetamol.
5. The sustained release formulation according to claim 4 wherein the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) for a single dose of 2000mg sustained release paracetamol is about 8.0-8.6 hrs and the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) for a single dose of an immediate release 1000mg dose of paracetamol is about 4.0-4.2 hrs.
6. The sustained release formulation according to claim 1 wherein the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) for a single dose of 2000mg sustained release paracetamol is 36 to 46% greater than that for a single dose of an extended release 1330 mg dose of paracetamol, formulated for administration three times daily.
7. The sustained release formulation according to claim 6 wherein the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) for a single dose of 2000mg sustained release paracetamol is about 8.0-8.6 hrs and the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level

($\geq 4\mu\text{g/ml}$) for a single dose of an extended release 1330 mg dose of paracetamol is about 5.9-6.2 hrs.

8. The sustained release formulation according to claims 1 or 2 wherein the formulation provides a median time to maximum plasma concentration of paracetamol (T_{max}) from about 3 hours to about 6.5 hours after administration of a single dose of 2000mg sustained release paracetamol.
9. The sustained release formulation according any of the preceding claims which provide a width (time duration) at or above 50% of the height of a mean plasma concentration/time curve of the paracetamol from about 7 hrs to about 9 hrs after administration of a single dose of 2000mg sustained release paracetamol.
10. The sustained release formulation according to any of the preceding claims which provides a maximum mean plasma concentration (C_{max}) of the paracetamol which is more than about 3 to about 4 times the minimum mean plasma level concentration (C_{min}) of paracetamol at about 12 hours after administration of a single dose of 2000mg sustained release paracetamol.
11. The sustained release formulation according to claim 1 which provides a mean plasma concentration (C_{max}) of paracetamol from about $6.3\mu\text{g/ml}$ to about $17.1\mu\text{g/ml}$, based on administration of a single dose of 2000mg sustained release paracetamol.
12. The sustained release formulation according to claim 11 which provides a mean plasma concentration (C_{max}) of paracetamol from about $8.9\mu\text{g/ml}$ to about $12.5\mu\text{g/ml}$, based upon administration of a single 2000 mg dose of paracetamol.
13. The sustained release formulation according to claim 11 which provides a mean plasma concentration (C_{max}) of paracetamol from about $8\mu\text{g/ml}$ to about $13\mu\text{g/ml}$, based on administration of a single 2000mg dose of paracetamol.
14. The sustained release formulation according to any one of claims 1 to 3 which provides a mean AUC₍₀₋₂₄₎ or mean AUC_(0-∞) of at least 80% to about 125% of the mean AUC₍₀₋₂₄₎ or mean AUC_(0-∞) provided by administration of 1000 mg of an immediate release reference standard 4 times daily, wherein the daily dose of the reference standard is substantially equal to a twice daily dose of the sustained release paracetamol formulation.

15. The sustained release formulation according to claim 14 which provides a mean $AUC_{(0-24)}$ or mean $AUC_{(0-\infty)}$ of at least about 95 % to about 105% of the mean $AUC_{(0-24)}$ or mean $AUC_{(0-\infty)}$ wherein the 4 times daily dose of the reference standard is substantially equal to a twice daily dose of sustained release paracetamol.
16. The sustained release formulation according to any one of claims 1 to 3 which provides a mean $AUC_{(0-6)}$ of at least 95% to about 105% of the mean $AUC_{(0-6)}$ provided by administration of a 1000 mg dose of an immediate release reference standard.
17. The sustained release formulation according to any one of claims 1 to 3 which provides a mean $AUC_{(0-6)}$ of at least 85% to about 115% of the mean $AUC_{(0-6)}$ provided by administration of a 1000 mg dose of an immediate release reference standard.
18. The sustained release formulation according to any of the preceding claims wherein the K_{el} is about 0.09 to about 0.17 hr^{-1} in fed state.
19. The sustained release formulation according to claim 18 wherein the K_{el} is about 0.13 hr^{-1} in a fed state.
20. The sustained release formulation according to any of the preceding claims wherein the K_{el} is about 0.05 to about 0.13 hr^{-1} in fasted state.
21. The sustained release formulation according to claim 20 wherein the K_{el} is about 0.09 hr^{-1} in a fasted state.
22. The sustained release formulation according to any of the preceding claims wherein the formulation has a single dose pharmacokinetic characteristics in the fasted and fed state of:
 - a) a mean $AUC_{(0-\infty)}$ is about 77 $\mu g \cdot h/ml$ to about 133 $\mu g \cdot h/ml$ (or more); and
 - b) a K_{el} is about 0.5 to about 0.13 hr^{-1} in fasted state or a K_{el} of about 0.09 to about 0.17 hr^{-1} in fed state; and
 - c) the amount of paracetamol 2000mg is administered as compared to a single 1000mg dose of immediate release paracetamol, formulated for administration

every 4-6 hours, or compared to a single 1330 mg dose of an extended release formulation of paracetamol, formulated for administration every 8 hours.

23. The sustained release formulation according to any of the preceding claims which provides a mean AUC_(0-∞) from about 95 µg*h/ml to about 115 µg*h/ml in the fasted state based upon administration of a 2000mg dose of paracetamol.
24. The sustained release formulation according to claim 23 which provides a geometric mean AUC (0-∞) from about 100 µg*h/ml to 110 µg*h/ml in the fasted state based upon administration of a 2000mg dose of paracetamol.
25. The sustained release formulation according to any of the preceding claims wherein the sustained release formulation is a bilayer tablet having a sustained release phase in the one layer and an immediate release phase in the other layer.
26. The sustained release formulation according to claim 25 in which the sustained release phase comprises a matrix forming polymer of hydroxypropylmethyl cellulose to provide sustained release of paracetamol.
27. The sustained release formulation according to claim 26 in which the hydroxypropylmethyl cellulose comprises a high viscosity hypromellose and a low viscosity hypromellose.
28. The sustained release formulation according to claim 27 in which the high viscosity hydroxypropylmethylcellulose has a viscosity of about 3500 to about 6000 centipoise.
29. The sustained release formulation according to claim 25 to 28 in which the high viscosity hypromellose is present in an amount from about 3% to about 7% by weight of the sustained release phase.
30. The sustained release formulation according to claim 27 to 29 in which the high viscosity hypromellose is present in an amount from about 4% to about 6% by weight of the sustained release phase.

31. The sustained release formulation according to claims 27 in which the low viscosity hypromellose is present in an amount from about 0.5% to about 3% by weight of the sustained release phase.
32. The sustained release formulation according to claim 31 in which the low viscosity hypromellose is present in an amount from about 1% to about 2% by weight of the sustained release phase.
33. The sustained release formulation according to any of claims 25 to 32 wherein the sustained release phase comprises a modified starch present in an amount of about 0.5% to about 3% w/w.
34. The sustained release formulation according to claim 33 wherein the modified starch is a pre-gelatinized starch.
35. The sustained release formulation according to claim 26 or claim 27 in which the hydroxypropylmethyl cellulose comprises a high viscosity hypromellose and a low viscosity hypromellose present in an amount of about 3% to about 10% by weight of the total amount of sustained release components.
36. The sustained release formulation according to any of claims 25 to 35 in which ratio of paracetamol in the sustained release phase to the immediate release phase is about 80:20.
37. The sustained release formulation according to claim 36 in which ratio of paracetamol in the sustained release phase to the immediate release phase is about 90:10.
38. The sustained release formulation according to any of claims 1 to 25 wherein the sustained release formulation is a monolith tablet having a sustained release phase and an immediate release phase in one layer.

39. The sustained release formulation according to claim 38 in which the sustained release phase comprises a matrix forming polymer of hydroxypropylmethyl cellulose to provide sustained release of paracetamol.
40. The sustained release formulation according to claim 39 in which the hydroxypropylmethyl cellulose comprises a high viscosity hypromellose and a low viscosity hypromellose.
41. The sustained release formulation according to claim 40 in which the high viscosity hydroxypropylmethylcellulose has a viscosity of about 3500 to about 6000 centipoise.
42. The sustained release formulation according to claim 40 or 41 in which the high viscosity hypromellose is present in an amount from about 0.5% to about 4% by weight of the sustained release formulation weight.
43. The sustained release formulation according to claim 40 in which the ratio of high-viscosity hypromellose to low viscosity hypromellose is present in about a 2:1 ratio.
44. The sustained release formulation according to any of claims 40 to 43 in which the low viscosity hypromellose is present in an amount from about 0.5 to about 3% by weight of the sustained release formulation weight.
45. The sustained release formulation according to any of the preceding claims wherein the formulation is administered to said human as two tablets, optionally twice daily.
46. The sustained release formulation according to claim 45 wherein the plasma level of paracetamol is at or above at least 4µg/ml for a mean duration of time of about 16 hours (during 24 hours at steady state).
47. The sustained release formulation according to any of the preceding claims which has the following *in vitro* bio-dissolution profile of the dissolution release

ranges at various time points (as determined by USP Type II apparatus, rotating paddle, with 900 ml of Phosphate buffer at pH 7.4, 37 °C set at rotating speed of 75rpm) of:

- 2 to 15% released at 15 minutes;
- 4 to 22% released at 30 minutes;
- 10 to 40% released at 60 minutes;
- 22 to 62% released at 180 minutes
- 50 to 88% released at 360 minutes;
- >90% released after 720 minutes.

48. The sustained release formulation according to any of claims 1 to 38 which has an *in vitro* dissolution profile of the dissolution release ranges at various time points (as determined by USP Type II apparatus, rotating paddle, with 900 ml of Phosphate buffer at pH 7.4, 37 °C set at rotating speed of 75rpm) of:

- 10 to 30% released after 30 minutes;
- 20 to 40% released after 90 minutes;
- 35 to 55% released after 180 minutes; and
- >80% released after 600 minutes.

49. The sustained release formulation according to any of claims 1-25 or 39-45 which has an *in vitro* dissolution profile of (as determined by USP Type II apparatus, rotating paddle, with 900 ml of Phosphate buffer at pH 7.4, 37 C set at rotating speed of 75rpm):

- 5 to 25 % released after 30 minutes;
- 15 to 35 % released after 90 minutes;
- 35 to 55 % released after 180 minutes; and
- >80% released after 600 minutes.

50. The sustained release formulation according to any of the preceding claims which is bioequivalent to a second formulation with respect to AUC indicating that the extent of absorption was the same as for a conventional immediate release paracetamol, or the sustained release formulation is well absorbed in both the fasted and fed states with more than 90% relative bioavailability as compared to a conventional immediate release formulation and an 8 hour extended release formulation, on a dose adjusted basis.

51. The sustained release formulation according to any of the preceding claims which provides a maximum mean plasma concentration (C_{max}) of the paracetamol which is about 5 to about 6 times the minimum mean plasma level concentration (C_{min}) of paracetamol at about 12 hours after administration of a 2000 mg dose at steady state.
52. The sustained release formulation according to claim 1 which provides a mean plasma concentration (C_{max}) of the paracetamol from about 9 μ g/ml to about 17 μ g /ml, based on administration of a repeat dose (steady state) of 2000mg sustained release paracetamol.
53. A sustained release formulation of paracetamol having a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol with the following pharmacokinetic characteristics in human upon a repeat dose (steady state) for oral administration in the fasted and fed states:
- a) a plasma level of paracetamol which has a minimum duration time above the mean of at least 4 μ g/ml for about 16 hours (during 24 hours at steady state);
 - b) wherein the mean AUC_(0- ∞) is about 173 μ g*h/ml at steady state of the present invention formulation (when administered twice daily); and
 - c) wherein the 90% confidence intervals for the ratios of the present invention formulation versus 8 hours sustained release formulation, and the present invention formulation versus the conventional immediate release formulation for all three PK parameters (AUC_{0-t}, AUC_{0- ∞} , and C_{max}) all lie within the bioequivalence boundaries (0.8, 1.25); and
 - d) the amount of acetaminophen administered is 2000mg twice a day for three days, as compared to an 1000mg of immediate release paracetamol four times a day for three days and 1330 mg of 8 hours paracetamol three times a day for three days.
54. The sustained release formulation of claim 53 wherein the plasma level of paracetamol is at or above at least 4 μ g/ml for a mean duration of about 17 hours (during 24 hours at steady state).
55. The sustained release formulation of claim 53 wherein the K_{el} is about 0.26 hr⁻¹.
56. The sustained release formulation of claim 53 wherein the fluctuation index FI is about 1.4.

57. A sustained release formulation of paracetamol administered in two tablets each tablet having a sustained release phase and an immediate release phase of paracetamol with the following characteristics in a human upon oral administration of one single dose:
- a) a plasma level of paracetamol which has a minimum duration time above the mean of at least 5 µg/ml for about 6 hours after a single dose;
 - b) a plasma level of paracetamol which has a minimum duration time above the mean of at least 4 µg/ml for about 8 hours after a single dose;
 - c) a plasma level of paracetamol which has a minimum duration time above the mean of at least 3 µg/ml for about 10 hours after a single dose;
 - d) wherein the mean AUC_(0-∞) is about 85 µg*h/ml to about 120 µg*h/ml;
 - e) wherein the mean AUC₍₀₋₂₄₎ is about 64 µg*h/ml to about 124 µg*h/ml;
 - f) wherein the mean AUC₍₀₋₆₎ is about 38 µg*h/ml to about 40 µg*h/ml; and
 - g) wherein the 90% confidence intervals for the ratios of the extend release formulation/conventional immediate release formulation and the extend release formulation/8 hours extend formulation for all three pharmacokinetic parameters AUC(0-∞), AUC(0-t), and C_{max} all lie within the bioequivalence boundaries [0.80, 1.25]; and
 - h) the amount of paracetamol administered is 2000mg, as compared to an equivalent amount of immediate release paracetamol.
58. The sustained release formulation according to claim 57 wherein the K_{el} is about 0.5 hr⁻¹ to about 0.13 h⁻¹
59. The sustained release formulation according to claim 57 wherein the T_{max} is about 3 hours to about 6.5 hours.
60. The sustained release formulation according to claim 53 wherein the AUC_(0-∞) is about 173 µg *h/ml.
61. A method of treating of analgesia or pain in a human in need thereof, which comprises administering to said human a sustained release formulation according to any of the preceding claims.

62. A method of treating of analgesia or pain in a human in need thereof, which comprises administering to said human a sustained release formulation comprising about 2000mg paracetamol present in a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, providing a therapeutic plasma level of paracetamol in a human upon administration, which plasma level is at or above at least 3µg/ml for a mean duration of about 10 hours, and a plasma level of at or above at least 4µg/ml for a mean duration of about 8 hours, for a single dose pharmacokinetic characteristic in both a fasted and fed state.
63. A method of treating of analgesia or pain in a human in need thereof, which comprises administering to said human a sustained release formulation comprising about 2000mg paracetamol present in a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, wherein said dosage form has the following *in vitro* bio-dissolution profile of the dissolution release ranges at various time points (as determined by USP Type II apparatus, rotating paddle, with 900 ml of Phosphate buffer at pH 7.4, 37 °C set at rotating speed of 75rpm) of:
- 2 to 15% released at 15 minutes;
 - 4 to 22% released at 30 minutes;
 - 10 to 40% released at 60 minutes;
 - 22 to 62% released at 180 minutes
 - 50 to 88% released at 360 minutes;
 - >90% released after 720 minutes, and
- wherein said formulation provides a therapeutically effective plasma concentration over a 12 hours period to treat analgesia or pain.
64. The method according to claim 63 wherein the wherein the sustained release formulation is a bilayer tablet having a sustained release phase in one layer and an immediate release phase in the other layer.
65. The method according to claim 64 in which the sustained release phase comprises a matrix forming polymer of hydroxypropylmethyl cellulose to provide sustained release of paracetamol.
66. The method according to claim 65 in which the hydroxypropylmethyl cellulose comprises a high viscosity hypromellose and a low viscosity hypromellose.

67. The method according to claim 66 in which the high viscosity hydroxypropylmethylcellulose has a viscosity of about 3500 to about 6000 centipoise.
68. The method according to any of claims 66 to 67 in which the high viscosity hypromellose is present in an amount from about 3% to about 7% by weight of the sustained release phase.
69. The method according to claim 68 in which the high viscosity hypromellose is present in an amount from about 4% to about 6% by weight of the sustained release phase.
70. The method according to claim 66 in which the low viscosity hypromellose is present in an amount from about 0.5% to about 3% by weight of the sustained release phase.
71. The method according to claim 70 in which the low viscosity hypromellose is present in an amount from about 1% to about 2% by weight of the sustained release phase.
72. The method according to any of claims 64 to 71 wherein the sustained release phase comprises a modified starch present in an amount of about 0.5% to about 3% w/w.
73. The method according to claim 72 wherein the modified starch is a pre-gelatinized starch.
74. The method according to claim 66 in which the hydroxypropylmethyl cellulose comprises a high viscosity hypromellose and a low viscosity hypromellose present in an amount of about 3% to about 10% by weight of the total amount of sustained release components.
75. The method according to any of claims 62 to 74 in which ratio of paracetamol in the sustained release phase to the immediate release phase is about 80:20.
76. The method according to claim 75 in which ratio of paracetamol in the sustained release phase to the immediate release phase is about 90:10.

77. The method according to any of claims 62 wherein the sustained release formulation is a monolith tablet having a sustained release phase and an immediate release phase in one layer.
78. The method according to claim 77 in which the sustained release phase comprises a matrix forming polymer of hydroxypropylmethyl cellulose to provide sustained release of paracetamol.
79. The method according to claim 78 in which the hydroxypropylmethyl cellulose comprises a high viscosity hypromellose and a low viscosity hypromellose.
80. The method according to claim 79 in which the high viscosity hydroxypropylmethylcellulose has a viscosity of about 3500 to about 6000 centipoise.
81. The method according to claim 79 or 80 in which the high viscosity hypromellose is present in an amount from about 0.5% to about 4% by weight of the sustained release formulation weight.
82. The method according to claim 79 in which the ratio of high-viscosity hypromellose to low viscosity hypromellose is present in about a 2:1 ratio.
83. The method according to any of claims 79 in which the low viscosity hypromellose is present in an amount from about 0.5% to about 3% by weight of the sustained release formulation weight.
84. The method according to any of to any of claims 62 to 83 wherein the formulation is administered to said human as two tablets, optionally twice daily.
85. A sustained release formulation containing 1000mg paracetamol present in a sustained release phase and an immediate release phase in which the ratio of the paracetamol in the sustained release phase to the immediate release phase is about 80-90% to 10-20% and wherein the sustained release phase comprises a matrix forming polymer of at least one hydroxypropylmethyl cellulose and a starch, and which when ingested by a human reduces maximum attained plasma-paracetamol concentration (C_{max}) by at least about 4.5% at steady state

(relative to rapid-release paracetamol formulations), and increases time to reach maximum paracetamol-plasma concentration (T_{max}) by at least about 140% at steady state (relative to rapid-release paracetamol formulations), while having an insignificant effect on area under the plasma-paracetamol concentration time curve $AUC_{(0-24)}$; mean $AUC_{(0-24)}$ of about 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ for sustained release paracetamol at steady state (2000mg dosed every 12 hours) versus a mean $AUC_{(0-24)}$ of about 168 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ for 1000mg immediate release at steady state (dosed every 6 hours) and wherein the formulation is repeatedly administered (steady state).

Figure 1a

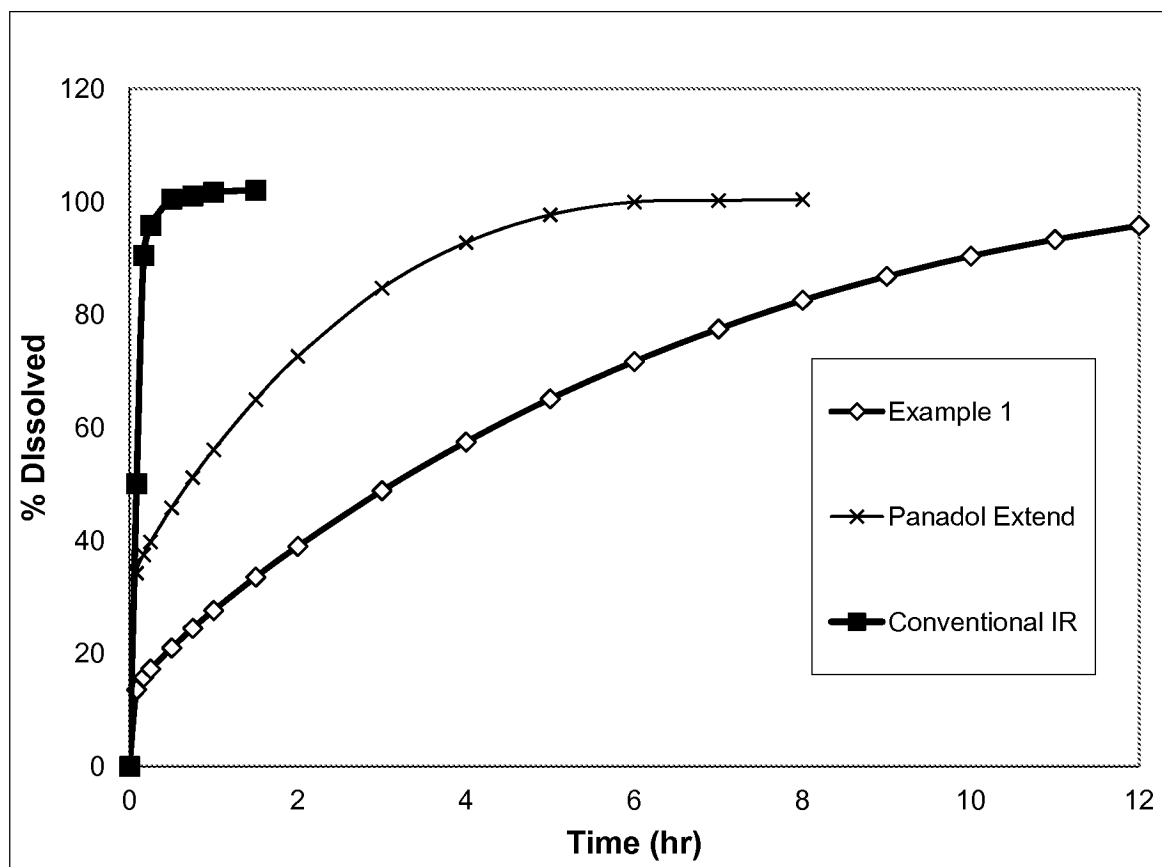


Figure 1b

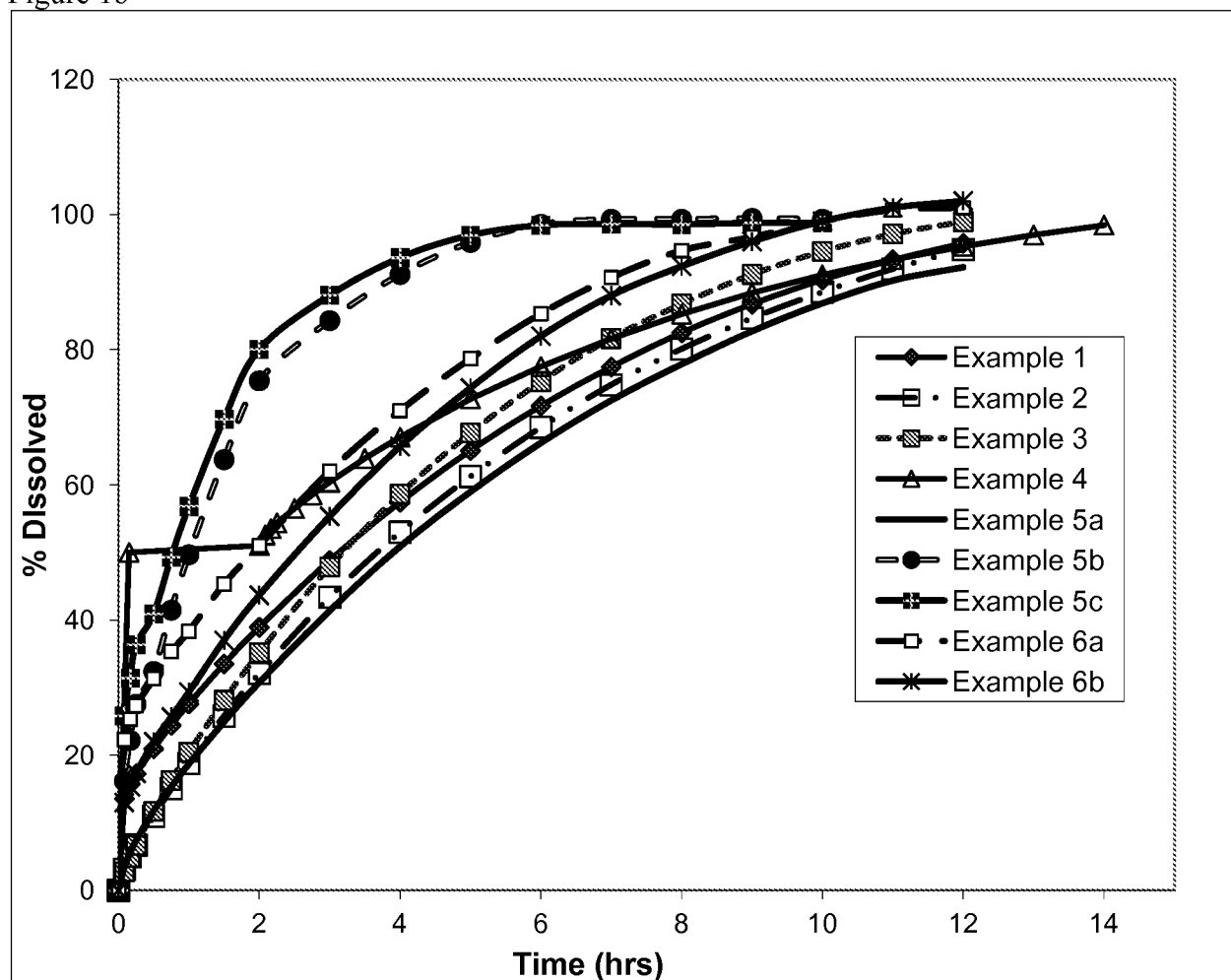


Figure 2a

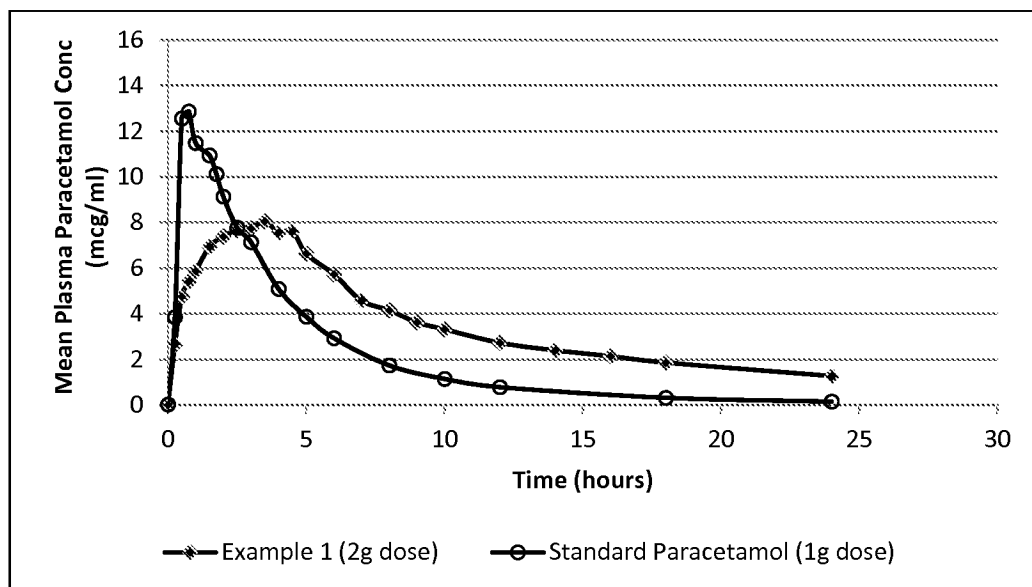


Figure 2b

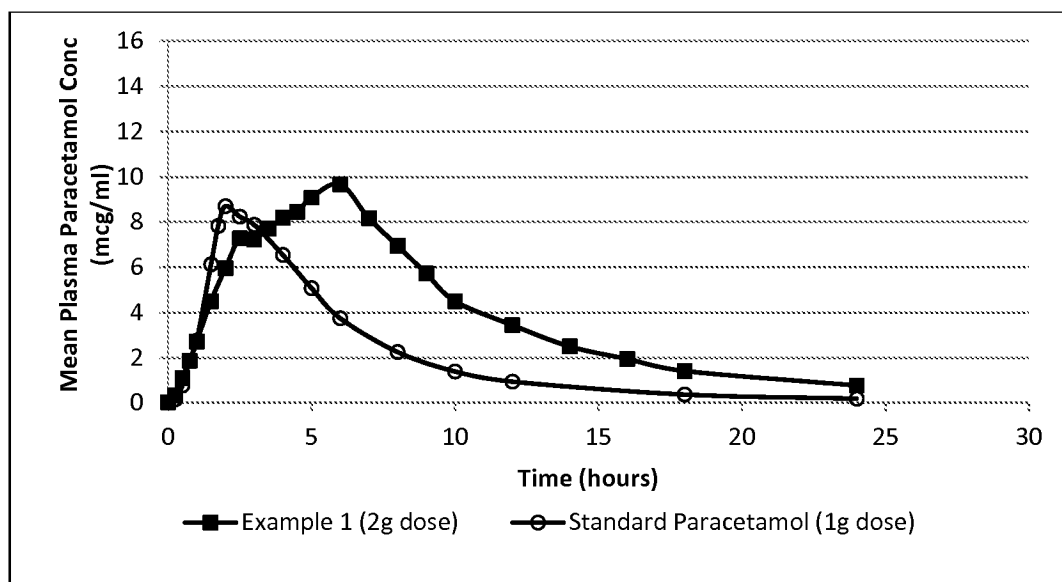


Figure 3a

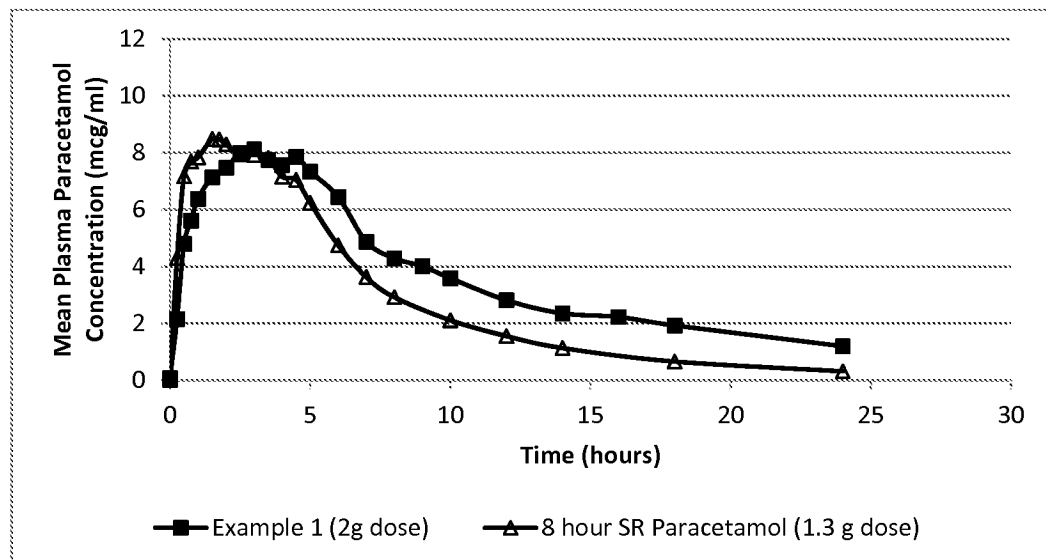


Figure 3b

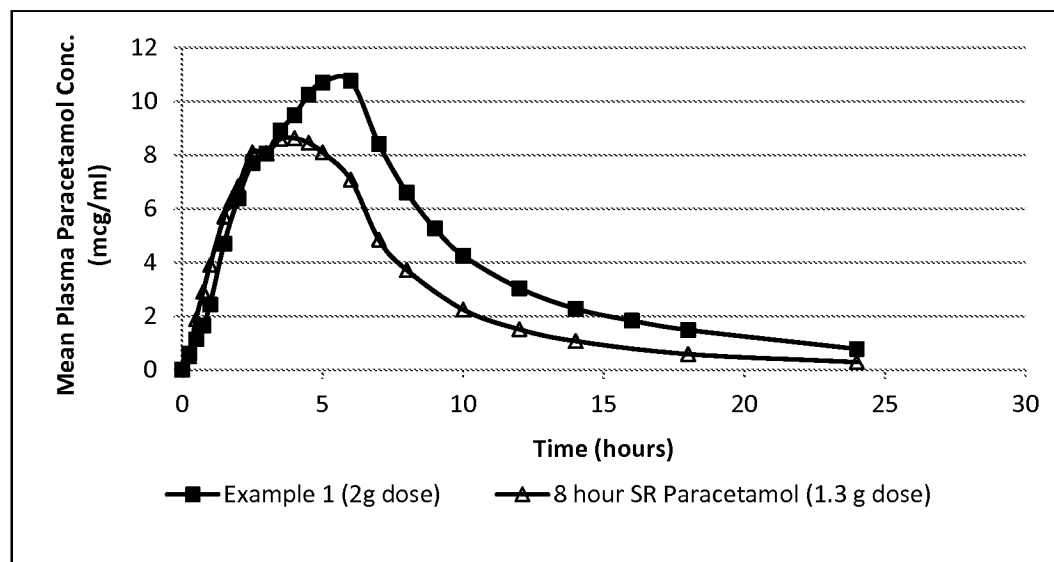


Figure 4

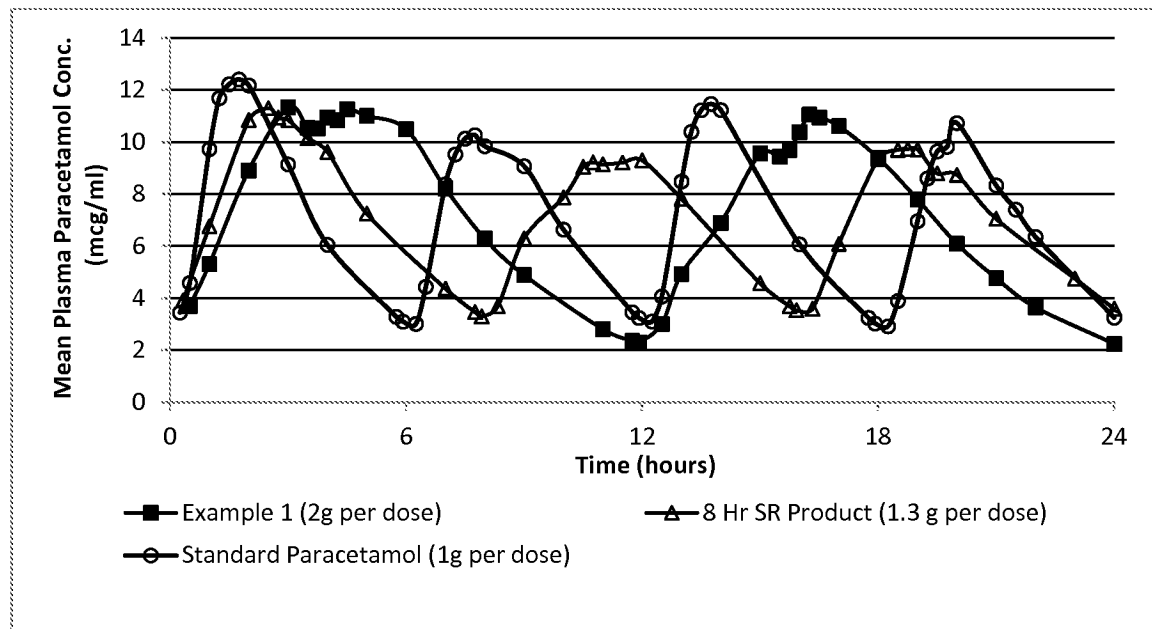


Figure 5

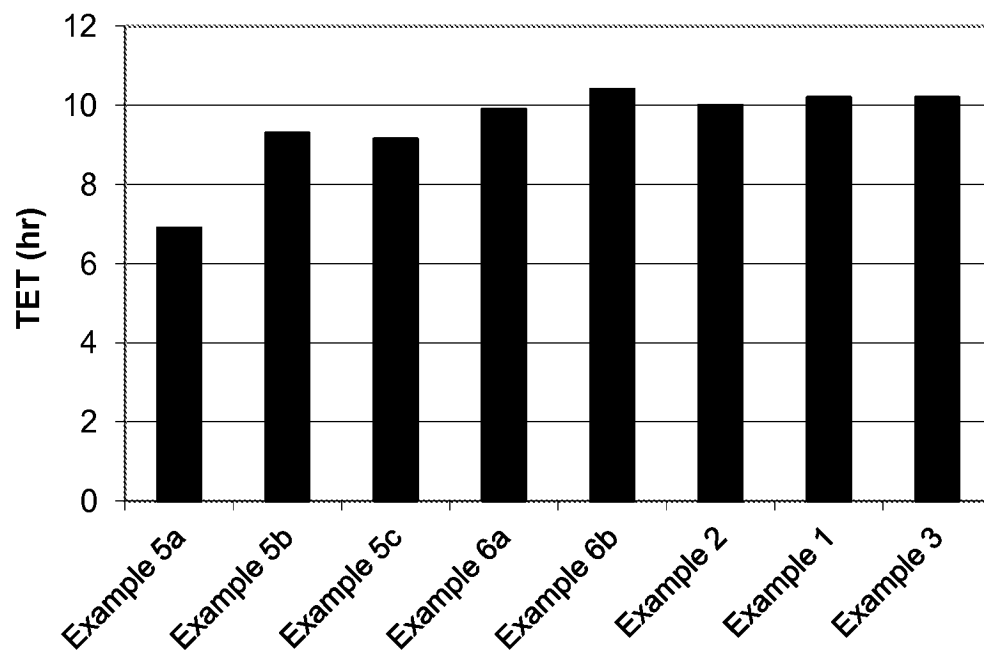
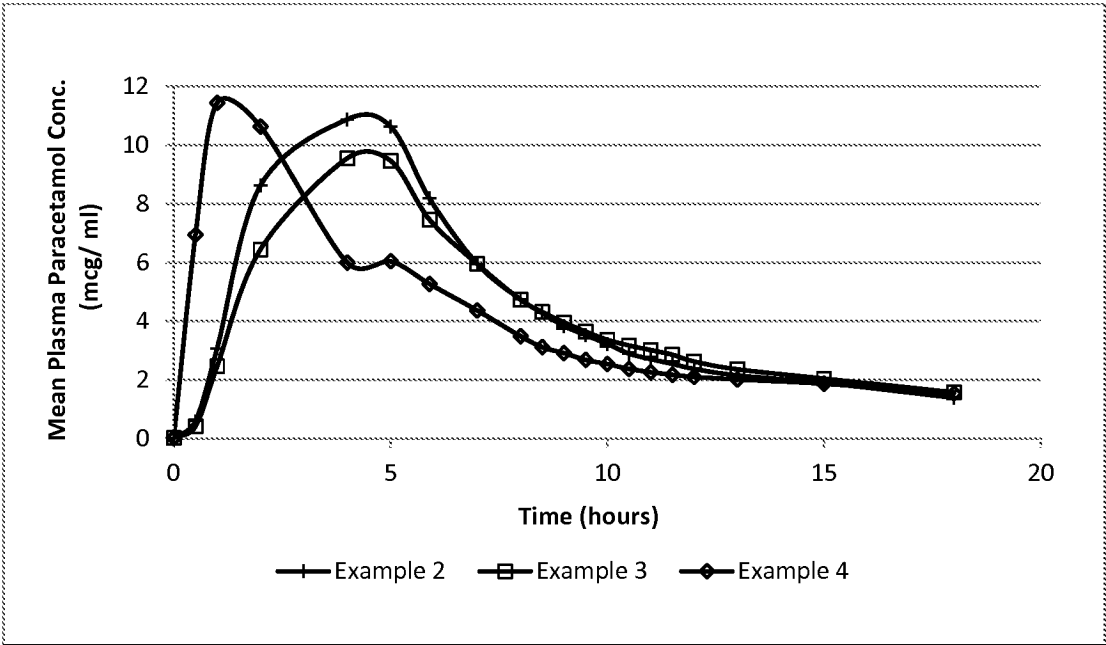


Figure 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/36528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 9/22, A61K 31/167 (2012.01)

USPC - 424/468; 514/620

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)
USPC-424/468; 514/620Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC-424/468; 514/620Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWest (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB,DWPI,TDBD), FreePatentsOnline (US Pat, PgPub, EPO, JPO, WIPO, NPL), GoogleScholar (PL, NPL); search terms: paracetamol acetaminophen sustained immediate release hydroxypropylmethyl cellulose centipoises hypromellose AUC Cmax tmax

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/0202716 A1 (Chan et al.) 14 October 2004 (14.10.2004) para [0057] - [0077]	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
Y	WO 2011/026125 A2 (Hou et al.) 03 March 2011 (03.03.2011) para [0153], [0182]	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
Y	US 2003/0064108 A1 (Lukas et al.) 03 April 2003 (03.04.2003) Table 2	55, 58
Y	US 6,599,529 B1 (Skinhoj et al.) 29 July 2003 (29.07.2003) col 8, ln 28-32, col 17, ln 51-59, col 2	63-71, 74
A	US 5,055,306 A (Barry et al.) 08 October 1991 (08.10.1991) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	US 5,849,240 A (Miller et al.) 15 December 1998 (15.12.1998) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	US 2005/0175706 A1 (Ogorka et al.) 11 August 2005 (11.08.2005) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	US 2004/0170681 A1 (Grattan) 2 September 2004 (02.09.2004) Abstract	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85

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

* 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2012 (18.07.2012)

Date of mailing of the international search report

02 OCT 2012

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/36528

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/0127484 A1 (Speirs et al.) 15 June 2006 (15.06.2006) Abstract	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	WO 2008/131056 A2 (Qiu et al.) 30 October 2008 (30.10.2008) abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	US 2008/0200549 A1 (Atkinson) 21 August 2008 (21.08.2008) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	WO/1997/039747 A1 (Lukas et al.) 30 October 1997 (30.10.1997) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/36528

Box No. 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:

2. ☒ Claims Nos.: 9, 10, 18-51, 61, 72, 73, 75, 76, 84
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:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

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 No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FORMULACIONES DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE PARACETAMOL

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención presente está dirigida a composiciones farmacéuticas de liberación sostenida de dos veces al día de paracetamol que tienen una fase de liberación inmediata y una fase de liberación sostenida de paracetamol y que tienen propiedades farmacocinéticas únicas y ventajosas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 La invención presente se relaciona a composiciones farmacéuticas que contienen N-acetil-p-aminofenol, conocido por los nombre genéricos de paracetamol, acetaminofen y APAP (en lo siguiente llamado
15 paracetamol). En particular, la invención se relaciona a una formulación de paracetamol de liberación sostenida que tiene un perfil farmacocinético ventajoso.

 El paracetamol es un agente analgésico y antipirético utilizado extensamente en las medicinas de prescripción y sin receta, a menudo en
20 combinación con otros compuestos biológicamente activos, tales como varios derivados opiáceos.

 La vida media de eliminación del paracetamol se reporta estando en el intervalo de 1.9-2.5 horas. Su absorción después de las dosis orales de

tabletas convencionales de liberación inmediata se caracteriza por una absorción pasiva con una alta biodisponibilidad (80%) y una concentración máxima en plasma que ocurre rápidamente ($t_{\max}$ 30-90 min). Estas características determinan un régimen convencional de dosis de 1000 mg de paracetamol a ser administrado cada 4 a 6 horas. Aunque este régimen es aceptable para el tratamiento a corto plazo de dolor agudo, llega a ser inconveniente para el tratamiento a largo plazo de dolor sub-crónico o crónico. La prevalencia de la osteoartritis (OA) y trastornos musculoesqueléticos se asocia extensamente con el envejecimiento. Los datos globales están disponibles que demuestran que mientras 25% de todas las ocasiones de dolor son dolor de cabeza, el dolor de articulación representa 14% de todas las ocasiones de dolor. Este porcentaje probablemente aumentará proporcionalmente con la edad y cambia dramáticamente en personas mayores de 60 para ser 55% de todas las ocasiones de dolor.

En el dolor de articulación, generalmente una condición crónica, el cumplimiento de la medicación es un componente esencial para lograr la eficacia óptima. Los problemas con el cumplimiento son especialmente importantes para pacientes de edad avanzada que pueden tener un intervalo de co-morbididades que requiere tratamiento farmacológico. Las formulaciones de paracetamol de liberación sostenida pueden mejorar la calidad de vida de un paciente reduciendo el número de dosis a ser tomadas, y proporcionando niveles más constantes del fármaco en la sangre como es determinado por las concentraciones de fármaco en plasma o suero.

El paracetamol es recomendado como tratamiento de primera línea porque alivia efectivamente el dolor moderado a suave de OA, mientras se evitan los riesgos asociados al fármaco no esteroideo antiinflamatorio (NSAID, por sus siglas en ingles), tales como complicaciones
5 gastrointestinales (GI), cardiovasculares y renales y tiene pocas interacciones de fármaco. Aún a dosis de OTC, los NSAID tales como ibuprofeno y aspirina tienen el potencial para producir efectos adversos GI significativos cuando se usa regularmente. Los pacientes de edad avanzada están también en un riesgo más grande de acontecimientos GI graves.

10 Un producto del paracetamol diseñado para dosificación de tres veces diariamente (tid) contendrá suficiente paracetamol para dar cerca al máximo de dosis diaria cuando dos tabletas son tomadas tres veces al día, es decir, aproximadamente 600 mg a 667 mg por tableta. Tal producto es vendido como Panadol® Extend alrededor del mundo y es descrito en la
15 E.U.A. 7,943,170. El producto descrito en la E.U.A. 7,943,170 es una tableta de bi-capa de liberación sostenida que contiene 665 mg de paracetamol. Estas tabletas contienen 70% de paracetamol en una capa de liberación sostenida y 30% en una capa de liberación inmediata. La capa de liberación sostenida en estas tabletas es proporcionada por una matriz que comprende
20 una de hidroxipropilmetilcelulosa y polivinil-pirrolidona.

El producto descrito en EP-A-305051 (McNeil, Inc.) es una tableta de bi-capa de liberación sostenida que contiene ya sea 650 o 667 mg de paracetamol. Estas tabletas contienen cantidades iguales de paracetamol

en una capa de liberación inmediata y una capa de liberación sostenida. La capa de liberación sostenida en estas tabletas es proporcionada por una matriz que comprende una mezcla de hidroxietilcelulosa y polivinil-pirrolidona. McNeil, Inc. comercializa tal tableta de bicapa como Tylenol® Extended Relief
5 en E.U.A..

El producto descrito en E.U.A. 5,773,031, Shah et al. es una mezcla de partículas de acetaminofen de liberación sostenida, revestidas, y partículas de acetaminofen de liberación rápida, sin revestir, prensadas en conjunto en una tableta. La capa es permeable al agua, pero no soluble ni
10 dependiente de pH, por ejemplo, un revestimiento insoluble en agua, independiente del pH. La patente no describe un perfil de la velocidad de liberación para el paracetamol.

Hay muchas publicaciones adicionales en formulaciones de paracetamol de liberación sostenida; sin embargo ninguna parece haber
15 resuelto el problema de la dosis dos veces al día del agente activo. Mientras la dosis de tres veces al día tiene ventajas significativas durante cada 4 horas o cada 6 horas, las dosis de dos veces al día se prefieren no solo para el cumplimiento del paciente, sino para poder mantener una eficacia terapéutica por periodos de tiempo más largos para el control analgésico. Se ha
20 encontrado muy difícil alcanzar los perfiles farmacocinéticos convenientes a la dosis de dos veces al día. Muchos años de experimentación han fallado en lograr los niveles deseados de concentración durante los períodos de tiempo necesarios.

Así, todavía existe una necesidad en la técnica para una formulación para administración dos veces al día, por ejemplo, un régimen de dosificación de 12 horas de paracetamol, que pueda lograr y mantener una eficacia terapéutica hasta por 12 horas, convenientemente en estado estacionario.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1a muestra los perfiles de disolución biorrelevantes para el producto del Ejemplo 1, una formulación de paracetamol de liberación inmediata, y una formulación de liberación prolongada por 8 horas, Panadol Extend®.

La figura 1b muestra los perfiles de disolución biorrelevantes para los Ejemplos 2 a 6B.

La figura 2a muestra perfiles farmacocinéticos de dosis única en el estado en ayuno para una dosis de 2000 mg del producto del Ejemplo 1, y una dosis de 1000 mg de una formulación de paracetamol convencional de liberación inmediata.

La figura 2b muestra perfiles farmacocinéticos de dosis única en el estado alimentado para una dosis de 2000 mg del producto del Ejemplo 1, y una dosis de 1000 mg de una formulación de paracetamol convencional de liberación inmediata.

La figura 3a muestra perfiles farmacocinéticos de dosis única en

el estado en ayuno para una dosis de 2000 mg del producto del Ejemplo 1 y para una dosis de 1330 mg de una formulación de liberación prolongada de 8 horas, Panadol Extend®.

La figura 3b muestra perfiles farmacocinéticos de dosis única en el estado alimentado para una dosis de 2000 mg del producto del Ejemplo 1, y para una dosis de 1330 mg de una formulación de liberación prolongada de 8 horas, Panadol Extend®.

La Figura 4 muestra perfiles farmacocinéticos de dosis múltiples (Estado Estacionario) durante un período de 24 horas para una dosis de 2000 mg del Ejemplo 1 dado cada 12 horas, y para una dosis de 1000 mg de una formulación de paracetamol convencional de liberación inmediata dada cada 6 horas, y para una dosis de 1330 mg de una formulación de liberación prolongada de 8 horas, Panadol Extend® dada cada 8 horas (*basado en la absorción baja en el colon más allá de 6 horas).

La Figura 5 muestra los tiempos efectivos, terapéuticos pronosticados para el Ejemplos 1 a 6 con base en el IVMS (por sus siglas en inglés). El TET es el tiempo de cuando la medicina comienza a trabajar y se vuelve efectiva, hasta el tiempo en que el efecto de la medicina se va.

La Figura 6 muestra un perfil farmacocinético de dosis única en un estado medido alimentado para el producto del Ejemplo 2, Ejemplo 3 y Ejemplo 4.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención presente está dirigida a una unidad de dosis de formulación de liberación sostenida para la administración oral que comprende

5 aproximadamente 2000 mg de paracetamol presente en una formulación de liberación sostenida que comprende una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol, proporcionando un nivel terapéutico en plasma de paracetamol en un humano con la administración, nivel en plasma que está en o arriba de por lo menos

10 3µg/ml por una duración media de aproximadamente 10 horas, para una farmacocinética de dosis única característica tanto en el estado en ayuno como en el alimentado.

En otra modalidad, la invención está dirigida a una unidad de dosis de formulación de liberación sostenida para la administración oral que

15 comprende aproximadamente 2000 mg de paracetamol presente en una formulación de liberación sostenida que comprende una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol, proporcionando un nivel terapéutico en plasma de paracetamol en un humano con la administración, nivel en plasma que está en o arriba de por lo menos

20 4µg/ml para una duración media de aproximadamente 8 horas, para una farmacocinética de dosis única característica tanto en el estado en ayuno como en el alimentado.

En incluso otra modalidad, la invención está dirigida a una

unidad de dosis de formulación de liberación sostenida para la administración oral que comprende aproximadamente 2000 mg de paracetamol presente en una formulación de liberación sostenida que comprende una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol que proporciona un nivel terapéutico en plasma de paracetamol en un humano con la administración, nivel en plasma que está en o arriba de por lo menos 5ug/ml por una duración media de aproximadamente 6 horas, para una farmacocinética de dosis única característica tanto en el estado en ayuno como en el alimentado.

10 En otra modalidad de la invención una formulación de liberación sostenida de la invención presente es bioequivalente a una segunda formulación con respecto a la AUC lo que indica que el grado de absorción fue igual que para un paracetamol convencional de liberación inmediata, o la formulación de liberación sostenida es absorbida bien tanto en el estado de
15 ayuno como en el alimentado con más de 90% de biodisponibilidad relativa en comparación con una formulación convencional de liberación inmediata y una formulación de liberación prolongada de 8 horas, en una base de dosis ajustada.

 En otra modalidad, la invención está dirigida a un método para
20 tratar analgesia o dolor en un humano necesitado del mismo, que comprende administrar a dicho humano una unidad de dosis de una formulación de liberación sostenida de paracetamol según las modalidades descritas en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Como es utilizado en la presente, el término "PK
5 (farmacocinética)" se refiere al estudio de la absorción, de la distribución, del metabolismo, y de la excreción de fármacos.

Como es utilizado en la presente, el término "PD
(farmacodinámica)" se refiere a la relación entre las concentraciones de fármaco y la respuesta farmacológica.

10 Como es utilizado en la presente, el término "estado estacionario" significa que la curva de concentración en plasma sanguíneo para un fármaco dado no fluctúa substancialmente después de dosis repetidas respecto a la dosis de la formulación.

Como es utilizado en la presente, el término "forma de dosis" se
15 refiere a por lo menos una forma de unidad de dosis de la invención presente, es decir una tableta o cápsula que contiene 1000 mg cada uno de paracetamol (por ejemplo, cada dosis única de paracetamol puede estar contenida en 2 formas de unidad de dosis de la formulación de liberación sostenida en la presente para una administración de dos veces al día, para un
20 total de toma diaria de 4000mg).

Como es utilizado en la presente, los términos "dosis única", "unidad de dosificación" o "unidad de dosis", utilizados intercambiabilmente, significa que el paciente humano ha recibido una dosis única de la formulación

de fármaco y que la concentración en plasma del fármaco no ha logrado un estado estacionario. Para la invención presente, una dosis única, unidad de dosificación o unidad de dosis consisten en dos formas de unidad de dosis (es decir, que puede incluir, pero no está limitado a, tabletas, cápsulas y similares), cada forma de unidad de dosis contiene aproximadamente 1000 mg de paracetamol de liberación sostenida para un total de aproximadamente 2000 mg por dosis única, unidad de dosificación o unidad de dosis.

Como es utilizado en la presente, el término "múltiples dosis" significa que el paciente humano ha recibido por lo menos dos dosis de la formulación de fármaco de acuerdo con el intervalo de dosificación para esa formulación (por ejemplo, en una base de dos veces al día). Los pacientes que han recibido múltiples dosis de la formulación de liberación sostenida de la invención pueden o no pueden haber alcanzado niveles en plasma del fármaco de estado estacionario, como el término múltiples dosis es definido en la presente.

Como es utilizado en la presente, el término "media", al preceder un valor farmacocinético representa el valor de la media aritmética del valor farmacocinético tomado de una población de pacientes a menos que de otro modo sea especificado (por ejemplo, media geométrica).

Como es utilizado en la presente, el término " C_{max} " se refiere a la concentración máxima en plasma.

Como es utilizado en la presente, el término " C_{min} " se refiere a la concentración mínima en plasma alcanzada después de que el fármaco ha

sido dosificado y antes de la administración de una segunda dosis.

Como es utilizado en la presente, el término " T_{max} " se refiere al tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma.

Como es utilizado en la presente el término " K_{el} " (hora) se refiere
5 a la constante de la velocidad de eliminación. Es la pendiente terminal (utilizando una gráfica de $\ln C$ contra tiempo) de la curva de concentración en suero/tiempo después de que se terminan las fases de absorción y distribución. La vida media y la constante de la velocidad de eliminación están relacionadas entre sí por la ecuación siguiente: $T_{1/2} = 0.693/K_{el}$.

10 Como es utilizado en la presente el término T_{lag} se refiere a la demora de tiempo antes de comenzar la absorción del fármaco. Esto puede deberse a factores fisiológicos como el tiempo de vaciado del estómago y movilidad intestinal.

Como es utilizado en la presente " $T_{1/2}$ " (hora) se refiere a la vida
15 media o tiempo medio de eliminación. Es el tiempo requerido para que disminuyan las concentraciones en suero a la mitad después de terminar la absorción y distribución. Vea DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al: Farmacoterapia: A Pathophysiologic Approach, 7e.

Como es utilizado en la presente, el término "biodisponibilidad"
20 significa la velocidad y el grado al que la sustancia activa de fármaco es absorbida de una forma de dosis farmacéutica y llega a ser disponible en el sitio de acción.

Como es utilizado en la presente, el término "bioequivalencia"

(BE) es la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y el grado al que el ingrediente activo llega a ser disponible en el sitio de acción del fármaco cuando se administra a la misma dosis molar bajo condiciones semejantes en un estudio apropiadamente diseñado. En el contexto de un genérico que contiene el mismo ingrediente activo en la misma cantidad, es considerado siendo bioequivalente a una marca/referencia y/o producto de fármaco listado si la velocidad y el grado de absorción no muestran una diferencia significativa del fármaco listado, o el grado de absorción no muestra una diferencia significativa y ninguna diferencia en la velocidad es intencional o no médicamente significativa.

Como es utilizado en la presente, el término " fármaco genérico significa un producto de fármaco que es comparable a una marca/producto de fármaco listado de referencia en la forma de dosis, la fuerza, la ruta de la administración, características de calidad y desempeño y uso destinado.

La invención presente está dirigida a una formulación de liberación sostenida de paracetamol que proporciona eficacia durante un período de por lo menos 10 horas o más, o alternativamente por lo menos 12 horas, y por lo tanto puede ser dosificado opcionalmente dos veces al día. La invención presente también está dirigida a una administración opcional de dos veces al día de una unidad de dosis de formulación de liberación sostenida de paracetamol que tiene menor C_{max} en el estado en ayuno, y tiene una velocidad menor de absorción en comparación con una formulación convencional de liberación inmediata de paracetamol (de una dosis diaria

semejante). La invención presente también está dirigida a una administración opcional de dos veces al día de una formulación de liberación sostenida de paracetamol que proporciona una duración equivalente de tiempo de concentración de paracetamol en plasma en o arriba del nivel terapéutico, es decir, más que o igual a 3 – 5µg/ml. Convenientemente, la duración de la acción está durante un período de por lo menos 10 horas, preferiblemente más largo, por ejemplo, hasta 11 o 12 horas. La invención presente también está dirigida a una administración opcional de dos veces al día de una unidad de dosis de formulación de liberación sostenida de paracetamol que proporciona un menor índice de fluctuación que una formulación convencional de liberación inmediata de una cantidad semejante de paracetamol administrada durante el transcurso del día.

En una modalidad la invención presente es una administración opcional de dos veces al día de una unidad de dosis formulación de liberación sostenida de paracetamol que es absorbida bien tanto en un estado alimentado como en ayuno. La formulación proporciona más de 90% de biodisponibilidad relativa, en comparación con una formulación convencional de liberación inmediata y en comparación con una formulación de liberación prolongada de 8 horas en una base de dosis ajustada.

En una modalidad la invención presente es una unidad de dosis administrada opcionalmente dos veces al día de una formulación de liberación sostenida de paracetamol que proporciona ciertos parámetros farmacocinéticos, tales como una menor K_{el} (velocidad de eliminación) y

mayor tiempo medio de eliminación ($T_{1/2}$) que son significativamente diferentes cuando se compara a una formulación convencional de liberación inmediata y cuando se compara con una formulación de liberación prolongada de 8 horas en un estudio de dosis única.

5 En una modalidad la invención presente es una unidad de dosis administrada opcionalmente dos veces al día de formulación de liberación sostenida de paracetamol que proporciona un tiempo mediano para alcanzar una concentración de paracetamol en plasma de hasta $4\mu\text{g/ml}$ que es semejante a una formulación convencional de liberación inmediata. La
10 cantidad de paracetamol en la capa de liberación inmediata de la invención presente disponible al sujeto en un estudio clínico fue sólo $1/5^{\circ}$ la dosis (200 mg) disponible en la formulación convencional (por ejemplo, 1000 mg (2x 500 mg de dosis de tableta)).

 En una modalidad la invención presente es una unidad de dosis
15 administrada opcionalmente dos veces al día de 2000 mg de paracetamol en una formulación de liberación sostenida de paracetamol que entrega 1000 mg de paracetamol por tableta en una administración de dos (2) tabletas en donde cada tableta es una forma condensada de dosis de tableta fácil de tragar que pesa sólo aproximadamente 1110 mg proporcionando así
20 cumplimiento mejorado del paciente.

 En una modalidad la invención presente es una dosis opcionalmente dos veces al día administrada de formulación de liberación sostenida de paracetamol que proporciona un perfil de disolución

biorrelevante que es apreciablemente más largo, por ejemplo, 12 horas en comparación con 5 horas para un producto de liberación prolongada de 8 horas, es decir, Panadol Extend®, o 30 minutos para una forma de dosis convencional de liberación inmediata de paracetamol.

5 En una modalidad la invención presente es una unidad dosis administrada opcionalmente dos veces al día de formulación de liberación sostenida de paracetamol que proporciona el perfil siguiente de disolución biorrelevante, vea la Figura 1A.

 En una modalidad la presente formulación de liberación
10 sostenida inventiva ha sido encontrada siendo bioequivalente en el estado alimentado y en ayuno a una formulación convencional de liberación inmediata de 4 veces al día y a una formulación de liberación prolongada de 8 horas de 3 veces al día Panadol Extend ®. Véase la figura 4.

 Debe ser reconocido en la presente que todas las dosis de la
15 formulación de liberación sostenida administrada en la presente comprenden una unidad de dosis de 2000 mg de paracetamol, como sea administrada. Las formulaciones de liberación sostenida de paracetamol como son ejemplificadas en la presente están comprendidas de dos tabletas ya sea una tableta de monolito o bicapa o tricapa, etc., cada tableta contiene 1000 mg de
20 paracetamol.

 Se reconoce que el cumplimiento con un régimen de dosificación de dos veces al día oral es mejor que con un régimen de dosificación de cuatro veces al día de un producto de liberación inmediata de paracetamol.

Dos revisiones sistemáticas, como es descrito en lo siguiente, apoyan esta aseveración mostrando buena evidencia de que el número de puntos de tiempo de dosificación afectan apreciablemente el cumplimiento.

Greenberg R., *Clinical Therapeutics*, 6(5):592-9 en 1984, incluyó
5 estudios que usaron conteo de pastillas, entrevistas y mediciones de sustancias de fármaco en los fluidos corporales para aseverar el cumplimiento. Los resultados demuestran bastante claramente que el cumplimiento se relaciona al horario de dosificación. Importante, mientras la diferencia entre cumplimiento con una regímenes de una o dos veces al día
10 no varían mucho, reduciendo el régimen de cuatro- a dos veces al día mejora el cumplimiento por casi 30%.

Desde el informe de Greenberg, los métodos de medición de cumplimiento han mejorado. Una segunda revisión publicada por Claxton et al. *Clin. Ther.*, 23(8):1296-310) in 2001, incluyó estudios que usaron vigilancia
15 electrónica. Los monitores electrónicos utilizan microprocesadores para registrar el tiempo preciso en que una dosis es quitada de la unidad de vigilancia. Pueden registrar tanto el número de acontecimientos, especialmente si las dosis se pierden, y si las dosis son tomadas en el tiempo correcto.

20 Los resultados obtenidos en esta revisión demuestran una clara concordancia entre los métodos más nuevos y los más viejos de medición cumplimiento y ambos dan evidencia clara de que reduciendo el horario de dosificación de cuatro- a dos veces al día la aumenta el índice de

cumplimiento.

Una desventaja potencial con respecto a una formulación que contiene más que la dosis estándar de paracetamol (500 mg) es la sobredosis accidental o intencional. En tales circunstancias más paracetamol será ingerido de una formulación de liberación sostenida comparada a una formulación convencional de liberación inmediata por algún número dado de unidad de dosis como tabletas. La ingestión grande de paracetamol podría tener consecuencias graves para un paciente en sobredosis, especialmente si una cantidad grande de la dosis es absorbida antes que pueda iniciar la terapia de rescate. Por lo tanto sería preferible si la unidad de dosis (como una tableta o cápsula) fuera diseñada para limitar la cantidad de paracetamol liberado y por lo tanto absorbida en las pocas primeras horas que siguen la dosificación. Una formulación de liberación sostenida ventajosa debería, por lo tanto, demostrar una menor C_{max} que una formulación convencional de liberación inmediata lo que sería indicativo de una menor exposición inicial.

Una consecuencia posible, sin embargo, de formular un producto de paracetamol administrado oralmente diseñado para tener una menor C_{max} y una velocidad de absorción más lenta es que el grado de absorción también puede disminuir. Se cree que la invención presente ha superado el problema potencial de la disminución en la absorción.

Una ventaja adicional de un producto diseñado para tener una menor C_{max} y una velocidad de absorción más lenta cuando el grado de absorción ha terminado esencialmente (como se demuestra por una AUC

corregida de dosis equivalente comparada a tabletas de liberación inmediata) es que debe tener la ventaja de mantener niveles terapéuticos de paracetamol en plasma por periodos largos después de la dosis y proporcionar así analgesia por mayor tiempo que una tableta o cápsula convencional de liberación inmediata. Además a consecuencia de la C_{max} reducida en el estado en ayuno, el producto de la invención presente muestra que niveles sistémicos del paracetamol permanecen a niveles más constantes, beneficiando así al paciente. El índice de fluctuación de la invención presente ha mostrado ser menor que una formulación convencional de liberación inmediata.

10 Mientras una formulación debe tener una menor C_{max} comparada a una formulación convencional de liberación inmediata, es aún deseable tener una rápida activación de la acción. La invención presente demostró que los niveles iniciales de paracetamol en plasma fueron alcanzados rápidamente (preferiblemente dentro de 30 minutos) y fueron mantenidos a niveles terapéuticos por un espacio de tiempo lo suficientemente largo para que la liberación y absorción del paracetamol de la fase de liberación sostenida comenzara a surtir efecto y mantuviera los niveles terapéuticos por hasta 12 horas.

20 Como es utilizado en la presente un nivel terapéutico constituye un nivel de paracetamol en el plasma del paciente de por lo menos aproximadamente 3ug/ml. En otra modalidad de la invención un nivel terapéutico de paracetamol constituye por lo menos aproximadamente 4ug/ml. En otra modalidad más de la invención un nivel terapéutico de paracetamol

constituye por lo menos aproximadamente 5ug/ml.

En una modalidad, las formulaciones de liberación sostenida proporcionan un nivel terapéutico en plasma de paracetamol de por lo menos 3ug/ml por aproximadamente 10 horas. En otra modalidad de la invención la
5 formulación de liberación sostenida proporciona un nivel terapéutico en plasma de paracetamol de por lo menos 4ug/ml por aproximadamente 8 horas. En incluso otra modalidad, la formulación de liberación sostenida proporciona un nivel terapéutico en plasma de paracetamol de por lo menos 5ug/ml por aproximadamente 6 horas.

10 En una modalidad, la formulación de liberación sostenida proporciona la duración de tiempo de concentración de paracetamol en plasma en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) para una dosis única de 2000 mg de paracetamol de liberación sostenida que es aproximadamente el doble que para una dosis única de 1000 mg de paracetamol de liberación
15 inmediata. Convenientemente, la duración de tiempo de concentración de paracetamol en plasma en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) para una dosis única de 2000 mg de paracetamol de liberación sostenida es aproximadamente 8.0-8.6 hrs y la duración de tiempo de concentración de paracetamol en plasma en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) para una
20 dosis única de una dosis de 1000 mg de paracetamol de liberación inmediata es aproximadamente 4.0-4.2 hrs.

En una modalidad, la formulación de liberación sostenida proporciona una duración de tiempo de concentración de paracetamol en

plasma en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) para una dosis única de 2000 mg de paracetamol de liberación sostenida que es 36 a 46% mayor que que para una dosis única de 1330 mg de una dosis de liberación prolongada de paracetamol, formulada para administración tres veces al día.

- 5 Convenientemente, la duración de tiempo de la concentración de paracetamol en plasma en o arriba de nivel terapéutico ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) para una dosis única de 2000 mg de paracetamol de liberación sostenida es aproximadamente 8.0-8.6 hrs y la duración de tiempo de concentración de paracetamol en plasma en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) para una dosis única de 1330 mg de
- 10 paracetamol de liberación prolongada es aproximadamente 5.9-6.2 hrs.

En una modalidad, la formulación de liberación sostenida proporciona un tiempo mediano para la máxima concentración en plasma (T_{max}) del paracetamol de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 6.5 horas después de la administración de una dosis única de 2000mg de

15 paracetamol de liberación sostenida.

En una modalidad, la formulación de liberación sostenida proporciona una amplitud (la duración de tiempo) en o arriba de 50% de la altura de una curva de concentración media en plasma/tiempo del paracetamol de aproximadamente 7 hrs a aproximadamente 9 hrs después de

20 la administración de una dosis única de 2000 mg de paracetamol de liberación sostenida.

En una modalidad, la formulación de liberación sostenida proporciona una concentración máxima media en plasma (C_{max}) del

paracetamol que es más que aproximadamente 3 a aproximadamente 4 veces la concentración de nivel mínimo medio en plasma (C_{min}) de paracetamol en aproximadamente 12 horas después de la administración de una dosis única de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida.

5 En una modalidad, la formulación de liberación sostenida proporciona una concentración media en plasma (C_{max}) del paracetamol de aproximadamente 6.3 µg/ml a aproximadamente 17.1 µg /ml, con base en la administración de una dosis única de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida. Convenientemente, la concentración media en plasma (C_{max}) del
10 paracetamol es de aproximadamente 8.9 µg/ml a aproximadamente 12.5 µg/ml, con base en la administración de una dosis única de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida. Convenientemente, la concentración media en plasma (C_{max}) del paracetamol es de aproximadamente 8 µg/ml a aproximadamente 13 µg/ml, con base en la administración de una dosis única
15 de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida.

En una modalidad la formulación de liberación sostenida proporciona una concentración media en plasma (C_{max}) del paracetamol de aproximadamente 9 µg/ml a aproximadamente 17 µg /ml, con base en la administración de una dosis repetida (estado estacionario) de 2000mg de
20 paracetamol de liberación sostenida.

En una modalidad, hay una formulación de liberación sostenida de paracetamol que comprende una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol, la formulación

tiene características farmacocinéticas de dosis única en el estado en ayuno y alimentado:

a) un nivel del plasma de paracetamol que está en o arriba de por lo menos aproximadamente 4 $\mu\text{g/ml}$ por una duración media de
5 aproximadamente 8 horas; y

b) en donde la $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ media geométrica es aproximadamente 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a 104 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en el estado en ayuno y aproximadamente 99 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a 103 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en el estado alimentado; y

c) La cantidad de paracetamol administrada es 2000 mg, en
10 comparación con una dosis única de 1000 mg de paracetamol de liberación inmediata formulada para la administración cada 4-6 horas o en comparación con una dosis única de 1330 mg de un paracetamol de liberación prolongada de 8 horas formulado para la administración cada 8 horas.

En incluso otra modalidad, la formulación de liberación sostenida
15 según las formulaciones descritas en la presente tienen características farmacocinéticas de dosis única en el estado en ayuno y alimentado de:

a) una $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ media es aproximadamente 77 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a aproximadamente 133 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (o más); y

b) un K_{el} es aproximadamente 0.5 a aproximadamente 0.13 hr^{-1}
20 1 en un estado en ayuno o un K_{el} de aproximadamente 0.09 a aproximadamente 0.17 hr^{-1} en el estado alimentado; y

c) La cantidad de paracetamol administrada es 2000 mg, en comparación con una dosis única de 1000 mg de paracetamol de liberación

inmediata formulada para la administración cada 4-6 horas o en comparación con una dosis única de 1330 mg de un paracetamol de liberación prolongada de 8 horas formulado para la administración cada 8 horas.

Convenientemente, la $AUC_{(0-\infty)}$ media es aproximadamente 77 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 133 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el estado en ayuno con base en la administración de una dosis de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida como se definió antes. Convenientemente, la $AUC_{(0-\infty)}$ media es aproximadamente 85 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 120 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el estado en ayuno con base en la administración de una dosis de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida como se definió antes. Convenientemente, la $AUC_{(0-\infty)}$ media es aproximadamente 95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 115 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el estado en ayuno con base en la administración de una dosis de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida como se definió antes. Convenientemente, la $AUC_{(0-\infty)}$ media geométrica es aproximadamente 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 110 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el estado en ayuno.

En una modalidad alternativa hay una formulación de liberación sostenida de paracetamol que comprende una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol, la formulación tiene características farmacocinéticas de dosis única en el estado en ayuno y alimentado:

a) un nivel del plasma de paracetamol que está en o arriba de por lo menos 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ por aproximadamente una duración media de aproximadamente 8 horas; y

b) en donde el K_{el} es aproximadamente 0.09 hr^{-1} en el estado

en ayuno y el K_{el} es aproximadamente 0.13 hr^{-1} en el estado alimentado; y

- c) La cantidad de paracetamol de 2000mg es administrada en comparación con una dosis única de 1000 mg de paracetamol de liberación inmediata, formulado para la administración cada 4-6 horas, o comparado a una dosis única de de 1330mg de una formulación de liberación prolongada de paracetamol, formulada para la administración cada 8 horas.

En otra modalidad, hay una formulación de liberación sostenida de paracetamol que comprende una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol, la formulación tiene características farmacocinéticas de dosis única en el estado en ayuno y alimentado:

- a) un nivel del plasma de paracetamol que está en o arriba de por lo menos $4\mu\text{g/ml}$ por aproximadamente una duración media de aproximadamente 8 horas; y
- b) en donde la $AUC_{(0-\infty)}$ media es aproximadamente $100 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $104 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en el estado en ayuno state y aproximadamente $99 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $103 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en el estado alimentado; y
- c) en donde el K_{el} es aproximadamente 0.09 hr^{-1} en el estado en ayuno y el K_{el} es aproximadamente 0.13 hr^{-1} en el estado alimentado; y
- d) La cantidad de paracetamol administrada es 2000 mg, en comparación con una dosis única de 1000 mg de paracetamol de liberación inmediata formulada para la administración cada 4-6 horas o en comparación con una dosis única de 1330 mg de un paracetamol de liberación prolongada

de 8 horas formulado para la administración cada 8 horas.

En una modalidad, la $AUC_{(0-24)}$ media de la formulación de liberación sostenida descrita en la presente en el estado estacionario está entre aproximadamente 124 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y aproximadamente 204 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; con una media de aproximadamente 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. En comparación, la $AUC_{(0-24)}$ media de una formulación de liberación inmediata de paracetamol está entre aproximadamente 124 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y aproximadamente 212 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; con una media de aproximadamente 168 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

En una modalidad, la $AUC_{(0-24)}$ media de la formulación de liberación sostenida descrita en la presente para una dosis única está entre aproximadamente 64 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y aproximadamente 124 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; con una media de aproximadamente 86-89 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el estado en ayuno. Convenientemente, la media es aproximadamente 95-97 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el estado alimentado.

En una modalidad, la $AUC_{(0-\infty)}$ media de la formulación de liberación sostenida descrita en la presente en el estado estacionario está entre aproximadamente 133 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y aproximadamente 217 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; con una media de aproximadamente 175 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. En comparación, la $AUC_{(0-\infty)}$ media de una formulación de liberación inmediata de paracetamol está entre aproximadamente 129 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y aproximadamente 225 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; con una media de aproximadamente 177 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

En una modalidad, la $AUC_{(0-6)}$ media de la formulación de liberación sostenida descrita en la presente en un estado en ayuno está entre

aproximadamente 29 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y aproximadamente 51 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; con una media de aproximadamente 40 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. En comparación, la $\text{AUC}_{(0-6)}$ media de una formulación de liberación inmediata de paracetamol está entre aproximadamente 31 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y aproximadamente 51 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; con una media de aproximadamente 41 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

En una modalidad, la $\text{AUC}_{(0-6)}$ media de la formulación de liberación sostenida descrita en la presente en un estado alimentado está entre aproximadamente 24 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y aproximadamente 52 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; con una media de aproximadamente 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. En comparación, la $\text{AUC}_{(0-6)}$ media de una formulación de liberación inmediata de paracetamol está entre aproximadamente 25 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y aproximadamente 40 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; con una media de aproximadamente 33 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

En otra modalidad, una formulación de liberación sostenida que tiene las características indicadas antes tiene una fase de liberación inmediata que produce o proporciona al paciente una concentración terapéutica en plasma de paracetamol de 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en aproximadamente 0.5 horas (tiempo mediano).

Con dosificaciones múltiples de una formulación de la invención presente, los niveles en plasma de estado estacionario de paracetamol deben ser más constantes que esos logrados siguiendo múltiples dosificaciones de una formulación convencional de liberación inmediata. Una medida conveniente de la fluctuación de las concentraciones en plasma es el índice de fluctuación (FI) que se define como $(C_{\text{max}} - C_{\text{min}}) / C_{\text{promedio}}$. Un número bajo de

FI es considerado siendo ventajoso ya que sugiere una reducción en la variabilidad de las concentraciones en plasma que son indicativas de un producto más seguro. Un estudio clínico ha demostrado que una formulación de la invención presente proporciona una C_{max} media ligeramente menor y un FI menor, mostrando menos fluctuación en las concentraciones de paracetamol en plasma, en comparación con la formulación convencional de liberación inmediata (valor medio de FI de 1.4 comparado a 1.5 para la formulación convencional de liberación inmediata). Este estudio parece indicar que la formulación presente tiene menos fluctuación en las concentraciones en plasma de paracetamol durante un período de 24 horas cuando se dosifica cada 12 horas en comparación con una formulación convencional de liberación inmediata dosificada cada 6 horas (2x 1000 mg cada 12 horas vs. 2 X 500 mg cada 6 horas).

La formulación de la invención presente mostró una fluctuación más grande que el Panadol® Extend (valor medio de FI de 1.4 en comparación con 1.2) en las concentraciones en plasma de paracetamol.

En una modalidad, la formulación de liberación sostenida descrita en la presente proporciona una $AUC_{(0-24)}$ media o $AUC_{(0-\infty)}$ media de por lo menos 80% a aproximadamente 125% de la $AUC_{(0-24)}$ media o la $AUC_{(0-\infty)}$ media como se proporciona por la administración de 1000mg de un estándar de referencia de liberación inmediata 4 veces al día, en donde la dosis diaria del estándar de referencia es sustancialmente igual a una dosis de dos veces al día de formulación de liberación sostenida de paracetamol.

Convenientemente, la formulación de liberación sostenida descrita en la presente proporciona una $AUC_{(0-24)}$ media o una $AUC_{(0-\infty)}$ media de por lo menos aproximadamente 95% a aproximadamente 105% de la $AUC_{(0-24)}$ media o la $AUC_{(0-\infty)}$ media proporcionada por la administración de 1000mg de un estándar de referencia de liberación inmediata 4 veces al día, en donde la dosis de 4 veces al día del estándar de referencia es sustancialmente igual a una dosis de 2000mg dos veces al día de la formulación de liberación sostenida de paracetamol.

En otra modalidad, la formulación de liberación sostenida como se describe en la presente proporciona una $AUC_{(0-6)}$ media de por lo menos 95% a aproximadamente 105% de la $AUC_{(0-6)}$ media proporcionada por la administración de 1000mg de un estándar de referencia de liberación inmediata 4 veces al día, en donde la dosis diaria del estándar de referencia es sustancialmente igual a una dosis de 2000mg dos veces al día de la formulación de liberación sostenida de paracetamol.

Convenientemente, las formulaciones de liberación sostenida como se describen en la presente proporcionan una

$AUC_{(0-6)}$ media de por lo menos 85% a aproximadamente 115% de la $AUC_{(0-6)}$ media proporcionada por la administración de 1000mg de un estándar de referencia de liberación inmediata 4 veces al día, en donde la dosis diaria del estándar de referencia es sustancialmente igual a una dosis de 2000mg dos veces al día de la formulación de liberación sostenida de paracetamol (en el estado alimentado).

En un estudio clínico, una dosis única de 2000 mg de una formulación de la invención presente demostró más que 90% de biodisponibilidad relativa en comparación con una dosis única de 1000 mg de una formulación convencional de liberación inmediata de paracetamol con base en un ajuste de corrección de dosis.

En un segundo estudio clínico, una dosis única de 2000 mg de la formulación de la invención presente demostró más que 90% de biodisponibilidad relativa en comparación con una dosis única de 1330 mg de una formulación de liberación prolongada de 8 horas, Panadol Extend®, con base en un ajuste de corrección de dosis.

Ahora ha sido encontrado que estos perfiles farmacocinéticos ventajosos pueden ser proporcionados por una formulación de dos fases (liberación inmediata y liberación sostenida) de paracetamol que satisface no sólo un perfil de disolución único *in vitro*, sino también tiene un perfil farmacocinético único *in vivo*.

En una modalidad alternativa hay una formulación de liberación sostenida de paracetamol que comprende una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol, la formulación tiene características farmacocinéticas de dosis repetida:

a) un nivel en plasma de paracetamol que está en o arriba de por lo menos aproximadamente 4 µg/ml por aproximadamente una duración media de aproximadamente 16 horas, convenientemente 17 horas (durante las 24 horas en estado estacionario);

b) en donde la $AUC_{(0-\infty)}$ media es aproximadamente 173 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el estado estacionario (cuando se administra dos veces al día);

c) en donde los intervalos de confianza de 90% para las proporciones de la formulación contra la formulación de liberación prolongada de 8 horas, y la formulación contra una formulación convencional de liberación inmediata, para tres parámetros farmacocinéticos (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, y C_{max}) todos caen dentro de los límites de la bioequivalencia (0.8, 1.25);

d) La cantidad de paracetamol administrada es 2000 mg dos veces al día durante tres días, en comparación con 1000 mg de paracetamol de liberación inmediata cuatro veces al día durante tres días o en comparación con 1330 mg de paracetamol de 8 horas tres veces al día durante tres días.

Convenientemente, una formulación de liberación sostenida como se describe en la presente proporciona una $AUC_{(0-\infty)}$ media en un paciente en un intervalo entre aproximadamente 173 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 175 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el estado estacionario (cuando la unidad de dosis de 2000mg se administra dos veces al día).

En una modalidad alternativa hay una formulación de liberación sostenida de paracetamol que comprende una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol, la formulación tiene características farmacocinéticas de dosis repetida:

a) un nivel en plasma de paracetamol que está en o arriba de por lo menos aproximadamente 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ por una duración media de

aproximadamente 16 horas, convenientemente 17 horas (durante 24 horas en el estado estacionario);

b) en donde el K_{el} es aproximadamente 0.26 hr^{-1} ; y

5 c) en donde el índice de fluctuación de FI es aproximadamente 1.4; y

d) La cantidad de paracetamol administrada es 2000 mg dos veces al día durante tres días, en comparación con 1000 mg de paracetamol de liberación inmediata cuatro veces al día durante tres días o en comparación con una dosis de 1330 mg de una formulación de liberación
10 prolongada de paracetamol de 8 horas tres veces al día durante tres días.

En una modalidad alternativa hay una formulación de liberación sostenida de paracetamol que comprende una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol, la formulación tiene características farmacocinéticas de dosis repetida:

15 a) un nivel del plasma de paracetamol que está en o arriba de por lo menos $4\mu\text{g/ml}$ por aproximadamente una duración media de 16 horas, convenientemente aproximadamente 17 horas (durante 24 horas en estado estacionario);

b) en donde la $AUC_{(0-\infty)}$ media es aproximadamente $173\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$
20 en el estado estacionario (cuando se administra dos veces al día);

c) en donde los intervalos de confianza de 90% para las proporciones de la formulación contra la formulación de liberación prolongada de 8 horas, y la formulación contra una formulación convencional de liberación

inmediata, para tres parámetros farmacocinéticos (AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , y C_{max}) todos caen dentro de los límites de la bioequivalencia (0.8, 1.25);

d) en donde el K_{el} es aproximadamente 0.26 hr^{-1} ; y

e) en donde el índice de fluctuación de FI es aproximadamente
5 1.4; y

f) La cantidad de paracetamol administrada es 2000 mg dos veces al día durante tres días, en comparación con 1000 mg de paracetamol de liberación inmediata cuatro veces al día durante tres días o en comparación con 1330 mg de paracetamol de 8 horas tres veces al día
10 durante tres días.

Convenientemente, la formulación descrita en la presente proporciona una $AUC_{(0-\infty)}$ media en un paciente en un intervalo entre aproximadamente $173 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y $175 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el estado estacionario (cuando se administra dos veces al día).

15 En una modalidad la invención está dirigida a una formulación de liberación sostenida que contiene 1000mg de paracetamol presente en una fase de liberación sostenida y una fase de liberación inmediata en la que la proporción del paracetamol en la fase de liberación sostenida a la fase de liberación inmediata es aproximadamente 80-90% a 10-20% y en donde la
20 fase de liberación sostenida comprende un polímero formador de matriz de por lo menos uno de hidroxipropilmetil celulosa y un almidón, y el que cuando se ingiere por un humano reduce la máxima concentración lograda de paracetamol en plasma (C_{max}) por lo menos aproximadamente 4.5% en el

estado estacionario (con relación a formulaciones de paracetamol de liberación rápida), y aumenta el tiempo para alcanzar la máxima concentración de paracetamol en plasma (T_{max}) por lo menos aproximadamente 140% en el estado estacionario (con relación a las formulaciones de paracetamol de liberación rápida), mientras tiene un efecto insignificante en el área bajo la curva de tiempo concentración de paracetamol en plasma $AUC_{(0-24)}$; la $AUC_{(0-24)}$ media de aproximadamente 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para el paracetamol de liberación sostenida en el estado estacionario (2000mg dosificado cada 12 horas) contra una $AUC_{(0-24)}$ media de aproximadamente 168 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ por 1000mg de liberación inmediata en el estado estacionario (dosificado cada 6 horas) y en donde la formulación se administra repetidamente (estado estacionario).

Un perfil de bio-disolución *in vitro* de las formulaciones de liberación sostenida descritas en la presente, que tienen estos parámetros farmacocinéticos, también tendrán el siguiente intervalo de liberación de disolución en varios puntos de tiempo (determinado por el aparato USP Tipo II, paleta rotatoria, con 900 ml de búfer de Fosfato a pH 7.4, 37 C ajustado a una velocidad de rotación de 75rpm) de:

- 2 a 15% liberado en 15 minutos;
- 4 a 22% liberado en 30 minutos;
- 10 a 40% liberado en 60 minutos;
- 22 a 62% liberado en 180 minutos;
- 50 a 88% liberado en 360 minutos;
- >90% liberado después de 720 minutos.

En una modalidad alternativa 15 a 50% se libera en 120 minutos.

En una modalidad alternativa 28 a 70% se libera en 240 minutos.

En una modalidad alternativa 81 a 100% se libera en 600 minutos.

5 En otra modalidad hay un perfil de bio-disolución *in vitro* de las formulaciones de liberación sostenida descritas en la presente, que tienen estos parámetros farmacocinéticos, que también tendrán el siguiente intervalo de liberación de disolución en varios puntos de tiempo (determinado por el aparato USP Tipo II, paleta giratoria, con 900 ml de búfer de fosfato a pH 7.4, 10 37 C ajustado a una velocidad de rotación de 75rpm) de:

- 2 a 15% liberado en 15 minutos;
- 4 a 22% liberado en 30 minutos;
- 10 a 40% liberado en 60 minutos;
- 15 a 50% liberado en 120 minutos
- 15 • 22 a 62% liberado en 180 minutos;
- 28 a 70% liberado en 240 minutos;
- 50 a 88% liberado en 360 minutos;
- 81 a 100% liberado en 600 minutos; y
- >90% liberado después de 720 minutos.

20 Muchos factores fisiológicos influyen tanto el tiempo de tránsito gastrointestinal como la liberación de un fármaco de una forma de dosis de liberación controlada, y así influye en la captación del fármaco en la

circulación sistémica. Una forma de dosis de liberación sostenida debe liberar el paracetamol a una velocidad controlada de manera que la cantidad de ingrediente activo disponible en el cuerpo para tratar la condición sea mantenida en un nivel relativamente constante durante un periodo de tiempo prolongado. Es decir, es deseable que el paracetamol sea liberado a una velocidad reproducible y previsible que es substancialmente independiente de factores fisiológicos que pueden variar considerablemente entre individuos diferentes e incluso con el tiempo para un individuo particular.

La liberación de un ingrediente activo de una forma de dosis de liberación controlada es controlada generalmente ya sea por difusión a través de un revestimiento, difusión del agente de un dispositivo monolítico, o por erosión de un revestimiento por un proceso que es dependiente de las enzimas o del pH. Ya que tales factores pueden variar de vez en cuando para un individuo particular, y también pueden variar de un individuo a otro, las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida dependientes de las enzimas o del pH generalmente no pueden proporcionar una velocidad reproducible de liberación del ingrediente farmacéutico activo. Así estos tipos de formulaciones no minimizan la variación intra-sujetos y entre-sujetos en la biodisponibilidad del ingrediente activo.

Como puede ser demostrado por muchos experimentos fallados, las formulaciones anteriores fallan en mantener un nivel mediano terapéutico en plasma (por ejemplo, 3 - 5µg/ml) en el cuerpo por tiempo suficiente (es decir, 10 o más horas). En algunas formulaciones, los tamaño resultantes de

tableta que contienen 1000 mg de APAP fueron muy grandes y podrían ser sumamente inconvenientes para que el paciente las tragara. La capacidad de mantener un nivel terapéutico de paracetamol (por ejemplo, 3 – 4 µg/ml) en el cuerpo durante un período de por lo menos 10 horas en una formulación de 2
5 tabletas por dosis y en un tamaño de tableta que es fácilmente tragable ha sido virtualmente imposible hasta la invención presente.

El factor de similitud (f_2) es un método reconocido para la determinación de la similitud entre los perfiles de disolución de una referencia y un compuesto de prueba. El factor de similitud (f_2) es una transformación
10 logarítmica de la suma del error al cuadrado. El factor de similitud (f_2) es 100 cuando los perfiles de prueba y de referencia son idénticos y se acercan a cero a medida que aumenta la desemejanza. El factor de similitud también ha sido adaptado para aplicar a la determinación de la similitud entre los perfiles de disolución de una referencia y compuesto de prueba a medida que se
15 relacionan a formulaciones de liberación modificada, tales como esas ejemplificadas en la presente.

El factor de similitud f_2 ha sido adoptado en las pautas de la SUPAC (por sus siglas en inglés) y por la guía de la FDA (por sus siglas en inglés) en pruebas de disolución de formas de dosis de liberación inmediata
20 (FDA Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, FDA, (CDER), August 1997 (Dissolution Tech. 4, 15-22, 1997).

El factor de similitud f_2 ha sido adoptado en la FDA en las pautas

de la SUPAC para las formas de dosis orales de liberación modificada (FDA Guidance for Industry, SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation; CDER; September 1997). The FDA Guidance for Industry on
5 Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms may be found at <http://www.fda.gov/cder/guidance/1713bp1.pdf>.

En una modalidad, la forma de dosis de liberación sostenida de la invención presente comprende una unidad de dosis de bi-capa que tiene
10 una capa de fase de liberación sostenida (SR) y una capa de fase de liberación inmediata. La fase de SR contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de paracetamol, convenientemente en forma de gránulos. La fase de liberación inmediata y la fase de liberación sostenida contendrán paracetamol y otros portadores y excipientes funcionales farmacéuticamente aceptables
15 que son combinados convenientemente juntos en las capas separadas de una forma de dosis unitaria de bi-capa.

La invención presente también está dirigida a otras formulaciones de paracetamol de liberación sostenida que tienen un perfil de disolución *in vitro* generado utilizando el aparato USP de Tipo II, de paleta
20 giratoria como se describió en la presente con un factor de similitud (f_2) entre 50 y 100 cuando se calcula utilizando uno de los ejemplos de la invención presente descritos en la presente en la Figura 1a y 1b como el perfil de referencia.

En otra modalidad, la forma de dosis de liberación sostenida es una unidad de capa única (una tableta de monolito) que tiene una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol. Convenientemente, en una modalidad la fase de liberación sostenida es una mezcla separada, gránulos o perlas que forman un componente intragranular, y la fase inmediata puede estar comprendida de mezclas separadas, gránulos o perlas para formar el componente extragranular. La fase de liberación inmediata y la fase de liberación sostenida entonces pueden ser mezcladas juntas con cualesquiera otros excipientes farmacéuticamente aceptables deseados antes de ser comprimidos en una tableta de capa única.

En incluso otra modalidad de esta invención, la forma de dosis de liberación sostenida es una unidad de capa única que tiene una cantidad terapéuticamente efectiva de paracetamol presente sólo como una fase intragranular de liberación sostenida. La fase extragranular comprende un polímero formador de matriz no soluble en agua y otros portadores y excipientes convenientes. Esta forma de la dosis no tiene un componente de liberación inmediata de paracetamol.

Como es utilizado en la presente el granulado es un material que ha sido adaptado y preprocesado por un medio conveniente tal como aglomerado, granulación húmeda acuosa o no acuosa, granulación de lecho fluidizado, secado por aspersion o compactación de rodillo para formar gránulos. Para propósitos en la presente, un componente del granulado es

denominado como "intragranular" o un "componente intragranular", mientras que un componente que es mezclado con dicho granulado es denominado "extragranular" o un "componente extragranular".

Convenientemente, el paracetamol en cualquiera de la
5 dosificación de bi-capa o de monolito es aproximadamente una proporción de 80:20 de las cantidades de paracetamol de liberación sostenida a liberación inmediata. En otra modalidad, el paracetamol está en una proporción aproximada de 90:10 de cantidades de liberación sostenida a inmediata. Explicado de forma distinta, para una forma de unidad de dosis que contiene
10 1000 mg, tal como una tableta, el paracetamol está presente en una cantidad de aproximadamente 900 mg en la fase de liberación sostenida y aproximadamente 100 mg en la fase de liberación inmediata. Por ejemplo, en una modalidad, las proporciones de fase de liberación sostenida a liberación inmediata representa la cantidad proporcional de cada capa en una forma de
15 dosis de bi-capa. En otra modalidad, las proporciones representan la cantidad de paracetamol en el componente intragranular de liberación sostenida contra el componente extragranular de liberación inmediata de una forma de dosis de capa única.

En otra modalidad la cantidad de componente intragranular de
20 liberación sostenida que contiene paracetamol es 100%. En esta modalidad no hay fase de liberación inmediata. Vea un ejemplo representativo de esto en el Cuadro 3, Ejemplo 3.

Forma de dosis de bi-capa

Cuando el granulado de fase de liberación sostenida está en una tableta de múltiples capas, tal como una forma de dosis de bi-capa, la capa de liberación sostenida de esa forma de dosis comprenderá por lo menos un
5 ingrediente de hipromelosa de alta viscosidad (HPMC, por sus siglas en inglés). La HPMC es un polímero formador de matriz soluble en agua que es utilizado para proporcionar un efecto de liberación sostenida de paracetamol. Convenientemente la viscosidad del HPMC utilizado en la fase de LS está en el intervalo de aproximadamente 3500-6000 centipoises.

10 Será comprendido por el técnico experto que la alta viscosidad del HPMC puede ser convenientemente una combinación de múltiples HPMC de alta viscosidad resultando un intervalo total de 3500-6000 centipoises.

La cantidad de polímero formador de matriz en la fase de liberación sostenida y las cantidades relativas de paracetamol en las fases de
15 liberación sostenida y de liberación inmediata se seleccionan para proporcionar la velocidad de disolución deseada *in vitro* como se describe en la presente.

De acuerdo con una modalidad de la invención, hay una tableta de bi-capa que tiene una capa de liberación sostenida y una capa de
20 liberación inmediata. La capa de liberación sostenida comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de paracetamol, por lo menos una hipromelosa de alta viscosidad, por lo menos un agente aglutinante, una hipromelosa de baja viscosidad, por lo menos un almidón modificado, y opcionalmente uno o más

de otros componentes intragranulares farmacéuticamente aceptables incluyendo pero no limitado a un segundo ingrediente activo farmacéuticamente aceptable, otros excipientes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, la proporción de
5 hipromelosa de alta viscosidad a hipromelosa de baja viscosidad es aproximadamente 3.3 a aproximadamente 0.85. En otra modalidad la proporción de alta a baja es aproximadamente 3:1. Para ejemplos representativos de este intervalo, vea los Ejemplos de trabajo 1 y 2.

Convenientemente, la viscosidad de la hipromelosa de baja
10 viscosidad está en el intervalo de aproximadamente 10-30 centipoises. En otra modalidad la baja viscosidad es aproximadamente 15 centipoises.

Convenientemente la cantidad de por lo menos un agente aglutinante en la fase de liberación sostenida de la tableta de bi-capa es de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% de p/p. En una modalidad
15 hay por lo menos dos agentes aglutinantes presentes en la fase de LS.

Convenientemente la cantidad de por lo menos un almidón modificado en la fase de liberación sostenida de la tableta de bi-capa es de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% de p/p. En una modalidad, la cantidad de almidón modificado es aproximadamente 1% p/p de la fase de LS.
20 En una modalidad hay por lo menos dos almidones modificados presentes en la fase de LS. Convenientemente, el almidón modificado está pre-gelatinizado.

Convenientemente, la cantidad presente de hipromelosa de alta viscosidad en la fase de liberación sostenida es de aproximadamente 3% a

aproximadamente 7% del peso de la formulación de fase de liberación sostenida. En otra modalidad, la cantidad de hipromelosa de alta viscosidad es de aproximadamente 4% a aproximadamente 6% del peso de la formulación de fase de liberación sostenida.

- 5 En incluso otra modalidad la cantidad de HPMC de alta viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 5% de p/p del peso de la formulación de fase de liberación sostenida.

- Convenientemente, la cantidad de la hipromelosa de baja viscosidad presente en la fase de liberación sostenida es de
- 10 aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% del peso de la formulación de fase de liberación sostenida. En otra modalidad, la cantidad de hipromelosa de baja viscosidad es de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% del peso de la formulación de fase de liberación sostenida. En otra modalidad la cantidad de la HPMC de baja viscosidad está presente en una cantidad de
- 15 aproximadamente 1.6% p/p del peso de la formulación de fase de liberación sostenida.

- Alternativamente, el cantidad total de derivados celulósicos de la HPMC presente en el granulado de LS varía de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% en peso de la cantidad total de componentes de
- 20 liberación sostenida. Esto abarca tanto las HPMC de alta como de baja viscosidad.

En una modalidad la fase de LS comprende paracetamol, povidona, almidón de maíz pre-gelatinizado, y una HPMC de alta y baja

viscosidad.

La capa de liberación inmediata puede ser preparada combinando un grado disponible comercialmente directamente comprensible de paracetamol con un lubricante, y uno o más agentes desintegrantes si es necesario o deseado. Los aglutinantes carpetas y otros excipientes y/o adyuvantes pueden ser incluidos en la capa de liberación inmediata, también si es necesario o deseado. El paracetamol en la capa de liberación inmediata es combinado generalmente con un almidón modificado tal como un almidón pre-gelatinizado, por ejemplo, almidón de maíz, un desintegrante, o súper desintegrante tal como croscarmelosa de sodio o Explotab®, un aglutinante y un lubricante.

Forma de dosis de monolito

En una modalidad de la invención, hay sólo una tableta de capa única que tiene una fase intragranular de liberación sostenida y una fase extragranular de liberación inmediata. La fase de liberación sostenida será comprendida de un componente intragranular de paracetamol y una hipromelosa de alta viscosidad como fue definido antes, por lo menos un agente aglutinante, una hipromelosa de baja viscosidad como fue definido antes, por lo menos un almidón modificado, y opcionalmente uno o más de otros componentes intragranulares farmacéuticamente aceptables incluyendo pero no limitado a un segundo ingrediente activo farmacéuticamente aceptable, y excipientes y/o adyuvantes opcionales. Estos componentes

forman el granulado de LS. La mezcla de LS podría ser formada como perlas y comprimida por consiguiente con la combinación de liberación inmediata extragranular.

Una cantidad conveniente de hipromelosa de alta viscosidad en el granulado de fase de liberación sostenida es de aproximadamente 3% a aproximadamente 7% del peso de la formulación de la fase de liberación sostenida. En otra modalidad, la cantidad de hipromelosa de alta viscosidad es de aproximadamente 4% a aproximadamente 6% del peso de la formulación de liberación sostenida. En otra modalidad, la cantidad de HPMC de alta viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 5% de p/p de peso de la formulación de liberación sostenida.

Convenientemente, la cantidad de hipromelosa de baja viscosidad en el granulado de fase de liberación sostenida es de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% del peso de la formulación de liberación sostenida. En otra modalidad, la cantidad de hipromelosa de baja viscosidad es de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% del peso de la formulación de liberación sostenida. En otra modalidad la cantidad de HPMC de baja viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 1.6% p/p peso de la formulación de fase de liberación sostenida.

Alternativamente, la cantidad total de derivados celulósicos de HPMC presente en el granulado de LS varía de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% en peso de la cantidad total de componentes de liberación sostenida. Esto abarca tanto las HPMC de alta como de baja

viscosidad.

Convenientemente la cantidad de por lo menos un agente aglutinante en el granulado de fase de liberación sostenida es de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% de p/p. En una modalidad
5 hay por lo menos dos agentes aglutinantes presentes en el granulado de LS.

Convenientemente la cantidad de por lo menos un almidón modificado en el granulado de fase de liberación sostenida es de aproximadamente almidón modificado es de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% p/p. En una modalidad hay por lo menos dos almidones
10 modificados presentes en el granulado de LS.

Un componente extragranular conveniente o fase, es decir, la fase de liberación inmediata, puede ser preparada combinando un grado disponible comercialmente directamente comprensible de paracetamol con un lubricante, y uno o más agentes desintegrantes si es necesario o deseado.
15 Los aglutinantes y otros excipientes y/o adyuvantes pueden ser incluidos en la fase extragranular si es necesario o deseado. Alternativamente, un componente extragranular puede ser preparado combinando paracetamol con un almidón modificado, tal como un almidón pre-gelatinizado, por ejemplo, almidón de maíz, un desintegrante o súper desintegrante, tal como
20 croscarmelosa de sodio, un aglutinante y un lubricante. La mayoría de las mezclas disponibles comercialmente de paracetamol de liberación inmediata serán satisfactorias para este componente.

Forma de dosis alternativa de monolito

En incluso otra modalidad de la invención, la proporción de hipromelosa de alta viscosidad a la hipromelosa de baja viscosidad puede ser alterada para ser aproximadamente una proporción de 2:1. Una cantidad
5 conveniente de hipromelosa de alta viscosidad presente en la fase de liberación sostenida es de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 4% del peso de la formulación de liberación sostenida. Una cantidad conveniente de hipromelosa de baja viscosidad en la fase de liberación sostenida es de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso de la fase de
10 liberación sostenida. Cuando la proporción de las HPMC es alterada, la fase extragranular estará comprendida necesariamente de un segundo, y diferente polímero de liberación sostenida, tal como Kollidon® SR (BASF) convenientemente, en la cantidad de 4-8% en peso de la composición total. El Kollidon® SR es derivado de una dispersión de acetato de polivinilo tal como
15 Kollicoat SR 30D) y es un polvo que consiste en acetato de polivinilo (8 partes p/p) y polivinilpirrolidona (2 partes p/p)

La fase extragranular también incluye un lubricante conveniente, y opcionalmente un segundo ingrediente activo farmacéuticamente aceptable, y cualesquiera otros excipientes y/o adyuvantes como sea necesitado o
20 deseado. Un ejemplo representativo de este tipo de formulación es mostrado en el Ejemplo 3 en la presente.

Excipientes

La invención presente incluye componentes que funcionan como un aglutinante o agente aglutinante. Convenientemente, el agente aglutinante puede comprender un primer agente aglutinante y un segundo agente
5 aglutinante. Agentes aglutinantes convenientes para el uso en la presente incluyen agentes aglutinantes convencionales utilizados en la técnica tales como almidones, povidona, polímeros y derivados de celulosa o combinaciones de los mismos. Convenientemente, el agente aglutinante es povidona.

10 Convenientemente, el almidón, es de origen vegetal, tal como almidón de maíz (maíz), almidón de maíz modificado, almidón de trigo, almidón de trigo modificado, almidón de papa, o almidón de papa pre-gelatinizado por ejemplo, disponible comercialmente como Starch 1500 G o Prejel; o una combinación de dos o más de los mismos.

15 Si el agente aglutinante incluye un derivado celulósico, convenientemente es hidroxipropilcelulosa (HPC) (de viscosidad baja a media) por ejemplo, como puede estar disponible comercialmente bajo el nombre de marca Klucel® de la división de Aqualon de Hércules Inc., Dow Chemical Company por ejemplo, Klucel GF, Klucel JF, Klucel LF y Klucel EF; celulosa
20 microcristalina (MCC), carboximetilcelulosa (MC), carboximetiletilcelulosa de sodio; o una combinación de dos o más de los mismos. Las combinaciones de un derivado celulósico con otros agentes aglutinantes indicados antes también están contempladas dentro del alcance de la invención.

El término viscosidad "baja a media" como es utilizado en la presente significa una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 1000 mPas. Es reconocido en la técnica que la determinación de la viscosidad de los derivados celulósicos está basada en técnicas y graduación estándar en la técnica por ejemplo, para la HPMC, la viscosidad puede ser determinada a 20°C con una solución al 2% utilizando un viscosímetro de Ubbelohde, o para HPC, la viscosidad puede ser determinada a 25°C con una solución al 2-10% utilizando un viscosímetro de Brookfield LVF. Generalmente la cantidad total de derivados celulósicos presentes en el granulado están en una cantidad que varía de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% en peso de los componentes de liberación sostenida. Es reconocido en la técnica que ciertos derivados celulósicos, tal como hipromelosa, tendrán papeles variables en una formulación, dependiendo de la cantidad utilizada. Por ejemplo la hipromelosa (viscosidad baja o media) puede funcionar como un agente aglutinante, un agente de revestimiento, o como un agente formador de matriz.

Mientras un agente aglutinante está presente como un componente intragranular, es reconocido que una cantidad modesta de agente aglutinante por ejemplo, hasta aproximadamente un adicional 3.0%-10.0% en peso del contenido de agente aglutinante intragranular de la composición, también puede estar extragranularmente presente.

Es reconocido que la invención presente también requiere que esté presente un almidón modificado. Ya que los almidones modificados

también pueden ser agentes aglutinantes, habrá por lo menos dos componentes diferentes presentes en la fase particular.

En una modalidad, convenientemente el almidón es almidón pre-gelatinizado. El almidón pre-gelatinizado es un almidón que ha sido
5 químicamente y/o mecánicamente procesado. Típicamente el almidón pre-gelatinizado contiene 5% de amilasa libre, 15% de amilopectina, y 80% de almidón sin modificar. El almidón pre-gelatinizado puede ser obtenido de maíz (maíz), almidón de papa o de arroz.

El granulado proporciona una mezcla íntima de una combinación
10 de ingredientes y entonces puede ser mezclado con uno o más componentes extragranulares farmacéuticamente aceptables de la composición es decir, con cualquier ingrediente farmacéuticamente aceptable por ejemplo, un diluyente, sabor, agente edulcorante, aglutinante, desintegrante, deslizante, lubricante, anti-adherente, agente anti-estático, anti-oxidante, desecante, o un
15 segundo agente activo farmacéuticamente aceptable. Es reconocido que estos mismos ingredientes pueden estar presentes como un ingrediente intragranular y extragranular.

Como se indicó antes, hay otros ingredientes inactivos que pueden ser empleados opcionalmente en cantidades relativamente pequeñas,
20 y que no afectan las características fundamentales y esenciales de la invención que incluye lubricantes, agentes de flujo, y aglutinantes que facilitan la compresión.

Agentes desintegrantes convenientes incluyen un no-súper

desintegrante, un súper desintegrante o una combinación de los dos. Los no súper desintegrantes convenientes incluyen desintegrantes convencionales tal como almidón (maíz), almidón pre-gelatinizado por ejemplo, Starch 1500 G, arcillas (Veegum o bentonita), celulosa microcristalina, celulosa o celulosa en polvo. Es reconocido en la técnica, que algunos excipientes pueden realizar más de una función en una formulación farmacéutica dada. Por ejemplo ciertos excipiente, por ejemplo, los almidones incluyendo almidón pre-gelatinizado, y celulosa microcristalina (en lo anterior identificados como agentes aglutinantes) funcionan tanto como aglutinantes como desintegrantes.

Un "súper desintegrante" representa una clase de agente desintegrante que puede ser utilizado generalmente en cantidades en más bajas en las preparaciones farmacéuticas, en comparación con los desintegrantes convencionales. Ejemplos de súper desintegrantes incluyen glicolato de almidón sódico, la sal de sodio de carboximetil almidón, celulosa modificada y polivinilpirrolidona entrelazada. El glicolato de almidón sódico está disponible comercialmente bajo las marcas comerciales de Explotab® (Edward Mendell Co.), Primojel® (Generichem Corp) y Tablo® (Blanver, Brasil). Un ejemplo de celulosa modificada incluye croscarmelosa, la sal de sodio de carboximetilcelulosa. La croscarmelosa está disponible comercialmente bajo las marcas comerciales de AcDiSol® (FMC Corp.), Nymcel ZSX® (Nyma, Netherlands), Primellose® (Avebe, Netherlands), Solutab® (Blanver, Brasil). Un ejemplo de polivinil pirrolidona entrelazada incluye crosopovidona, y está disponible comercialmente bajo las marcas

comerciales de Kollidon CL® or Kollidon CL-M (BASF Corp.), y Polyplasdone XL® (ISP Corp). Súper desintegrantes convenientes incluyen croscarmelosa de sodio o glicolato de almidón sódico (Explotab) o una combinación de los mismos. Un súper desintegrante puede ser utilizado extragranularmente, en
5 una cantidad que varía de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5.0% en peso de la composición.

Agentes conservantes o antibacteriales convenientes para el uso incluyen sorbato de potasio o un paraben, es decir, uno o más ésteres del ácido hidroxibenzoico por ejemplo, metilo, etilo, propilo o butilo,
10 convenientemente solos o como mezclas. Los parabenos están disponibles comercialmente bajo la marca comercial Nipa®, por ejemplo, Nipasept® sódico.

Los lubricantes convenientes incluyen estearato de magnesio, de calcio o de sodio, ácido esteárico o talco que pueden ser agregados en
15 cantidades convenientes. En una modalidad, el lubricante es estearato de magnesio.

Agentes de flujo convenientes incluyen bióxido de silicio (Cab-O-Sil, Syloid™), que puede ser agregado en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 1% en peso.

20 La tableta comprimida puede comprender además una película de revestimiento por ejemplo, hipromelosa. Convenientemente la película de revestimiento es una película de revestimiento transparente por ejemplo, un tinte, aunque una película de revestimiento opaca por ejemplo, como se

obtiene cuando se usa una película de revestimiento en combinación con un opacificante o un pigmento tal como bióxido de titanio o una laca también puede ser utilizada. Por ejemplo una película de revestimiento disponible comercialmente es un sistema de capa de Opadry de Colorcon.

5 Si la forma de dosis es una tableta de bi-capa, la capa de liberación inmediata puede ser comprimida directamente en una capa de liberación sostenida anteriormente comprimida, o alternativamente, la capa de liberación sostenida puede ser comprimida en una capa de liberación inmediata anteriormente comprimida.

10 Además de paracetamol, las composiciones de la invención también pueden contener otros agentes farmacéuticamente activos. El término " agente farmacéuticamente activo" incluye, pero no se limitado a, fármacos, agentes nutricionales, como se describe en la presente. Este término incluye a agentes bioactivos, agentes activos, agentes terapéuticos, o fármacos como
15 se define en la presente, y sigue las pautas de la Guía de la Unión Europea para la Buena Práctica de Fabricación (European Union Guide to Good Manufacturing Practice). Tales sustancias pretenden suministrar actividad farmacológica u otro efecto directo en la curación, en la mitigación, en el tratamiento, o en la prevención de la enfermedad o para afectar la estructura y
20 la función del cuerpo. La actividad farmacológica puede ser profiláctica, o para el tratamiento de un estado de enfermedad.

Las sustancias de fármaco incluyen esas destinadas para la administración oral. Una descripción de estas clases de fármacos y un listado

de especies dentro de cada clase puede ser encontrado en Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1989. Las sustancias de fármaco están disponibles comercialmente y/o pueden ser preparadas por técnicas conocidas en la técnica.

5 Los agentes farmacéuticamente activos convenientes incluyen pero no se limitan a otros analgésicos tales como codeína, hidrocodona, oxicodona, tramadol y propoxifeno; analgésicos antiinflamatorios tales como NSAID por ejemplo, aspirina e ibuprofeno; descongestionantes tales como pseudoefedrina y fenilefrina; antitusivos tales como folcodina y
10 dextrometorfan; expectorantes tales como guaifenesin y bromhexina; diuréticos tales como pamabrom; antihistamínicos no sedantes y sedantes tales como difenidramina, doxilamina y mepiramina; agentes gastrointestinales tales como metoclopramida; triptanos tales como sumatriptano; relajantes musculares tales como metocarbamol. Las composiciones también pueden
15 contener un adyuvante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo la cafeína. Los agentes y los adyuvantes farmacéuticamente activos por ejemplo, pueden estar presentes intragranularmente, extragranularmente o tanto intragranularmente como extragranularmente.

 Las composiciones de la invención presente pueden ser
20 formuladas por métodos convencionales de mezcla tales como granulación, mezclado, relleno, y compresión. Por ejemplo, las tabletas pueden ser producidas por un procedimiento de granulación húmedo, donde la fase de liberación inmediata y la fase de liberación sostenida se preparan por

separado. Convenientemente, para cualquiera de la fase de liberación inmediata o liberación sostenida, la sustancia activa de fármaco y los excipientes son tamizados y mezclados en un granulador de alto esfuerzo cortante o secador de lecho fluido. La mezcla es granulada por la adición de una solución de granulación (típicamente agua purificada, agente de desintegración disuelto/dispersado en agua purificada, o fármaco disuelto/dispersado en agua purificada o un solvente conveniente) rociado en el granulador de alto esfuerzo cortante o secador de lecho fluido. Si se desean agentes de humectación, pueden agregarse surfactantes. Los gránulos resultantes (opcionalmente en perlas) son secados generalmente con humedad residual de 1-5% por bandeja, lecho fluido o técnicas de secado con microondas. Los gránulos secados son molidos para producir un tamaño uniforme de partícula, los gránulos son mezclados con excipientes extragranulares como sea necesario, típicamente un lubricante y un deslizante (por ejemplo, estearato de magnesio, bióxido de silicio). Los gránulos de liberación inmediata y de liberación sostenida preparados por separado entonces pueden ser comprimidos juntos utilizando una prensa de tableta rotatoria (tal como una prensa de tableta de bi-capa) si se desea. Si la forma de dosis es una tableta de capa única, entonces los gránulos de liberación sostenida son mezclados con los componentes extragranulares de liberación inmediata y comprimidos juntos utilizando una prensa de tableta rotatoria, etc. Todas estas tabletas resultantes pueden ser revestidas en una bandeja de revestimiento típicamente con un 1-5% de película de revestimiento acuoso,

seguido por un pulido de cera.

Alternativamente las tabletas pueden ser producidas por un procedimiento de compresión directa. Convenientemente la sustancia activa de fármaco y los excipientes para las fases de liberación inmediata y liberación sostenida son tamizados por separado y son mezclados en una mezcladora conveniente por ejemplo, un cono, cubo o mezcladora-V. Otros excipientes son agregados como sea necesario, y después mezclados. Las fases de liberación inmediata y liberación sostenida preparadas por separado pueden ser combinadas y pueden ser comprimidas juntas utilizando una prensa de tableta rotatoria como se describió antes. Las tabletas resultantes pueden ser revestidas en una bandeja de revestimiento.

Las tabletas también pueden ser preparadas utilizando ambos métodos de granulación húmeda y compresión directa. Por ejemplo la fase de liberación sostenida puede ser preparada por granulación húmeda como se describe en la presente, mientras la fase de liberación inmediata puede ser preparada mezclando los excipientes para la compresión directa. Además, las mezclas disponibles comercialmente del paracetamol de liberación inmediata están también disponibles para la compresión directa tal como el paracetamol DC90 suministrado por Rhodia. Las dos fases entonces pueden ser combinadas y pueden ser comprimidas juntos como se describió anteriormente.

Un perfil conveniente de velocidad de disolución para el producto de la invención presente descrito en la presente es en donde por lo menos 10-

30% del paracetamol es liberado de la composición a los 30 minutos y en donde por lo menos 80% del paracetamol es liberado de la composición a los 600 minutos como se determina por un método de disolución que utiliza un aparato de paleta USP que gira a 75 rpm, empleando 900 ml de búfer de fosfato a pH7.4.

Por consiguiente, la invención presente proporciona una composición farmacéutica, que tiene una fase de liberación inmediata y una fase de liberación sostenida de paracetamol en una tableta de bi-capa, dicha composición que comprende aproximadamente 1000 mg de paracetamol por unidad de dosis y un portador farmacéuticamente aceptable, caracterizado por tener un perfil de disolución *in vitro* de paracetamol (como se determina por el aparato USP Tipo II, de paleta rotatoria, con 900 ml de búfer de Fosfato a pH7.4, 37C ajustado a una velocidad de rotación de 75 rpm) con las limitaciones siguientes:

- 10 a 30% liberado después de 30 minutos
- 20 a 40% liberado después de 90 minutos
- 35 a 55% liberado después de 180 minutos
- >80% liberado después de 600 minutos.

En otra modalidad la invención presente proporciona una composición farmacéutica, que tiene una fase de liberación inmediata y una fase de liberación sostenida de paracetamol en una tableta de monolito, dicha composición comprende aproximadamente 1000 mg de paracetamol por unidad de dosis y un portador farmacéuticamente aceptable, caracterizado por

tener un perfil de disolución de paracetamol *in vitro* (como se determina por el aparato USP Tipo II, de paleta rotatoria, con 900 ml de búfer de Fosfato a pH 7.4, 37C ajustado a una velocidad de rotación de 75 rpm) con las limitaciones siguientes:

- 5
- 5 a 25% liberado después de 30 minutos
 - 15 a 35% liberado después de 90 minutos
 - 35 a 55% liberado después de 180 minutos
 - >80% liberado después de 600 minutos.

En incluso otra modalidad, el perfil de disolución *in vitro* tiene las

10 limitaciones siguientes:

- 5 a 25% liberado después de 30 minutos
- 15 a 35% liberado después de 90 minutos
- 30 a 50% liberado después de 180 minutos
- >80% liberado después de 600 minutos.

15 En incluso una modalidad adicional, el perfil de disolución *in vitro* tiene las limitaciones siguientes:

- 10 a 30% liberado después de 30 minutos;
- 20 a 40% liberado después de 90 minutos;
- 35 a 55% liberado después de 180 minutos; y
- 20 • >80% liberado después de 600 minutos.

Fue esperado que una cantidad insuficiente de paracetamol fuera liberada de las capas de liberación inmediata de dos tabletas para

alcanzar rápidamente 4 µg/ml de paracetamol en el plasma. Sorprendentemente, ha sido descubierto que este no fue el caso. Un estudio clínico demostró que el tiempo mediano para alcanzar 4 µg/ml en el plasma para la formulación del Ejemplo 1 fue semejante a 1000 mg de paracetamol estándar en el estado en ayuno.

Los siguientes Ejemplos no limitativos ilustran las propiedades ventajosas de las composiciones de la invención presente.

EJEMPLO 1

En un primer ejemplo, una tableta de paracetamol de liberación prolongada de bi-capa se prepara utilizando los ingredientes siguientes:

EJEMPLO - 1 (Tableta de Bi-Capa)

No.	Ingrediente	mg por tableta
A	Capa de Liberación sostenida (Capa de LS)	
	Componentes Intragranulares:	
1	Fino de paracetamol	900.0
2	Hipromelosa (HPMC) 2208 4000 cP	50.0
3	Povidona K25	20.0
4	Fino de almidón Pregel	10.0
5	Hipromelosa (HPMC) 2910 15 cP	16.0
	Componentes Extragranulares:	
6	Estearato de magnesio	3.0
B	Capa de Liberación inmediata (Capa de LI)	

7	Paracetamol (DC90)	111.2
Tableta de bi-capa		
A	Capa de Liberación sostenida (Capa de LS)	999.0
B	Capa de Liberación inmediata (Capa de LI)	111.2
	Peso final de la Tableta (mg)	1110.2

5

El peso total de la tableta es aproximadamente 1100 mg, con aproximadamente 1000 mg de paracetamol por tableta. La capa 1 tiene un peso total de aproximadamente 1000 mg (aproximadamente 900.0mg de paracetamol), y la Capa 2 tiene un peso total de aproximadamente 110 mg (aproximadamente 100 mg de paracetamol). Las mezclas para cada una de las capas se preparan y las capas se comprimen en una prensa conveniente de tabletas de bi-capa de tipo rotatoria.

10

Instrucciones de fabricación para la capa de liberación sostenida:

15

1. Mezclar paracetamol, HPMC 2208, PVP, HPMC 2910 y Almidón Pregel en un granulador alto esfuerzo cortante.

2. Agregar agua purificada al mezclar.

3. Seguir mezclando hasta alcanzar el punto conveniente de fin de granulación.

4. Secar la granulación al % objetivo LOD.

20

5. Secar por molienda la granulación utilizando un Co-mill equipado con un tamaño de tamiz conveniente

6. Agregar lubricante, estearato de magnesio, y la combinación.

7. La mezcla está ahora lista para la compresión.

Instrucciones de fabricación para la capa de liberación inmediata:

1. Paracetamol DC 90 es utilizado como una capa de liberación inmediata.

5

EJEMPLO 2

En otro ejemplo, una tableta de paracetamol de liberación prolongada de capa única se prepara utilizando los ingredientes siguientes:

10

EJEMPLO - 2 (Tableta de capa única)

No.	Ingrediente	mg por tableta
	Componentes Intragranulares:	
1	Fino de paracetamol	900.0
2	Hipromelosa (HPMC) 2208 4000 cP	50.0
3	Povidona K25	20.0
4	Fino de almidón Pregel	10.0
5	Hipromelosa (HPMC) 2910 15 cP	16.0
	Componentes Extragranulares:	
6	Paracetamol (DC90)	111.2
7	Estearato de magnesio	3.0
	Peso final de la Tableta (mg)	1110.2

15

20

El peso total de la tableta es aproximadamente 1100 mg, con aproximadamente 1000 mg de paracetamol por tableta.

Instrucciones de fabricación para los componentes

intragranulares:

1. Mezclar fino de paracetamol, HPMC 2208, povidona, HPMC 2910 y almidón pregel en un granulador de alto esfuerzo cortante.
2. Agregar agua purificada al mezclar.
- 5 3. Seguir mezclando hasta alcanzar el punto conveniente de fin de granulación.
4. Secar la granulación al % objetivo LOD.
5. Secar por molienda la granulación utilizando un Co-mill equipado con un tamaño de tamiz conveniente
- 10 Instrucciones de fabricación para el mezclado final:
 1. Agregar la mezcla intragranular y el paracetamol DC 90 a una mezcladora de bajo esfuerzo cortante conveniente y mezcle.
 2. Agregar el lubricante, estearato de magnesio, a la mezcladora y mezcle.
- 15 La mezcla final está ahora lista para la compresión. Comprima las tabletas en una prensa de tableta rotatoria de tamaño conveniente.

EJEMPLO 3

- 20 En otro ejemplo, una tableta de paracetamol de liberación prolongada de capa única se prepara utilizando los ingredientes siguientes:

EJEMPLO - 3 (Tableta de capa única con 6% de Kollidon SR)

No.	Ingrediente	mg por tableta
	Componentes Intragranulares:	
1	Fino de paracetamol	1000.0
2	Hipromelosa (HPMC) 2208 4000 cP	32.6
3	Povidona K25	21.7
4	Fino de almidón Pregel	10.9
5	Hipromelosa (HPMC) 2910 15 cP	17.4
	Componentes Extragranulares:	
6	Kollidon SR	69.3
7	Estearato de magnesio	3.0
	Peso final de la Tableta (mg)	1154.9

Instrucciones de fabricación para la Granulación de liberación sostenida:

1. Mezclar de paracetamol, HPMC 2208, PVP, HPMC 2910 y Almidón Pregel en un granulador alto esfuerzo cortante.
2. Agregar agua purificada al mezclar.
3. Seguir mezclando hasta alcanzar el punto conveniente de fin de granulación.
4. Secar la granulación al % objetivo LOD.
5. Secar por molienda la granulación utilizando un Co-mill equipado con un tamaño de tamiz conveniente

Instrucciones de fabricación para la Mezcla Final:

1. Agregar la mezcla de liberación sostenida a una

mezcladora de bajo esfuerzo cortante conveniente.

2. Agregar Kollidon-SR y mezcle.
3. Agregar lubricante, estearato de magnesio y mezcle.

La mezcla está ahora lista para la compresión en una prensa de

5 tableta rotatoria de tamaño conveniente.

EJEMPLO 4

En otro ejemplo, una tableta de acetaminofen de liberación

10 sostenida de capa única se prepara utilizando los ingredientes siguientes:

EJEMPLO - 4 (Tableta de revestimiento entérico de capa única)

No.	Ingrediente	mg por tableta
	Componentes Intragranulares:	
1	Fino de paracetamol	900.0
15	2 Hipromelosa (HPMC) 2208 4000 cP	50.0
3	Povidona K25	20.0
4	Fino de almidón Pregel	10.0
5	Hipromelosa (HPMC) 2910 15 cP	16.0
	Componentes Extragranulares:	
6	Paracetamol (DC90)	111.2
20	7 Estearato de magnesio	3.0
	Revestimiento entérico	
8	Acryl-EZ	44.4
9	Citrato de Trietilo	4.4
	Peso final de la Tableta (mg)	1159.0

Instrucciones de fabricación para la Granulación de liberación sostenida:

1. Mezclar paracetamol, HPMC 2208, PVP, HPMC 2910 y Almidón Pregel en un granulador de alto esfuerzo cortante.
- 5 2. Agregar agua purificada al mezclar.
3. Seguir mezclando hasta alcanzar el punto conveniente de fin de granulación.
4. Secar la granulación al % objetivo LOD.
5. Secar por molienda la granulación utilizando un Co-mill
- 10 equipado con un tamaño de tamiz conveniente
6. Agregar DC 90 (paracetamol) y mezcle durante 5 minutos
7. Agregar lubricante, estearato de magnesio y mezcle.
8. La mezcla está ahora lista para la compresión
9. Comprimir las tabletas de capa única en una prensa de
- 15 tableta rotatoria de tamaño conveniente.
10. Las tabletas entonces son revestidas en una bandeja de revestimiento de tamaño conveniente utilizando Acril-EZ como un revestimiento entérico.

20

EJEMPLO 5

En este ejemplo, tres diferentes tabletas de paracetamol de liberación sostenida de bi-capas se preparan utilizando los ingredientes

siguientes:

EJEMPLO - 5 (Tableta de Bi-Capa)

No.	Ingrediente	5A	5B	5C
5	A	Capa de Liberación sostenida (Capa de LS)		
		mg por tableta		
	1	Fino de paracetamol	800.0	900.0
	2	Hipromelosa (HPMC) 2208 4000 cP	48.0	27.0
	3	Povidona K25	--	--
10	4	Fino de almidón Pregel	--	--
	5	Hipromelosa (HPMC) 2910 15 cP	--	--
	6	Estearato de magnesio	3.0	3.0
	B	Capa de Liberación inmediata (Capa de LI)		
15	7	Paracetamol (DC90)	222.4	111.2
		Tableta de bi-capa		
	A	Capa de Liberación sostenida (Capa de LS)	851.0	930.0
	B	Capa de Liberación inmediata (Capa de LI)	222.4	111.2
		Peso final de la Tableta (mg)	1073.4	1041.2

Instrucciones de fabricación para la capa de liberación sostenida:

1. Mezclar paracetamol y HPMC 2208, en un granulador de alto esfuerzo cortante.

2. Agregar agua purificada al mezclar.

3. Seguir mezclando hasta alcanzar el punto conveniente de fin de granulación.

4. Secar la granulación al % objetivo LOD.

5. Secar por molienda la granulación utilizando un Co-mill equipado con un tamaño de tamiz conveniente

6. Agregar lubricante, estearato de magnesio y mezcla.

7. La mezcla está ahora lista para la compresión

5 Instrucciones de fabricación para la capa de liberación inmediata:

Paracetamol DC 90, una mezcla disponible comercialmente (paracetamol es 90% p/p) es utilizado en la capa de liberación inmediata, y las tabletas son comprimidas en una prensa de tableta rotatoria de bi-capa de tamaño conveniente.

10 El perfil de la disolución biorrelevante de las formulaciones listadas en el Ejemplo 5 anterior, es mostrado en la Figura 1b. Es reconocido que estas formulaciones están fuera del alcance de la invención presente. Son proporcionadas como una demostración de los principios de la selección de la formulación de IVMS y del procedimiento de predicción.

15

EJEMPLO 6

En este ejemplo, dos diferentes tabletas de paracetamol de liberación sostenida de bi-capa son preparadas utilizando los ingredientes

20 siguientes:

EJEMPLO - 6

No.	Ingrediente	6A	6B
A	Capa de Liberación sostenida (Capa de LS)	mg por tableta	
1	Fino de paracetamol	800.0	900.0
2	Hipromelosa (HPMC) 2208 4000 cP	32.0	36.0
3	Povidona K25	20.0	22.5
4	Fino de almidón Pregel	10.0	11.3
5	Hipromelosa (HPMC) 2910 15 cP	16.0	18
6	Estearato de magnesio	3.0	3.4
B	Capa de Liberación inmediata (Capa de LI)		
7	Paracetamol (DC90)	222.4	111.2
Tableta de bi-capa			
A	Capa de Liberación sostenida (Capa de LS)	881.0	991.1
B	Capa de Liberación inmediata (Capa de LI)	222.4	111.2
	Peso final de la Tableta (mg)	1103.4	1102.3

15 Instrucciones de fabricación para la capa de liberación sostenida:

1. Mezclar paracetamol, HPMC 2208, PVP, HPMC 2910 y Almidón Pregel en un granulador alto esfuerzo cortante.
2. Agregar agua purificada al mezclar.
3. Seguir mezclando hasta alcanzar el punto conveniente de fin de granulación.
4. Secar la granulación al % objetivo LOD.
5. Secar por molienda la granulación utilizando un Co-mill equipado con un tamaño de tamiz conveniente

6. Agregar lubricante, estearato de magnesio y mezcle.

7. La mezcla está ahora lista para la compresión

Instrucciones de fabricación para la capa de liberación inmediata:

1. El paracetamol DC 90 es utilizado como una capa de liberación inmediata

El perfil de la disolución biorrelevante de las formulaciones listadas en el Ejemplo 6 anterior, es mostrado en la Figura 1b.

EJEMPLO 7

10

La invención presente es una tableta de paracetamol de liberación prolongada en donde la velocidad de disolución es controlada por el componente de Hipromelosa. Un proveedor actual disponible de HPMC es Shin-Etsu con el grado siendo identificado como 90SH-4000SR que tiene una viscosidad promedio de 4000cps. Para identificar los parámetros críticos de HPMC que controlan la disolución y compactación, cuatro grados diferentes de HPMCs de dos proveedores fueron evaluados – 90SH-4000 y 90SH-4000SR (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y K4M y K4MCR (Colorcon). Los cuatro grados tuvieron el mismo intervalo de viscosidad de HPMC, 3600-5200cps como se especifica en el USP. La principal diferencia entre los dos grados dentro del mismo proveedor estuvo en el tamaño de partícula con el grado de LS y LC siendo generalmente los preferidos para la formulación de liberación controlada debido a su distribución de tamaño de partícula pequeña

y estrecha. Además, mucho del K4M y K4MCR en el extremo mayor del intervalo de especificación de viscosidad también fue utilizado para determinar el efecto de la viscosidad en la disolución.

Un diagrama de Ishikawa fue utilizado para identificar las características de HPMC que pueden impactar potencialmente la disolución y la compactación. Los estudios de la pre-formulación fueron realizados para estudiar estas propiedades. Las tabletas fueron hechas con varios grados de HPMC utilizando la formulación del EJEMPLO 2 y los procedimientos del mismo. Se registró tanto una curva de perfil de FBRM como de potencia durante el procedimiento de granulación. Las tabletas fueron comprimidas a la misma dureza objetivo y se registraron los parámetros del tableado. Los estudios de disolución fueron realizados utilizando el método descrito en la presente en un Aparato de USP II en búfer a pH 7.4.

Todas las formulaciones formadas con los varios HPMCs cumplieron la especificación necesaria de disolución. Con base en el criterio de f_1/f_2 , sin embargo, se apreciaron diferencias entre los grados de HPMC dependiendo de la T_g , viscosidad y área superficial específica, que se confirmaron como atributos de calidad críticos para el HPMC. El 90SH-4000 con el T_g más alto y área superficial mayor dio una mayor disolución en comparación a otros grados. Todos los grados/lotas del HPMC mostraron un comportamiento semejante de compactación y flujo en comparación al grado 90SH-4000SR.

EJEMPLO 8**Método IVMS:**

El modelado y estimulación *in vivo* (IVMS) es un ADME de
5 fármaco a basado en la fisiología, herramienta de modelado y simulación de
PK/PD. El IVMS proporciona una plataforma para la absorción, la distribución,
el metabolismo y la excreción (ADME) de fármacos en poblaciones virtuales.
El IVMS puede guiar y ensamblar efectivamente el desarrollo de nuevas
formulaciones objetivo y los grados de línea óptima de productos de fármaco
10 incluyendo medicinas de OTC.

En las presentes formulaciones de liberación sostenida, ya que
se desarrolló el método de bio-disolución y las formulaciones fueron probadas,
los datos de disolución fueron ligados al trabajo de IVMS y procesados según
el modelo de IVMS. Los métodos y principios del IVMS fueron publicados en
15 2002-2008. Con el uso de estos métodos y principios fue descubierto
inesperadamente que con la formulación de dos capas del Ejemplo 1 y la
formulación de capa única del Ejemplo 2, que puede alcanzarse un nivel en
plasma de paracetamol de 4 µg/ml y podría ser sostenido por la duración
terapéutica necesaria.

CUADRO 1**Valores de Tiempo Efectivo terapéutico observados (TET) Pronosticado****(IVMS)**

5	Candidatos de formulación (Rango recomendado antes de comenzar el estudio)	Dosis única	Estudio clínico
		Tiempo pronosticado $\geq$ 4μg/ml	Tiempo observado $\geq$ 4μg/ml (M $\pm$ SD)
	Ejemplo 1	8.8	8.1 (6.1 ~10.1)
	Ejemplo 2	8.7	7.3 (6.3 ~ 9.0)
	Ejemplo 3	8.2	7.5 (5.0 ~ 10.0)
	Ejemplo 4	N/A	7.1 (3.5 ~10.6)

10

Variables farmacocinéticas (PK):

Las características PK de las Formulaciones del Ejemplo 1 a 4 en la presente fueron evaluadas por un estudio clínico de dosis única en el estado semi-alimentado. Sorprendentemente, fue encontrado que la formulación del Ejemplo 1 dio concentraciones en plasma arriba de 4 μ g/ml por el periodo de tiempo más largo (8.1 horas). Esto fue semejante al período de tiempo de dos dosis de una formulación estándar de paracetamol (8.3 horas). La formulación del Ejemplo 1 mantuvo las concentraciones en plasma de paracetamol mayores que 3 μ g/ml hasta la 11[°] hora después de la dosis.

La formulación del Ejemplo 1 también tuvo el valor medio más alto de AUC_(0-12 horas) (75.2 μ g*h/ml). El valor de T_{max} para la formulación del Ejemplo 1 (4.5 horas) estuvo entre los más altos de las formulaciones. Esto es sorprendente porque se esperaba que una tableta de bi-capa conteniendo 100 mg APAP en

la porción de capa inmediata tuviera una menor $T_{\max}$ que la formulación de capa única del Ejemplo 3 que no contuvo paracetamol de liberación inmediata ($T_{\max} = 4.0$ horas). La formulación del Ejemplo 1 también demostró la mayor $T \geq 5\mu\text{g/ml}$ entre las 4 formulaciones como se muestra a continuación. La $T \geq 3\mu\text{g/ml}$ para la formulación del Ejemplo 1 (10.3 horas) fue similar a los otros 3 candidatos.

CUADRO 3

Estadística resumidas para el tiempo de concentración de paracetamol en plasma igual o mayor que 5, 4, 3 y 2 $\mu\text{g/ml}$

10

15

20

Tiempo-T (horas)	Estadística	Ejemplo 1 1 g x 2 a 0 hr	Ejemplo 2 1 g x 2 a 0 hr	Ejemplo 3 1 g x 2 a 0 hr	Ejemplo 4 1 g x 2 a 0 hr	Tableta LI convencional (0.5g x 2 a 0 y 6 hrs)
$T \geq 5\mu\text{g/mL}$	Media (horas)	6.3	5.5	5.4	5.2	6.6
	Mín (horas)	4.0	3.0	2.0	1.0	4.5
	Máx (horas)	10.0	9.0	11.0	10.0	11.0
	CV (%)	31	32	43	50	26
$T \geq 4\mu\text{g/mL}$	Media (horas)	8.1	7.3	7.5	7.1	8.3
	Mín (horas)	5.0	5.0	3.0	3.0	5.5
	Máx (horas)	12.0	10.5	14.0	17.5	12.0
	CV (%)	25	23	34	50	22
$T \geq 3\mu\text{g/mL}$	Media (horas)	10.3	10.3	10.6	10.1	10.1
	Mín (horas)	7.0	7.0	6.0	5.5	7.0
	Máx (horas)	14.0	16.0	17.0	17.5	13.0
	CV (%)	20	25	26	40	18

Datos de PK del Estudio clínico en estado estacionario

La formulación del Ejemplo 1 fue evaluada para determinar la bioequivalencia en el estado estacionario (24 horas finales de la dosificación) entre 2000mg de paracetamol del Ejemplo 1 dada dos veces al día, dosis de 5 1330mg de una formulación de paracetamol de liberación prolongada de 8- horas, Panadol® Extend dada 3 veces al día y 1000mg de una formulación convencional de paracetamol de liberación inmediata, Panadol®, dada 4 veces al día por 3 días. En estado estacionario, 2000 mg de la formulación del Ejemplo 1 (2000 mg de paracetamol dos veces al día) fue bioequivalente a 10 ambas de una formulación de paracetamol de liberación prolongada de 8 horas, Panadol® Extend (1330 mg de paracetamol 3 veces al día) y una formulación convencional de paracetamol de liberación inmediata, Panadol® (1000 mg de paracetamol 4 veces al día) con respecto a C_{max} , AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} del paracetamol. Durante un periodo de 24 hr en el estado 15 estacionario el periodo de tiempo medio donde el paracetamol en plasma fue mayor que o igual a 4µg/ml para el Ejemplo 1 fue significativamente más largo (1.5 horas) que la formulación convencional de liberación inmediata, Panadol® dosificado cuatro veces al día. Esto es clínicamente relevante así como estadísticamente significativo ($P=0.0046$).

Datos de PK de Estudios de PK de Base (En ayuno y alimentado) Contra Formulación convencional de liberación inmediata

Las características de PK de la formulación de bi-capa del Ejemplo 1 fueron evaluadas en un estudio de dosis única para determinar las

5 características de absorción y efecto del alimento de la formulación en un estado alimentado y en ayuno. La formulación del ejemplo 1 fue dada como una dosis única de 2000 mg de paracetamol (1000 mg X 2 tabletas). La formulación convencional de liberación inmediata Pandaol ® fue dada como una dosis única de 1000 mg (500 mg X 2 tabletas). 2000 mg de la

10 Formulación del Ejemplo 1 fue absorbida bien en ambos estados en ayuno y alimentado con más de 90% de biodisponibilidad relativa en comparación con una formulación convencional de liberación inmediata, Panadol®. El tiempo en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) de 2000mg de la formulación del Ejemplo 1 fue aproximadamente el doble que una dosis (1000mg) de

15 Panadol® estándar. Sorprendentemente el alimento tuvo un efecto significativo en la exposición pico del paracetamol al aumentar la C_{max} de 2000mg de la formulación del Ejemplo 1 y disminuyendo la C_{max} del Panadol®. El alimento provocó una disminución significativa en el grado total de la absorción del paracetamol ($AUC_{0-\text{inf}}$) para Panadol® pero tuvo menos

20 impacto para la formulación del Ejemplo 1.

Farmacodinámica

No hay una liga bien establecido de PK-PD para el paracetamol. El pensamiento convencional sugiere que para que el paracetamol sea efectivo, el paracetamol debe estar presente en el plasma sanguíneo a una
5 concentración de por lo menos 3 µg/ml - 4 µg/ml. Se cree que el tiempo arriba de por lo menos 3 µg/ml, y más importante el tiempo arriba de 4 µg/ml, puede ser clínicamente significativo. El tiempo arriba de 5 µg también puede ser clínicamente significativo.

Así, un aspecto de la invención presente es el tiempo que el
10 paracetamol debe estar presente en la sangre a una concentración de por lo menos 3 µg/ml, tal como por aproximadamente una ventana de 10 horas. Otro aspecto de la invención presente es el tiempo que el paracetamol debe estar presente en la sangre a una concentración de por lo menos 4 µg/ml, tal como por aproximadamente una ventana de 8 horas. Otro aspecto de la invención
15 presente es el tiempo que el paracetamol debe estar presente en la sangre a una concentración de por lo menos 5 µg/ml, tal como por aproximadamente una ventana de 6 horas, cuando se dosifica a 2000 mg de paracetamol dos veces al día, y como se compara con la formulación convencional de liberación inmediata cuando se toma como una dosis de 1000mg cuatro veces
20 al día.

Otro aspecto de la invención es el valor de C_{max} en plasma obtenido por las formulaciones de la invención presente. Aun cuando las formulaciones de la invención presente fueron dadas a una mayor dosis de

paracetamol (2000mg) que otras formulaciones convencionales, la C_{max} en el estado en ayuno es menor que una formulación convencional de liberación inmediata dosificada a la mitad de esa cantidad (1000mg). Como resultado de una menor C_{max} , no se esperó observar efectos adversos adicionales con las formulaciones de la invención presente en comparación con una formulación convencional de liberación inmediata.

El tiempo mínimo que una formulación debe estar en o arriba de los niveles deseados en plasma es también un aspecto de esta invención. Como se muestra en el Cuadro 3 anterior, un aspecto de la invención es una concentración media en plasma de 5 µg/ml que debería mantenerse por lo menos aproximadamente 6 horas; o una concentración en plasma media de por lo menos 4 µg/ml que debía mantenerse por lo menos aproximadamente 8.0 horas; o una concentración media en plasma de por lo menos aproximadamente 3 µg/ml por lo menos aproximadamente 10 horas. La concentración media en plasma debe ser mantenida para éstos períodos de tiempo más largos que una formulación estándar de liberación inmediata.

En otra modalidad de la invención, el grado de absorción del paracetamol debe equivaler a un paracetamol convencional de liberación inmediata. También es deseado que la concentración en plasma del fármaco terapéuticamente activo de paracetamol debiera ser alcanzada rápidamente por la fase de liberación inmediata del paracetamol.

Otro aspecto de la invención es la pendiente de descenso en el nivel en plasma de APAP. En un estudio clínico de dosis repetida, la constante

de la velocidad de eliminación (K_{el}) para la formulación de la invención presente fue 25% menor que esa para la formulación convencional de liberación inmediata. Esto está relacionado a una velocidad de liberación controlada más lenta del paracetamol de las tabletas de la formulación, tales como esas ejemplificadas por el Ejemplo 1, en comparación con una formulación convencional de liberación inmediata. Las constantes de la velocidad de eliminación de las tabletas del Ejemplo 1 y las tabletas de una formulación de liberación prolongada, Panadol® Extend, también se encontraron comparables (0.26 hr^{-1} y 0.27 hr^{-1} , respectivamente).

Se desarrolló un procedimiento de disolución biorrelevante para reflejar la liberación o absorción de fármaco in vivo. La disolución de varios productos disponibles comercialmente de liberación sostenida fue evaluada en medios diferentes de disolución, a pH diferente y a rotaciones diferentes por minuto. Los datos fueron correlacionados con datos conocidos in vivo para la misma formulación. La mejor correlación fue obtenida con un aparato USP II en 900 ml de búfer de fosfato 40mM, a pH 7.4 y a 75 RPM. Este fluido fue utilizado para todas las formulaciones probadas.

Utilizando un modelo de disolución biorrelevante tal como ese descrito en la presente, Figuras 1A y 1B demuestra las características de disolución de las formulaciones de ejemplo y de la formulación disponible comercialmente de paracetamol de liberación inmediata, Panadol®, y una formulación de liberación prolongada de 8 horas, Panadol® Extend.

La figura 5 demuestra el Tiempo de efecto terapéutico (TET) de

las varias formulaciones de ejemplo.

La descripción antes mencionada es considerada esa de las modalidades preferidas únicamente. Las modificaciones de la invención serán ideadas por los expertos en la técnica y a esos que hacen o utilizan la invención. Por lo tanto, se comprende que las modalidades mostradas en los dibujos y descritas antes son solamente para propósitos ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención, que es definida por las reivindicaciones siguientes como es interpretado según los principios de los derechos de patentes, incluyendo la doctrina de equivalentes.

10

Referencias

1. J.T. DiPiro, R.L. Talbert, G.C. Yee, et al., Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 7e.
2. C. Dollery. Therapeutic drugs, vol 1; 2nd ed. Churchill Livingston Publications: 1999. p A19-21.
3. M Hossain, J.W. Ayres, Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the design of controlled-release beads with acetaminophen as model drug. J Pharm Sci 1992; 81: 444–448.
4. D.J. Liu, et al., Simulating/predicting in vivo absorption profile. AAPS Workshop on Computer Simulation and Its Role in Drug Development Research. 2002
5. D.J. Liu, Profiling Drug Absorption and Metabolism by In Situ Gastrointestinal Perfusion Studies to Predict in vivo Performance of Oral

20

Drugs. American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting, 2008

6. D.J. Liu, G. Davies, et al., New IVMS approach to develop novel oral drug formulation, American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting, 2010

7. J.C. Nielsen, P. Bjerring, L. Arendt-Nielsen. A comparison of the hypoalgesic effect of paracetamol in slow-release and plain tablets on laser-induced pain. Br J Clin Pharmacol 1991;31: 267-270.

8. D.J. Liu, Apply In Vivo Modeling and Simulation to Identify the Minimum Therapeutic/Effective Doses (MTD/MED) of Paracetamol for Pain Relief. 8th World Congress World Institute of Pain Management Annual Meeting, 2012

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Una formulación de liberación sostenida para administración oral que comprende aproximadamente 2000 mg de paracetamol presente en una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol, proporcionando un nivel en plasma terapéutico de paracetamol en un humano con la administración, cuyo nivel en plasma está
10 en o arriba de por lo menos 4 $\mu\text{g/ml}$ por una duración media de aproximadamente 8 horas, para una característica farmacocinética de dosis única tanto en el estado en ayuno como alimentado.

 2.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el nivel en plasma es por lo
15 menos 3 $\mu\text{g/ml}$ por una duración media de aproximadamente 10 horas.

 3.- La formulación de liberación sostenida de acuerdo a las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada además porque el nivel en plasma está en o arriba de por lo menos 5 $\mu\text{g/ml}$ por una duración media de aproximadamente 6 horas.

20 4.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la duración de tiempo de la concentración en plasma de paracetamol en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) para una dosis única de 2000mg de paracetamol de liberación

sostenida es aproximadamente el doble que esa para una dosis única de 1000 mg de paracetamol de liberación inmediata.

5.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la duración de tiempo de
5 concentración en plasma de paracetamol en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) para una dosis única de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida es aproximadamente 8.0-8.6 hrs y la duración de tiempo de concentración en plasma de paracetamol en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) para una dosis única de una dosis de 1000mg de paracetamol de
10 liberación inmediata es aproximadamente 4.0-4.2 hrs.

6.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la duración de tiempo de concentración en plasma de paracetamol en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) para una dosis única de 2000mg de paracetamol de liberación
15 sostenida es 36 a 46% mayor que esa para una dosis única de una dosis de 1330 mg de paracetamol de liberación prolongada, formulada para administración tres veces al día.

7.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada además porque la duración de tiempo de
20 concentración en plasma de paracetamol en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) para una dosis única de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida es aproximadamente 8.0-8.6 hrs y la duración de tiempo de concentración en plasma de paracetamol en o arriba del nivel terapéutico

($\geq 4\mu\text{g/ml}$) para una dosis única de una dosis de 1330 mg de paracetamol de liberación prolongada es aproximadamente 5.9-6.2 hrs.

8.- La formulación de liberación sostenida de acuerdo a las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada además porque la formulación
5 proporciona un tiempo mediano para la máxima concentración en plasma de paracetamol (T_{max}) de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 6.5 horas después de la administración de una dosis única de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida.

9.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con
10 cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque proporciona una amplitud (duración de tiempo) en o por arriba de 50% de la altura de una curva de concentración media en plasma/tiempo del paracetamol de aproximadamente 7 hrs a aproximadamente 9 hrs después de la administración de una dosis única de 2000mg de paracetamol de liberación
15 sostenida.

10.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque proporciona una máxima concentración media en plasma (C_{max}) del paracetamol que es mayor que aproximadamente 3 a aproximadamente 4
20 veces la mínima concentración de nivel medio en plasma (C_{min}) de paracetamol en aproximadamente 12 horas después de la administración de una dosis única de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida.

11.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con

la reivindicación 1, caracterizada además porque proporciona una concentración media en plasma (C_{max}) de paracetamol de aproximadamente 6.3µg/ml a aproximadamente 17.1µg /ml, con base en la administración de una dosis única de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida.

5 12.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque proporciona una concentración media en plasma (C_{max}) de paracetamol de aproximadamente 8.9µg/ml a aproximadamente 12.5µg/ml, con base en la administración de una dosis única de 2000 mg de paracetamol.

10 13.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque proporciona una concentración media en plasma (C_{max}) de paracetamol de aproximadamente 8µg/ml a aproximadamente 13µg /ml, con base en la administración de una dosis única de 2000mg de paracetamol.

15 14.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque proporciona una $AUC_{(0-24)}$ media o $AUC_{(0-\infty)}$ media de por lo menos 80% a aproximadamente 125% de la $AUC_{(0-24)}$ media o la $AUC_{(0-\infty)}$ media proporcionada por la administración de 1000 mg de un estándar de referencia
20 de liberación inmediata 4 veces al día, en donde la dosis diaria de l estándar de referencia es sustancialmente igual a una dosis dos veces al día de la formulación de paracetamol de liberación sostenida.

15.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con

la reivindicación 14, caracterizada además porque proporciona una $AUC_{(0-24)}$ media o $AUC_{(0-\infty)}$ media de por lo menos aproximadamente 95 % a aproximadamente 105% de la $AUC_{(0-24)}$ media o $AUC_{(0-\infty)}$ media en donde la dosis de 4 veces al día de la referencia estándar es sustancialmente igual a la

5 dosis de dos veces al día de paracetamol de liberación sostenida.

16.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque proporciona una $AUC_{(0-6)}$ media de por lo menos 95% a aproximadamente 105% de la $AUC_{(0-6)}$ media proporcionada por la administración de una dosis

10 de 1000 mg de un estándar de referencia de liberación inmediata.

17.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque proporciona una $AUC_{(0-6)}$ media de por lo menos 85% a aproximadamente 115% de la $AUC_{(0-6)}$ media proporcionada por la administración de una dosis

15 de 1000 mg de un estándar de referencia de liberación inmediata.

18.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque el K_{el} es aproximadamente 0.09 a aproximadamente 0.17 hr^{-1} en el estado alimentado.

20 19.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque el K_{el} es aproximadamente 0.13 hr^{-1} en un estado alimentado.

20.- La formulación de liberación sostenida conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque el K_{el} es aproximadamente 0.05 to aproximadamente 0.13 hr^{-1} en el estado en ayuno.

21.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada además porque el K_{el} es aproximadamente 0.09 hr^{-1} en un estado en ayuno.

22.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque la formulación tiene una característica farmacocinética de dosis única en el estado en ayuno y alimentado de: a) una AUC $(0-\infty)$ media es aproximadamente 77 $\mu g \cdot h/ml$ a aproximadamente 133 $\mu g \cdot h/ml$ (o más); y b) un K_{el} es aproximadamente 0.5 a aproximadamente 0.13 hr^{-1} en estado en ayuno o un K_{el} de aproximadamente 0.09 a aproximadamente 0.17 hr^{-1} en estado alimentado; y c) la cantidad de paracetamol de 2000mg es administrada en comparación con una dosis única de 1000mg de paracetamol de liberación inmediata, formulada para la administración cada 4-6 horas, o en comparación con una dosis única de 1330 mg una formulación de liberación prolongada de paracetamol, formulada para la administración cada 8 horas.

23.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque proporciona una AUC $(0-\infty)$ media de aproximadamente 95 $\mu g \cdot h/ml$ a aproximadamente 115 $\mu g \cdot h/ml$ en el estado en ayuno con base en la administración de una dosis de 2000mg de paracetamol.

24.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada además porque proporciona una AUC (0- ∞) media geométrica de aproximadamente 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 110 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el estado en ayuno con base en la administración de una dosis de 2000mg de paracetamol.

25.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque la formulación de liberación sostenida es una tableta de bi-capa que tiene una fase de liberación sostenida en una capa y una fase de liberación inmediata en la otra capa.

26.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada además porque la fase de liberación sostenida comprende un polímero formador de matriz de hidroxipropilmetil celulosa para proporcionar la liberación sostenida de paracetamol.

27.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada además porque la hidroxipropilmetil celulosa comprende una hipromelosa de alta viscosidad y una hipromelosa de baja viscosidad.

28.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada además porque la hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad tiene una viscosity de aproximadamente 3500 a aproximadamente 6000 centipoises.

29.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con

la reivindicación 25 a 28, caracterizada además porque la hipromelosa de alta viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 7% en peso de la fase de liberación sostenida.

5 30.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 27 a 29, caracterizada además porque la hipromelosa de alta viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 4% a aproximadamente 6% en peso de la fase de liberación sostenida.

10 31.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada además porque la hipromelosa de baja viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso de la fase de liberación sostenida.

15 32.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada además porque la hipromelosa de baja viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% en peso de la fase de liberación sostenida.

33.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 32, caracterizada además porque la fase de liberación sostenida comprende un almidón modificado presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% p/p.

20 34.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada además porque el almidón modificado es un almidón pre-gelatinizado.

35.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con

la reivindicación 26 o reivindicación 27, caracterizada además porque la hidroxipropilmetil celulosa comprende una hipromelosa de alta viscosidad y una hipromelosa de baja viscosidad presentes en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% en peso de la cantidad total
5 de componentes de liberación sostenida.

36.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 35, caracterizada además porque la proporción de paracetamol en la fase de liberación sostenida a la fase de liberación inmediata es aproximadamente 80:20.

10 37.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada además porque la proporción de paracetamol en la fase de liberación sostenida a la fase de liberación inmediata es aproximadamente 90:10.

15 38.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizada además porque la formulación de liberación sostenida es una tableta de monolito que tiene una fase de liberación sostenida y una fase de liberación inmediata en una capa.

20 39.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 38, caracterizada además porque la fase de liberación sostenida comprende un polímero formador de matriz de hidroxipropilmetil celulosa para proporcionar la liberación sostenida de paracetamol.

40.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 39, caracterizada además porque la hidroxipropilmetil

celulosa comprende una hipromelosa de alta viscosidad y una hipromelosa de baja viscosidad.

41.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada además porque la hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad tiene una viscosidad de aproximadamente 3500 a aproximadamente 6000 centipoises.

42.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 40 o 41, caracterizada además porque la hipromelosa de alta viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 4% en peso del peso de la formulación de liberación sostenida.

43.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada además porque la proporción de hipromelosa de alta viscosidad a hipromelosa de baja viscosidad está presente en aproximadamente una proporción de 2:1.

44.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 43, caracterizada además porque la hipromelosa de baja viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 3% en peso del peso de la formulación de liberación sostenida.

45.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque la formulación es administrada a dicho humano como dos tabletas,

opcionalmente dos veces al día.

46.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada además porque el nivel en plasma de paracetamol está en o arriba de por lo menos 4 µg/ml por una duración media
5 de tiempo de aproximadamente 16 horas (durante 24 horas en el estado estacionario).

47.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque tiene el siguiente perfil de bio-disolución *in vitro* de los intervalos de liberación
10 de disolución en varios puntos de tiempo (como es determinado por el aparato USP Tipo II, paleta rotatoria, con 900 ml de búfer de Fosfato a pH 7.4, 37 °C ajustado a una velocidad de rotación de 75rpm) de: 2 a 15% liberado en 15 minutos; 4 a 22% liberado en 30 minutos; 10 a 40% liberado en 60 minutos; 22 a 62% liberado en 180 minutos 50 a 88% liberado en 360 minutos; >90%
15 liberado después de 720 minutos.

48.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, caracterizada además porque tiene un perfil de disolución *in vitro* de los intervalos de perfil de disolución en varios puntos de tiempo (como es determinado por el aparato USP Tipo II, paleta
20 rotatoria, con 900 ml de búfer de Fosfato a pH 7.4, 37 °C ajustado a una velocidad de rotación de 75rpm) de: 10 a 30% liberado después de 30 minutos; 20 a 40% liberado después de 90 minutos; 35 a 55% liberado después de 180 minutos; y >80% liberado después de 600 minutos.

49.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o 39-45, caracterizada además porque tiene un perfil de disolución *in vitro* de (como es determinado por el aparato USP Tipo II, paleta rotatoria, con 900 ml de búfer de Fosfato a pH 7.4, 37 C
5 ajustado a una velocidad de rotación de 75rpm): 5 a 25 % liberado después de 30 minutos; 15 a 35 % liberado después de 90 minutos; 35 a 55 % liberado después de 180 minutos; y >80% liberado después de 600 minutos.

50.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque es
10 bioequivalente a una segunda formulación con respecto a la AUC indicando que el grado de absorción fue el mismo que para un paracetamol convencional de liberación inmediata, o la formulación de liberación sostenida es bien absorbida tanto en el estado en ayuno como alimentado con más de 90% de biodisponibilidad relativa en comparación con una formulación
15 convencional de liberación inmediata y una formulación de liberación prolongada de 8 horas, en una base de dosis ajustada.

51.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque proporciona una máxima concentración media en plasma (C_{max}) del
20 paracetamol que es aproximadamente 5 a aproximadamente 6 veces la mínima concentración de nivel en plasma medio (C_{min}) de paracetamol en aproximadamente 12 horas después de la administración de una dosis de 2000 mg en el estado estacionario.

52.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque proporciona una concentración media en plasma (C_{max}) del paracetamol de aproximadamente $9\mu\text{g/ml}$ a aproximadamente $17\mu\text{g /ml}$, con base en la administración de una
5 dosis repetida (estado estacionario) de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida.

53.- Una formulación de liberación sostenida de paracetamol que tiene una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol con las siguientes características farmacocinéticas
10 en un humano con la dosis repetida (estado estacionario) para administración oral en los estados en ayuno y alimentado: a) un nivel en plasma de paracetamol que tiene una mínima duración de tiempo por arriba de la media de por lo menos $4\mu\text{g/ml}$ por aproximadamente 16 horas (durante 24 horas en el estado estacionario); b) en donde la $AUC_{(0-\infty)}$ media es aproximadamente
15 $173\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ en el estado estacionario de la formulación de la presente invención (cuando se administra dos veces al día); y c) en donde los intervalos de confianza del 90% para las proporciones de la formulación de la presente invención contra la formulación de liberación sostenida de 8 horas, y la formulación de la presente invención contra la formulación convencional de
20 liberación inmediata para los tres parámetros de PK (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, y C_{max}) todos caen dentro de los límites de la bioequivalencia (0.8, 1.25); y d) la cantidad de acetaminofen administrada es 2000 mg dos veces al día por tres días, en comparación con 1000 mg de paracetamol de liberación inmediata

cuatro veces al día por tres días y 1330 mg de paracetamol de 8 horas tres veces al día por tres días.

54.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada además porque el nivel en plasma de paracetamol está en o arriba de por lo menos $4\mu\text{g/ml}$ por una duración media de aproximadamente 17 horas (durante 24 horas en el estado estacionario).

55.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada además porque el K_{el} es aproximadamente 0.26 hr^{-1} .

56.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada además porque el índice de fluctuación FI es aproximadamente 1.4.

57.- Una formulación de liberación sostenida de paracetamol administrada en dos tabletas cada tableta tiene una fase de liberación sostenida y una fase de liberación inmediata de paracetamol con las siguientes características en un humano con la administración oral de una dosis única: a) un nivel en plasma de paracetamol que tiene una mínima duración de tiempo por arriba de la media de por lo menos $5\mu\text{g/ml}$ por aproximadamente 6 horas después de una dosis única; b) un nivel en plasma de paracetamol que tiene una mínima duración de tiempo por arriba de la media de por lo menos $4\mu\text{g/ml}$ por aproximadamente 8 horas después de una dosis única; c) un nivel en plasma de paracetamol que tiene una mínima duración de tiempo por arriba de la media de por lo menos $3\mu\text{g/ml}$ por

aproximadamente 10 horas después de una dosis única; d) en donde la $AUC_{(0-\infty)}$ media es aproximadamente $85 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a aproximadamente $120 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; e) en donde la $AUC_{(0-24)}$ media es aproximadamente $64 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a aproximadamente $124 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; f) en donde la $AUC_{(0-6)}$ media es
 5 aproximadamente $38 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a aproximadamente $40 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; y g) en donde los intervalos de confianza del 90% para las proporciones de la formulación de liberación prolongada/formulación convencional de liberación inmediata y la formulación de liberación prolongada/formulación prolongada de 8 horas para los tres parámetros farmacocinéticos $AUC(0-\infty)$, $AUC(0-t)$, y C_{max} todos caen
 10 dentro de los límites de la bioequivalencia [0.80, 1.25]; y h) la cantidad de paracetamol administrada es 2000mg, en comparación con una cantidad equivalente de paracetamol de liberación inmediata.

58.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 57, caracterizada además porque el K_{el} es aproximadamente
 15 0.5 hr^{-1} a aproximadamente 0.13 h^{-1}

59.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 57, caracterizada además porque la T_{max} es aproximadamente 3 horas a aproximadamente 6.5 horas.

60.- La formulación de liberación sostenida de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada además porque la $AUC_{(0-\infty)}$ es
 20 aproximadamente $173 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$.

61.- Un método para tratar analgesia o dolor en un humano necesitado del mismo, que comprende administrar a dicho humano una

formulación de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

62.- Un método para tratar analgesia o dolor en un humano necesitado del mismo, que comprende administrar a dicho humano una
5 formulación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 2000 mg de paracetamol presente en una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol, proporcionando un nivel en plasma terapéutico de paracetamol en un humano con la administración, cuyo nivel en plasma está en o arriba de por lo menos 3
10 $\mu\text{g/ml}$ por una duración media de aproximadamente 10 horas, y un nivel en plasma en o por arriba de por lo menos 4 $\mu\text{g/ml}$ por una duración media de aproximadamente 8 horas, para una característica farmacocinética de dosis única tanto en el estado en ayuno como alimentado.

63.- Un método para tratar analgesia o dolor en un humano
15 necesitado del mismo, que comprende administrar a dicho humano una formulación de liberación sostenida que comprende aproximadamente 2000mg de paracetamol presente en una fase de liberación sostenida de paracetamol y una fase de liberación inmediata de paracetamol, en donde dicha forma de dosis tiene el siguiente perfil de bio-disolución *in vitro* de los
20 intervalos de liberación de disolución en varios puntos de tiempo (como es determinado por el aparato USP Tipo II, paleta rotatoria, con 900 ml de búfer de Fosfato a pH 7.4, 37 °C ajustado a una velocidad de rotación de 75rpm) de:
2 a 15% liberado en 15 minutos; 4 a 22% liberado en 30 minutos; 10 a 40%

liberado en 60 minutos; 22 a 62% liberado en 180 minutos 50 a 88% liberado en 360 minutos; >90% liberado después de 720 minutos, y en donde dicha formulación proporciona una concentración en plasma terapéuticamente efectiva durante un periodo de 12 horas para tratar analgesia o dolor.

5 64.- El método de conformidad con la reivindicación 63, caracterizado además porque la formulación de liberación sostenida es una tableta de bi-capa que tiene una fase de liberación sostenida en una capa y una fase de liberación inmediata en la otra capa.

 65.- El método de conformidad con la reivindicación 64,
10 caracterizado además porque la fase de liberación sostenida comprende un polímero formador de matriz de hidroxipropilmetilcelulosa para proporcionar la liberación sostenida de paracetamol.

 66.- El método de conformidad con la reivindicación 65,
 caracterizado además porque la hidroxipropilmetilcelulosa comprende una
15 hipromelosa de alta viscosidad y una hipromelosa de baja viscosidad.

 67.- El método de conformidad con la reivindicación 66,
 caracterizado además porque la hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad
 tiene una viscosidad de aproximadamente 3500 a aproximadamente 6000
 centipoises.

20 68.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66 a 67, caracterizado además porque la hipromelosa de alta viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 7% en peso de la fase de liberación sostenida.

69.- El método de conformidad con la reivindicación 68, caracterizado además porque la hipromelosa de alta viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 4% a aproximadamente 6% en peso de la fase de liberación sostenida.

5 70.- El método de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado además porque la hipromelosa de baja viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso de la fase de liberación sostenida.

10 71.- El método de conformidad con la reivindicación 70, caracterizado además porque la hipromelosa de baja viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% en peso de la fase de liberación sostenida.

15 72.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 64 a 71, caracterizado además porque la fase de liberación sostenida comprende un almidón modificado presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% p/p.

73.- El método de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado además porque el almidón modificado es un almidón pre-gelatinizado.

20 74.- El método de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado además porque la hidroxipropilmetilcelulosa comprende una hipromelosa de alta viscosidad y una hipromelosa de baja viscosidad presente en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% en peso

de la cantidad total de los componentes de liberación sostenida.

75.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 62 a 74, caracterizado además porque la proporción de paracetamol en la fase de liberación sostenida a la fase de liberación inmediata es aproximadamente 80:20.

76.- El método de conformidad con la reivindicación 75, caracterizado además porque la proporción de paracetamol en la fase de liberación sostenida a la fase de liberación inmediata es aproximadamente 90:10.

77.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 62, caracterizado además porque la formulación de liberación sostenida es una tableta de monolito que tiene una fase de liberación sostenida y una fase de liberación inmediata en una capa.

78.- El método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado además porque la fase de liberación sostenida comprende un polímero formador de matriz de hidroxipropilmetilcelulosa para proporcionar una liberación sostenida de paracetamol.

79.- El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado además porque la hidroxipropilmetilcelulosa comprende una hipromelosa de alta viscosidad y una hipromelosa de baja viscosidad.

80.- El método de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado además porque la hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad tiene una viscosidad de aproximadamente 3500 a aproximadamente 6000

centipoises.

81.- El método de conformidad con la reivindicación 79 u 80, caracterizado además porque la hipromelosa de alta viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 4% en peso del peso de la formulación de liberación sostenida.

82.- El método de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado además porque la proporción de hipromelosa de alta viscosidad a hipromelosa de baja viscosidad está presente en aproximadamente una proporción de 2:1.

83.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 79, caracterizado además porque la hipromelosa de baja viscosidad está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso del peso de la formulación de liberación sostenida.

84.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 62 a 83, caracterizado además porque la formulación es administrada a dicho humano como dos tabletas, opcionalmente dos veces al día.

85.- Una formulación de liberación sostenida que contiene 1000 mg de paracetamol presente en una fase de liberación sostenida y una fase de liberación inmediata en la que la proporción del paracetamol en la fase de liberación sostenida a la fase de liberación inmediata es aproximadamente 80-90% a 10-20% y en donde la fase de liberación sostenida comprende un

polímero formador de matriz de por lo menos una hidroxipropilmetilcelulosa y
jun almidón, y la que cuando es ingerida por un humano reduce la máxima
concentración en plasma de paracetamol lograda (C_{max}) por lo menos
aproximadamente 4.5% en el estado estacionario (con relación a las
5 formulaciones de paracetamol de liberación rápida), y aumenta el tiempo para
alcanzar la máxima concentración en plasma de paracetamol (T_{max}) por lo
menos aproximadamente 140% en el estado estacionario (con relación a las
formulaciones de liberación rápida), mientras tiene un efecto insignificante en
el área bajo la curva de tiempo concentración en plasma de paracetamol
10 $AUC_{(0-24)}$; $AUC_{(0-24)}$ media de aproximadamente 165 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para paracetamol
de liberación sostenida en el estado estacionario (2000mg dosificado cada 12
horas) contra una $AUC_{(0-24)}$ media de aproximadamente 168 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para
1000mg de liberación inmediata en el estado estacionario (dosificado cada 6
horas) y en donde la formulación es repetidamente administrada (estado
15 estacionario).

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención presente está dirigida a una composición farmacéutica de liberación sostenida de dos veces al día de paracetamol que
5 tiene una fase de liberación inmediata de paracetamol y una fase de liberación sostenida de paracetamol, dicha composición tiene propiedades farmacocinéticas únicas y ventajosas y una composición farmacéutica que comprende sólo una fase de liberación sostenida de paracetamol que tiene propiedades farmacocinéticas únicas y ventajosas.

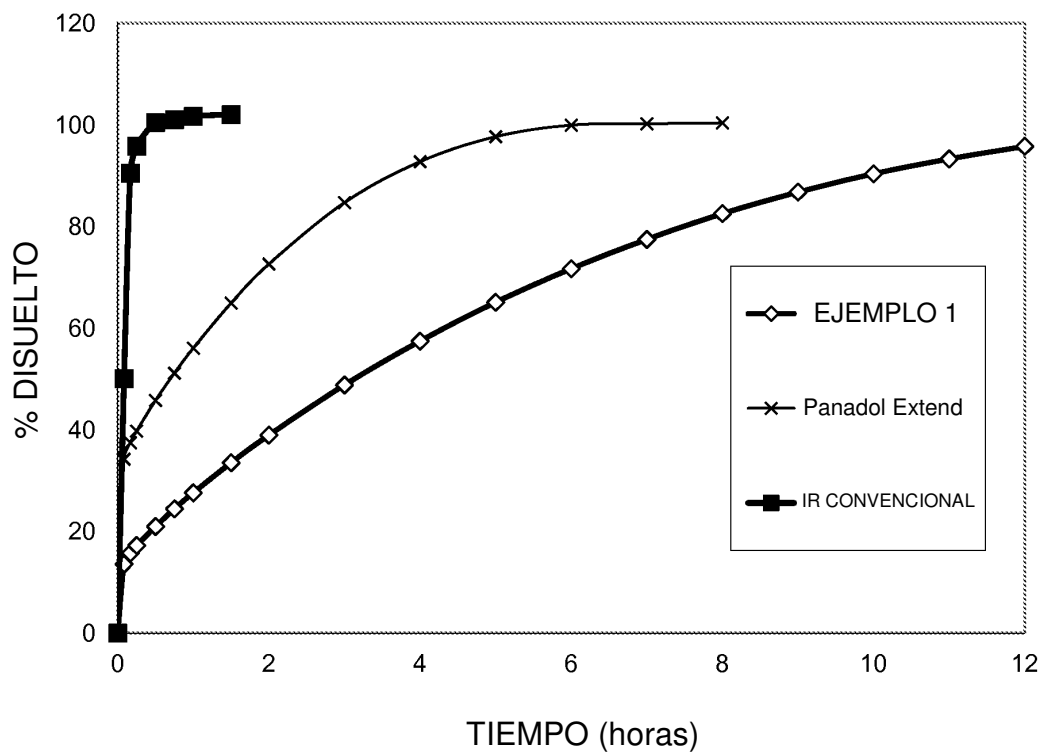


FIG. 1A

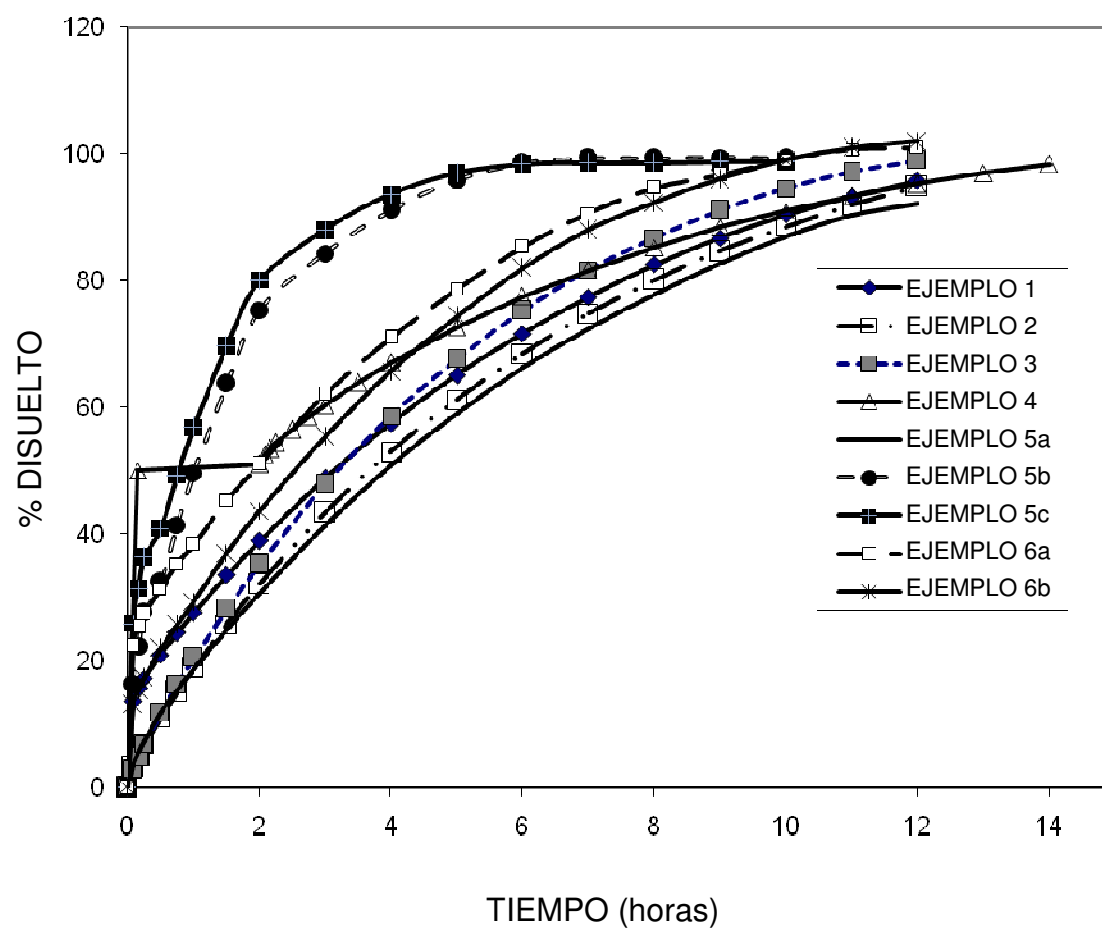


FIG. 1B

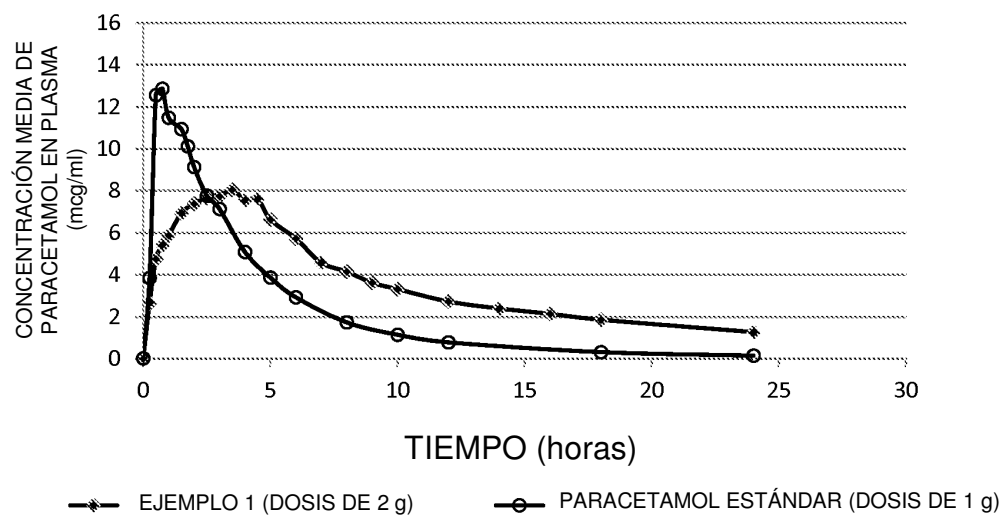


FIG. 2A

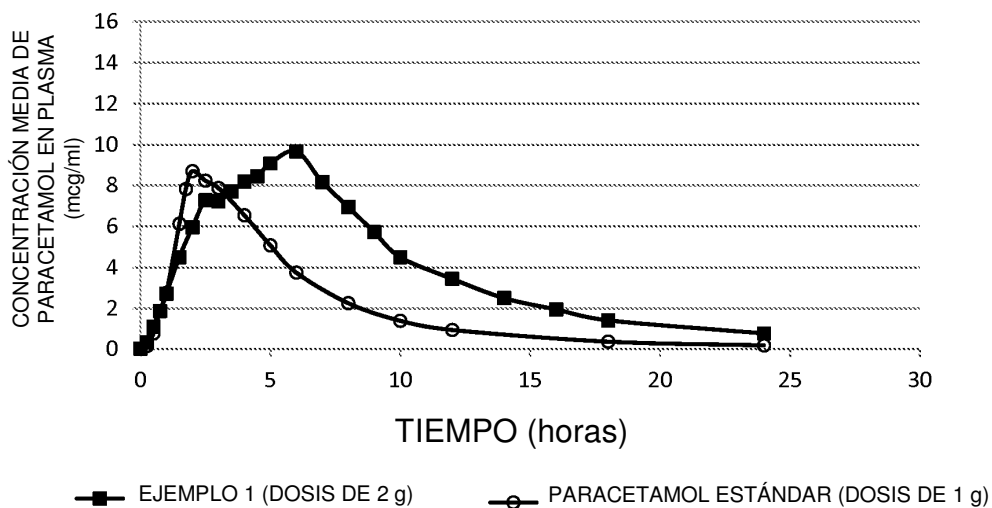


FIG. 2B

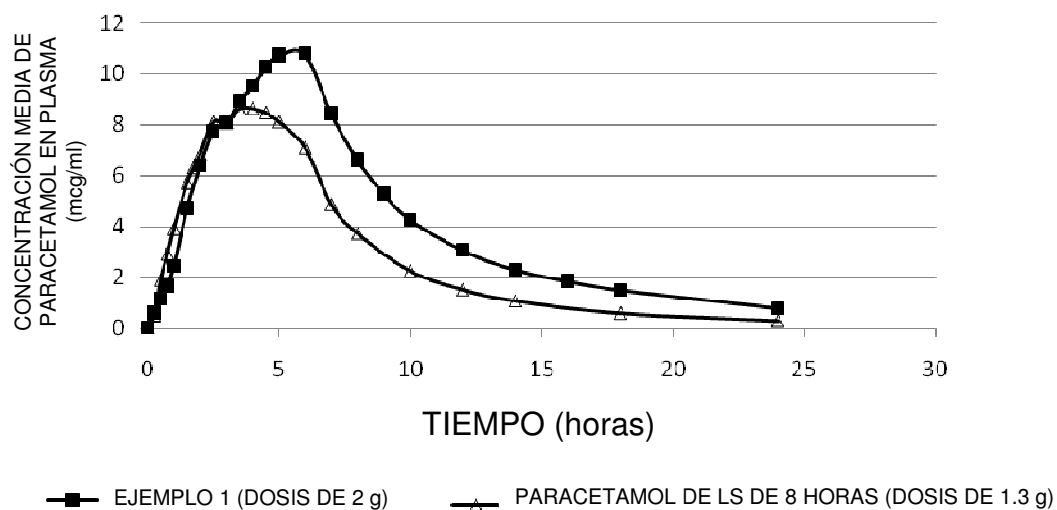


FIG. 3A

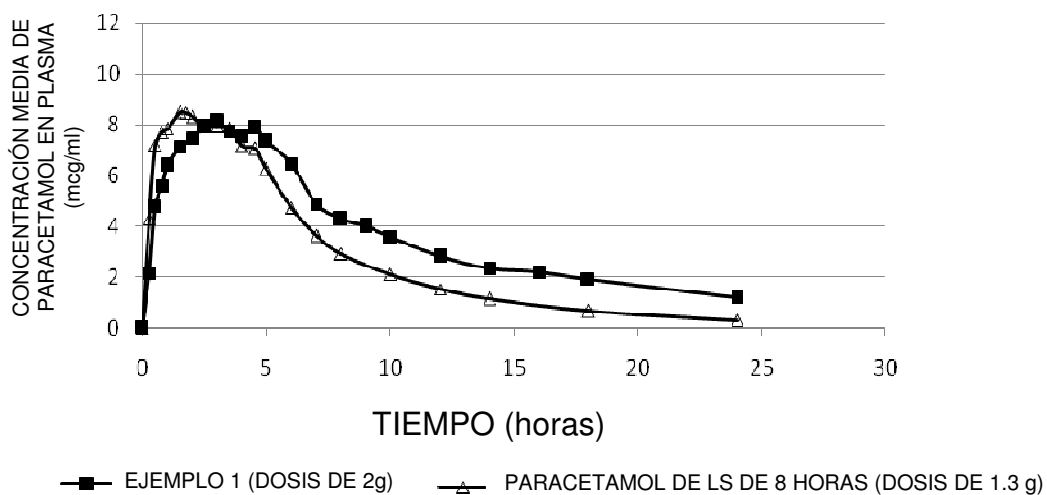


FIG. 3B

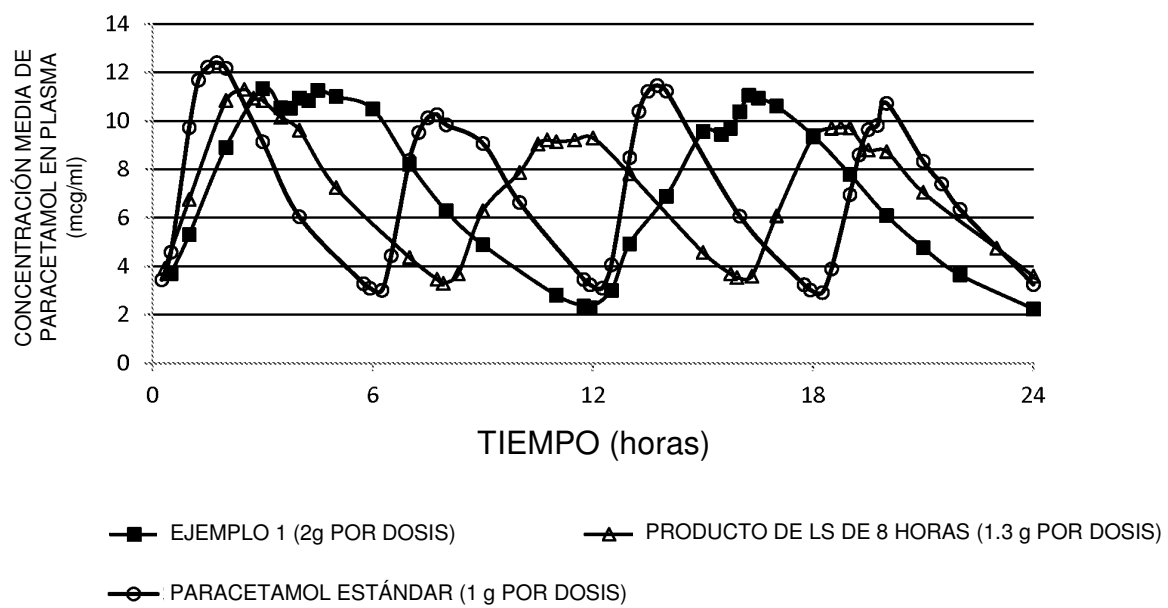


FIG. 4

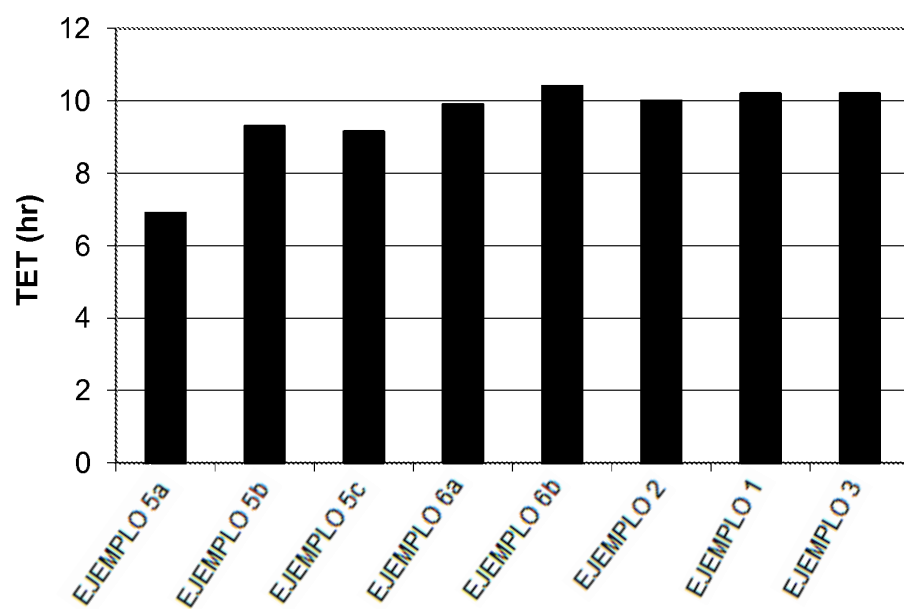


FIG. 5

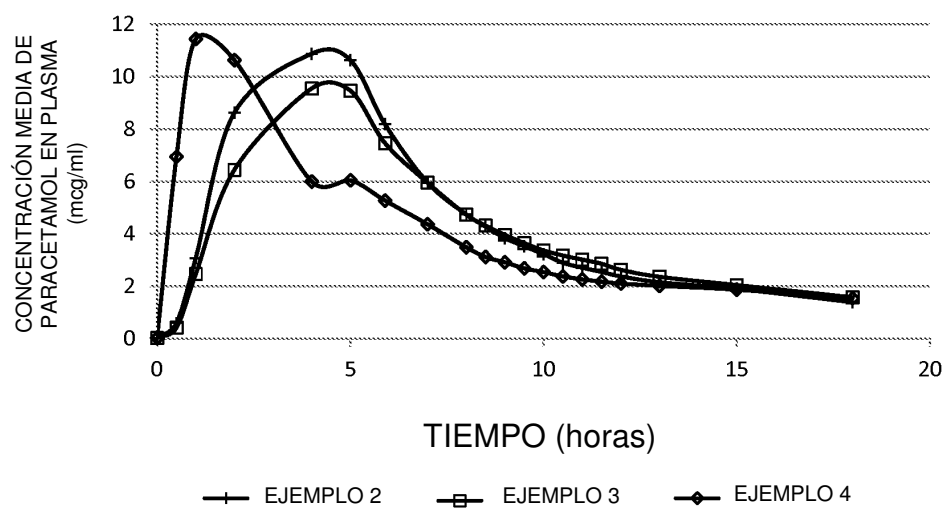


FIG. 6

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

NORA L. STEIN
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY,
UW2220
709 SWEDELAND ROAD, P.O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

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)

02 OCT 2012

Applicant's or agent's file reference
CU64632

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US 12/36528

International filing date
(day/month/year) 04 May 2012 (04.05.2012)

Applicant GLAXOSMITHKLINE LLC

1. ☒ 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 *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraphs 9.004 – 9.011.

2. ☐ 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.

3. ☐ **With regard to any 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 any 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.

4. **Reminders**

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. Following the expiration of 30 months from the priority date, these comments will also be made available to the public.

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 before the completion of the technical preparations for international publication (Rules 90bis.1 and 90bis.3).

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.

For details about the applicable time limits, Office by Office, see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

Name and mailing address of the ISA/
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

Telephone No. PCT OSP: 571-272-7774

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference CU64632	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 12/36528	International filing date (<i>day/month/year</i>) 04 May 2012 (04.05.2012)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 06 May 2011 (06.05.2011)
Applicant GLAXOSMITHKLINE LLC		

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 4 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

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

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

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

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

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, 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/US 12/36528

Box No. 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:

2. ☒ Claims Nos.: 9, 10, 18-51, 61, 72, 73, 75, 76, 84
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:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

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 No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/36528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 9/22, A61K 31/167 (2012.01)

USPC - 424/468; 514/620

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)
USPC-424/468; 514/620Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC-424/468; 514/620Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWest (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB,DWPI,TDBD), FreePatentsOnline (US Pat, PgPub, EPO, JPO, WIPO, NPL), GoogleScholar (PL, NPL); search terms: paracetamol acetaminophen sustained immediate release hydroxypropylmethyl cellulose centipoises hypromellose AUC Cmax tmax

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/0202716 A1 (Chan et al.) 14 October 2004 (14.10.2004) para [0057] - [0077]	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
Y	WO 2011/026125 A2 (Hou et al.) 03 March 2011 (03.03.2011) para [0153], [0182]	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
Y	US 2003/0064108 A1 (Lukas et al.) 03 April 2003 (03.04.2003) Table 2	55, 58
Y	US 6,599,529 B1 (Skinhoj et al.) 29 July 2003 (29.07.2003) col 8, ln 28-32, col 17, ln 51-59, col 2	63-71, 74
A	US 5,055,306 A (Barry et al.) 08 October 1991 (08.10.1991) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	US 5,849,240 A (Miller et al.) 15 December 1998 (15.12.1998) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	US 2005/0175706 A1 (Ogorka et al.) 11 August 2005 (11.08.2005) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	US 2004/0170681 A1 (Grattan) 2 September 2004 (02.09.2004) Abstract	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85

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

* 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2012 (18.07.2012)

Date of mailing of the international search report

02 OCT 2012

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/36528

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/0127484 A1 (Speirs et al.) 15 June 2006 (15.06.2006) Abstract	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	WO 2008/131056 A2 (Qiu et al.) 30 October 2008 (30.10.2008) abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	US 2008/0200549 A1 (Atkinson) 21 August 2008 (21.08.2008) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	WO/1997/039747 A1 (Lukas et al.) 30 October 1997 (30.10.1997) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: NORA L. STEIN
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY,
UW2220
709 SWEDELAND ROAD, P.O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Applicant's or agent's file reference CU64632		Date of mailing (day/month/year) 02 OCT 2012
International application No. PCT/US 12/36528		International filing date (day/month/year) 04 May 2012 (04.05.2012)
Priority date (day/month/year) 06 May 2011 (06.05.2011)		
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(8) - A61K 9/22; A61K 31/167 (2012.01) USPC - 424/468; 514/620		
Applicant GLAXOSMITHKLINE LLC		

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 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 66.1 bis(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.

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Date of completion of this opinion 18 July 2012 (18.07.2012)	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774
---	--	---

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYInternational application No.
PCT/US 12/36528

Box No. I Basis of this 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. ☐ This opinion has been established taking into account the ~~rectification of an obvious mistake~~ authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

a. (means)



on paper



in electronic form

b. (time)



in the international application as filed



together with the international application in electronic form



subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing 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.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 12/36528

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. 9, 10, 18-51, 61, 72, 73, 75, 76, 84

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. -- see below -- are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims Nos. 9, 10, 18-51, 61, 72, 73, 75, 76, 84 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

- ☐ 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 said claims Nos. 9, 10, 18-51, 61, 72, 73, 75, 76, 84

- ☐ 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 Rule 13ter.1(a) or (b).

- ☐ See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 12/36528

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)	Claims	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85	YES
	Claims	None	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-8, 11-17, 52-54, 56, 57, 59, 60, 62, 77-83, and 85 lack an inventive step under PCT Article 33(2) as obvious over US 2004/0202716 A1 to Chan et al. (hereinafter 'Chan') in view of WO 2011/026125 A2 to Hou et al. (hereinafter 'Hou').

Regarding claim 1, Chan teaches a sustained release formulation for oral administration (para [0001]) comprising paracetamol present in a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, providing a therapeutic plasma level of paracetamol in a human upon administration (para [0052], [0059], [0067]- [0068], Figure 1), which plasma level is at or above at least 4 ug/ml (above 3 ug- para [0067]-[0068]) for a mean duration of about 8 hours (para [0077]), for a single dose pharmacokinetic characteristic (para [0071]) in both a fasted and fed state (para [0057]), but does not teach specifically about 2000 mg, while Hou teaches a sustained release formulation for oral administration comprising about 2000 mg paracetamol (para [0153]) present in a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, providing a therapeutic of paracetamol in a human upon administration (para [0052], [0059], [0067]- [0068], Figure 1), which plasma level is at or above at least 4ug/ml (para (para [0052], [0059], [0067]- [0068], [0182])). Accordingly, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide 2000 mg dose of paracetamol, because it is routine experimentation.

Regarding claim 2, see the discussion above for claim 1. Chan teaches the sustained release formulation, wherein the plasma level (para [0052], [0059], [0067]- [0068], Figure 1) is at least 3 ug/ml (para [0068]) for a mean duration of 8 hours (para [0077]), but not 10 hours, whereas Hous teaches 12 hours (para [0182]). Accordingly, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to obtain plasma level at least 3ug/ml (Chan, para [0068]) for a mean duration of 10 hours, because it is routine experimentation.

Regarding claim 3, see the discussion above for claim 1. Chan teaches the sustained release formulation, wherein the plasma level (para [0052], [0059], [0067]- [0068], Figure 1) is at substantially above 3 ug/ml (para [0068]), but not specifically at or above at least 5ug/ml for a mean duration of about 6 hours. However, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to obtain plasma level at or above at least 5ug/ml for a mean duration of about 6 hours, because it is routine experimentation.

Regarding claim 4, see the discussion above for claim 1. Chan teaches the sustained release formulation, wherein the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level (<4 ug/ml) para [0068]). Hou teaches a sustained release formulation for oral administration comprising about 2000 mg paracetamol present in a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol (para [0153]). Although both Chan and Hou teach comparison between sustained release, extended release and immediate release doses, but they do not teach specific doses and hours. At the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to compare extended release, sustained release and immediate release doses and durations, because it is routine experimentation.

Regarding claim 5, see the discussion above for claim 4. Chan teaches the sustained release formulation, wherein the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level (<4)g/ml) (para [0068]) for a single dose of sustained release paracetamol is about 8.0-8.6 hrs and the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level (<4)g/ml) for a single dose of an immediate release 1000mg dose of paracetamol is about 4.0-4.2 hrs (para [0077]), and Hou teaches a sustained release formulation for oral administration comprising about 2000 mg paracetamol present in a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol (para [0153]). Although both Chan and Hou teach comparison between sustained release, extended release and immediate release doses, but they do not teach specific doses and hours. At the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to compare extended release, sustained release and immediate release doses and durations, because it is routine experimentation.

----- Continued in Supplemental Box -----

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 12/36528

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box V No. 2 Citations and Explanations

Regarding claim 6, see the discussion above for claim 1. Chan teaches the sustained release formulation, wherein the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level (<4 ug/ml) para [0068]) and 36 to 46% greater than that for a single dose of an extended release (1.5 hours longer than 4.6 hours; [0010], [0052]); formulated for administration three times daily (para [0031]. Hou teaches a sustained release formulation for oral administration comprising about 1025 and 1050 mg paracetamol (para [0013]). present in a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol. Although both Chan and Hou teach comparison between sustained release, extended release and immediate release doses, but they do not teach specifically dose 1330 mg of paracetamol. At the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to compare extended release, sustained release and immediate release doses and durations, formulated for administration three times daily, because it is routine experimentation.

Regarding claim 7, see the discussion above for claim 1. Chan teaches the sustained release formulation, wherein the time duration of plasma paracetamol concentration at or above therapeutic level (<4 ug/ml) para [0068]) is about 8.0-8.6 hrs (para [0077]). Hou teaches a sustained release formulation for oral administration comprising about 1025 and 1050 mg paracetamol (para [0013]). present in a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol. Although both Chan and Hou teach comparison between sustained release, extended release and immediate release doses, but they do not teach specifically dose 1330 mg of paracetamol. At the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to compare extended release, sustained release and immediate release doses and durations, because it is routine experimentation.

Regarding claim 8, see the discussion above for claim 1. Chan teaches the sustained release formulation, wherein the formulation provides a median time to maximum plasma concentration of paracetamol (T max) (para [0003], [0052], [0059],[0067]- [0068])), and about 6.5 hours (para [0077]). Hou teaches Tmax (para [0088], [0144]), administration of a single dose of 2000 mg sustained release paracetamol (para [0153]). At the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to compare extended release, sustained release and immediate release doses, durations, Tmax, Cmax etc, because it is routine experimentation.

Regarding claims 11-13 and 52, see the discussion above for claim 1. Chan teaches the sustained release formulation, which provides a mean plasma concentration (Cmax) of paracetamol (para [0007]) from about 6.3 ug/ml to about 17.1 ug/ml (para [0053]). Hou teaches administration of a single dose of 2000 mg sustained release paracetamol (para [0153]).

Regarding claims 14-17, see the discussion above for claim 1. Chan teaches the sustained release formulation, which provides a mean AUC (0-24) or mean AUC (0-a) (para [0053]) of at least 80% to about 125% of the mean AUC (0-24) (para [0067]) or mean AUC (0-a) provided by administration of 500 mg -666 mg (para [0004], [0053]-[0055]) of an immediate release reference standard (para [0052]) 4 times daily (para [0066]), wherein the daily dose of the reference standard is substantially equal to a twice daily dose of the sustained release paracetamol formulation.

Regarding claims 53 and 60, Chan discloses a sustained release formulation of paracetamol having a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol (para [0005], [0018]). Furthermore Chan discloses the formulation with the following pharmacokinetic characteristics in human upon a repeat dose (steady state) for oral administration in the fasted and fed states (para [0057], [0071]):

a) a plasma level of paracetamol (para [0052], [0059],[0067]- [0068], Figure 1) which has a minimum duration time above the mean of at least 4 microg/ml (para [0068]) for about several hours (para [0077]), but not 16 hours (during 24 hours at steady state), as claimed));
c) wherein the 90% confidence intervals for the ratios of the present invention formulation versus 8 hours sustained release formulation, and the present invention formulation versus the conventional immediate release formulation for all three PK parameters (AUC_{0-t}, AUC 0-infinity, and Cmax) (para [0007]) all lie within the bioequivalence boundaries (0.8, 1.25) (para [0067]).

Chan does not specifically disclose

b) wherein the mean AUC (0-infinity) is about 173 microg*hlml at steady state of the present invention formulation (when administered twice daily); or

d) the amount of acetaminophen administered is 2000mg twice a day for three days, as compared to an 1000mg of immediate release paracetamol four times a day for three days and 1330 mg of 8 hours paracetamol three times a day for three days.

Regarding (b) however, Chan (para [0057], Fig. 2) shows a single administration of 2x 667 mg sustained release tablets as providing the minimum therapeutic dosage for 8 hours. Thus it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to modify the formulation and would have required only routine experimentation to provide a mean AUC (0-infinity) of about 173 microg*hlml as claimed.

Furthermore d) Hou teaches administration of a single dose of 2000 mg sustained release paracetamol (para [0153]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to administer the dosage as disclosed by Hou in the formulation of Chan to control pain.

Regarding claim 54, see the discussion above for claim 53. Chan teaches the sustained release formulation wherein the plasma level of paracetamol is at or above at least 4 ug/ml (para [0068]), but Chan does not teach specifically mean duration of about 17 hours (during 24 hours at steady state). However, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide mean duration of about 17 hours, because it is routine experimentation.

----- Continued in Supplemental Box -----

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US 12/36528

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Supplemental Box to Box V No. 2

Regarding claim 56, see the discussion above for claim 53. Chan teaches the fluctuation index FI is about 0.957 to about 1.388 (para [0067]), but not specifically about 1.4. However, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide an FI about 1.4, because it is routine experimentation and Chan teaches FI.

Regarding claim 57, Chan teaches a sustained release formulation of paracetamol administered in two tablets each tablet having a sustained release phase and an immediate release phase of paracetamol with the following characteristics in a human upon oral administration of one single dose (para [0057], [0071]):

- a) a plasma level of paracetamol (para [0052], [0059], [0067]- [0068], Figure 1) which has a minimum duration time above the mean of at least 5 ug/ml for about 6 hours after a single dose (para [0068], for about several hours (para [0077]);
- b) a plasma level of paracetamol (para [0052], [0059], [0067]- [0068], Figure 1) which has a minimum duration time above the mean of at least 4ug/ml for about 8 hours after a single dose (para [0068], for about several hours (para [0077]);
- c) a plasma level of paracetamol (para [0052], [0059], [0067]- [0068], Figure 1) which has a minimum duration time above the mean of at least 3 ug/ml for about 10 hours after a single dose (para [0068], for about several hours (para [0077]);
- d) wherein the mean AUC (0-00) is about 85 ug*h/ml to about 120 ug*h/ml (para [0053], [0067]);
- e) wherein the mean AUC (0-24) is about 64 ug*h/ml to about 124 ug*h/ml (para [0053], [0067]);
- f) wherein the mean AUC (0-6) is about 38 ug*h/ml to about 40 ug*h/ml (para [0053], [0067]); and
- g) wherein the 90% confidence intervals for the ratios of the extend release formulation/conventional immediate release formulation and the extend release formulation/8 hours extend formulation for all three pharmacokinetic parameters AUC(0-00), AUC(0-t), and Cmax all lie within the bioequivalence boundaries [0.80, 1.25] (para [0053], [0067]); and
- h). Hou teaches administration of a single dose of 2000 mg sustained release paracetamol (para [0153]). Accordingly, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide 2000 mg dose of sustained release paracetamol, because it is routine experimentation and because Hou teaches administration of a single dose of 2000 mg sustained release paracetamol.

Regarding claim 59, see the discussion above for claim 57. Chan teaches the sustained release formulation wherein the Tmax is about 3 hours to about 6.5 hours (para [003]).

Regarding claim 62, Chan teaches a method of treating of analgesia or pain in a human in need thereof, which comprises administering to said human a sustained release formulation comprising paracetamol present in a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, providing a therapeutic (para [0052], [0059], [0067]- [0068]) of paracetamol in a human upon administration, which plasma level (Figure 1) is at or above at least 3 ug/ml for a mean duration of about 10 hours, and a plasma level of at or above at least 4ug/ml for a mean duration of about 8 hours (para [0052], [0059], [0067]- [0068]), for a single dose pharmacokinetic characteristic in both a fasted and fed state (para [0053], [0057], [0067], [0071]). Hou teaches administration of a single dose of 2000 mg sustained release paracetamol (para [0153]). Accordingly, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide 2000 mg dose of paracetamol, because it is routine experimentation and Hou teaches 2000 mg sustained release paracetamol.

Regarding claim 77, see the discussion above for claim 62. Chan teaches the method wherein the sustained release formulation is a monolith tablet having a sustained release phase and an immediate release phase in one layer (para [0033]).

Regarding claim 78, see the discussion above for claim 77. Chan teaches the method in which the sustained release phase comprises a matrix forming polymer of hydroxypropylmethyl cellulose to provide sustained release of paracetamol (para [0034]- [0035]).

Regarding claim 79, see the discussion above for claim 78. Chan teaches the method in which the sustained release phase comprises a matrix forming polymer of hydroxypropylmethyl cellulose to provide sustained release of paracetamol (para [0034]- [0035]), inherently including a high viscosity hypromellose and a low viscosity hypromellose. Hypromellose is a short form of hydroxypropyl methylcellulose which is naturally high viscosity and low viscosity.

Regarding claim 80, see the discussion above for claim 79. Chan teaches the method in which the sustained release phase comprises a matrix forming polymer of hydroxypropylmethyl cellulose to provide sustained release of paracetamol (para [0034]- [0035]), but does not teach specific ranges of viscosity and percentages about 3500 to about 6000 centipoise. However, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide specific ranges of viscosity such as 3500 to about 6000 centipoise, because it is routine experimentation to measure specific ranges of viscosity.

Regarding claim 81, see the discussion above for claim 79. Chan teaches the method in which the sustained release phase comprises a matrix forming polymer of hydroxypropylmethyl cellulose to provide sustained release of paracetamol (para [0034]- [0035]). Hou teaches percentages of hypromellose, by weight of the sustained release phase (para [0011]-[0012]), but does not teach amount from about 0.5% to about 4% by weight. However, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide because Hou teaches percentage ranges of hypromellose and it is routine experimentation.

-----Continued in Supplemental Box-----

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US 12/36528

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Supplemental Box to Box V No. 2

Regarding claim 82, see the discussion above for claim 79. Chan teaches the method in which the sustained release phase comprises a matrix forming polymer of hydroxypropylmethyl cellulose to provide sustained release of paracetamol (para [0034]- [0035]). Hou teaches amount of hypromellose, by weight of the sustained release phase about a 2:1 ratio (para [0012]). Accordingly, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide because Hou teaches hypromellose amount 2:1 ratio of hypromellose and it is routine experimentation.

Regarding claim 83, see the discussion above for claim 79. Chan teaches the method in which the sustained release phase comprises a matrix forming polymer of hydroxypropylmethyl cellulose to provide sustained release of paracetamol (para [0034]- [0035]). Hou teaches percentages of hypromellose by weight of the sustained release phase (para [0011]-[0012]), but does not teach amount from about 0.5% to about 3% by weight. However, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide because Hou teaches percentage ranges of hypromellose and it is routine experimentation.

Regarding claim 85, Chan teaches a sustained release formulation containing 1000 mg paracetamol (para [0003]) present in a sustained release phase and an immediate release phase in which the ratio of the paracetamol in the sustained release phase to the immediate release phase is about 80-90% to 10-20% (para [0061]) and wherein the sustained release phase comprises a matrix forming polymer of at least one hydroxypropylmethyl cellulose (para [0034]- [0035]) and a starch (para [0039]), and which when ingested by a human reduces maximum attained plasma-paracetamol concentration (Cmax) (para [0007]- [0014], [0053], [0058]) by at least about 4.5% at steady state (relative to rapid-release paracetamol formulations) (para [0011], [0068]), and increases time to reach maximum paracetamol-plasma concentration (Tmax)(para [0003]) by at least about bioavailability (80%) , but not 140% at steady state (relative to rapid-release paracetamol formulations), while having an insignificant effect on area under the plasma-paracetamol concentration time curve AUC(0-24); mean AUC(0-24) (para [0053]), and 1000 mg (para [0003]) immediate release at steady state (dosed every 6 hours) (para [0066]) and wherein the formulation is repeatedly administered (steady state) (para [0011], [0068]), but not measurements such as AUC of about 165 ug*h/ml for sustained release paracetamol at steady state (2000mg dosed every 12 hours) versus a mean AUC (0-24) of about 168 ug*h/ml for 1000 mg (para [0003]) immediate release at steady state (dosed every 6 hours) and wherein the formulation is repeatedly administered (steady state). Hou teaches administration of a single dose of 2000 mg sustained release paracetamol (para [0153]). Accordingly, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide 2000 mg dose of paracetamol, because it is routine experimentation to measure mean curve AUC(0-24); mean AUC(0-24), (Tmax), (Cmax) etc., provide as needed to comply with FDA requirements.

Claims 55 and 58 lack an inventive step under PCT Article 33(2) as obvious over Chan and Hou in view of US 2003/0064108 A1 to Lukas et al. (hereinafter 'Lukas').

Regarding claim 55, see the discussion above for claim 53. Neither Chan nor Hou teaches the sustained release formulation wherein the Kel is about 0.26 hr-l. Lukas teaches Kel is about about 0.26 hr-4 (pg 6; Table 2). Accordingly, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide a measurement of Kel, because it is routine experimentation and because Lukas teaches Kel measurement in administration of sustained release paracetamol.

Regarding claim 58, see the discussion above for claim 57. Neither Chan nor Hou teaches the sustained release formulation wherein the Kel is about 0.5 hr-l to about 0.13 h-1. Lukas teaches Kel is about 0.5 hr-l to about 0.13 h-1 (Table 2). Accordingly, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide a measurement of Kel, because it is routine experimentation and because Lukas teaches Kel measurement in administration of sustained release paracetamol.

Claims 63-71, and 74 lack an inventive step under PCT Article 33(2) as obvious over Chan, in view of Hou, and further in view of US 6,599,529 B1 to Skinhoj et al. (hereinafter 'Skinhoj').

Regarding claim 63, Chan teaches a method of treating of analgesia or pain in a human in need thereof, which comprises administering to said human a sustained release formulation comprising paracetamol present in a sustained release phase of paracetamol and an immediate release phase of paracetamol, wherein said dosage form has the following in vitro bio-dissolution profile of the dissolution release ranges at various time points (para [0053], [0057], [0067], [0071]), and profiles 38 to 44% released after 15 minutes to >95% released after 180 minutes (para [0020]-[0031]), but not wherein said formulation provides a therapeutically effective plasma concentration over a 12 hours period to treat analgesia or pain. the specific profiles (as determined by USP Type II apparatus, rotating paddle, with 900 ml of Phosphate buffer at pH 7.4, 37 degC set at rotating speed of 75 rpm) of:

- 2 to 15% released at 15 minutes;
- 4 to 22% released at 30 minutes;
- 10 to 40% released at 60 minutes;
- 22 to 62% released at 180 minutes
- 50 to 88% released at 360 minutes;
- >90% released after 720 minutes.

Skinhoj teaches USP XXIII <711> apparatus 2, equipped with Sotax AT7 and Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 2. phosphate buffer at pH 7.4, 37 degC (col 8, ln 28-32), a paddle, set at rotating speed of 50 rpm (col 27, ln 16-39) and paracetamol (col 17, ln 51-59). Accordingly, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide 2000 mg dose of paracetamol, because it is routine experimentation.

-----Continued in Supplemental Box-----

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US 12/36528

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Supplemental Box to Box V No. 2

Regarding claim 64, see the discussion above for claim 63. Hou teaches the method wherein the sustained release formulation is a bilayer tablet having a sustained release phase in one layer and an immediate release phase in the other layer (para [0008]). Hou teaches administration of a single dose of 2000 mg sustained release paracetamol (para [0153]). Accordingly, at the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide 2000 mg dose of paracetamol, because it is routine experimentation and because Hou teaches a bilayer ER and IR formulation of paracetamol..

Regarding claim 65, see the discussion above for claim 64. Chan teaches the method in which the sustained release phase comprises a matrix forming polymer of hydroxypropylmethyl cellulose to provide sustained release of paracetamol (para [0035]).

Regarding claim 66, see the discussion above for claim 65. Chan teaches the hydroxypropylmethyl cellulose (para [0035]), but does not disclose a high viscosity hypromellose and a low viscosity hypromellose. hypromellose is a short form of hydroxypropyl methylcellulose which can be naturally high viscosity and low viscosity.

Regarding claim 67, see the discussion above for claim 66. Chan teaches hydroxypropylmethyl cellulose (para [0035]), but not disclose the range of viscosity of about 3500 to about 6000 centipoise. At the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide viscosity measurements of hydroxypropylmethyl cellulose, because it is routine experimentation to measure specific ranges of viscosity.

Regarding claim 68, see the discussion above for claim 66. Chan teaches hypromellose (hydroxypropylmethyl cellulose; para [0035]). Hou teaches percentages of hypromellose, by weight of the sustained release phase (para [0011]-[0012]), but not from about 3% to about 7%. At the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide percentage of hypromellos (hydroxypropylmethyl cellulose), because it is routine experimentation and because Hou teaches the percentage ranges.

Regarding claim 69, see the discussion above for claim 68. Chan teaches hypromellose (hydroxypropylmethyl cellulose; para [0035]). Hou teaches percentages of hypromellose, by weight of the sustained release phase (para [0011]-[0012]), but not from about 4% to about 6%. At the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide percentage of hypromellos (hydroxypropylmethyl cellulose), because it is routine experimentation and because Hou teaches the percentage ranges.

Regarding claim 70, see the discussion above for claim 68. Chan teaches hypromellose (hydroxypropylmethyl cellulose; para [0035]). Hou teaches percentages of hypromellose, by weight of the sustained release phase (para [0011]-[0012]), but not low viscosity hypromellose from about 0.5% to about 3% . At the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide percentage of hypromellose (hydroxypropylmethyl cellulose), because it is routine experimentation and because Hou teaches the percentage ranges.

Regarding claim 71, see the discussion above for claim 67. Chan teaches hypromellose (hydroxypropylmethyl cellulose; para [0035]). Hou teaches percentages of hypromellose, by weight of the sustained release phase (para [0011]-[0012]), but not low viscosity hypromellose from about according to claim 70 in which the low viscosity hypromellose is present in an amount from about 1 % to about 2%. At the time the invention was made, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art, to provide percentage of hypromellose (hydroxypropylmethyl cellulose), because it is routine experimentation and because Hou teaches the percentage ranges.

Regarding claim 74, see the discussion above for claim 66. Chan teaches hypromellose (hydroxypropylmethyl cellulose; para [0035]). Hou teaches high viscosity hypromellose and a low viscosity hypromellose present in an amount of about 3% to about 10% by weight of the total amount of sustained release components (para [0011]-[0012]).

Claims 1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the claimed invention can be made or used in the industry.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference CU64632	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 12/36528	International filing date (<i>day/month/year</i>) 04 May 2012 (04.05.2012)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 06 May 2011 (06.05.2011)
Applicant GLAXOSMITHKLINE LLC		

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 4 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, 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/US 12/36528

Box No. 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:

2. ☒ Claims Nos.: 9, 10, 18-51, 61, 72, 73, 75, 76, 84
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:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

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 No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/36528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 9/22, A61K 31/167 (2012.01)

USPC - 424/468; 514/620

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)
USPC-424/468; 514/620Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC-424/468; 514/620Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWest (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB,DWPI,TDBD), FreePatentsOnline (US Pat, PgPub, EPO, JPO, WIPO, NPL), GoogleScholar (PL, NPL); search terms: paracetamol acetaminophen sustained immediate release hydroxypropylmethyl cellulose centipoises hypromellose AUC Cmax tmax

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/0202716 A1 (Chan et al.) 14 October 2004 (14.10.2004) para [0057] - [0077]	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
Y	WO 2011/026125 A2 (Hou et al.) 03 March 2011 (03.03.2011) para [0153], [0182]	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
Y	US 2003/0064108 A1 (Lukas et al.) 03 April 2003 (03.04.2003) Table 2	55, 58
Y	US 6,599,529 B1 (Skinhoj et al.) 29 July 2003 (29.07.2003) col 8, ln 28-32, col 17, ln 51-59, col 2	63-71, 74
A	US 5,055,306 A (Barry et al.) 08 October 1991 (08.10.1991) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	US 5,849,240 A (Miller et al.) 15 December 1998 (15.12.1998) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	US 2005/0175706 A1 (Ogorka et al.) 11 August 2005 (11.08.2005) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	US 2004/0170681 A1 (Grattan) 2 September 2004 (02.09.2004) Abstract	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85

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

* 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2012 (18.07.2012)

Date of mailing of the international search report

02 OCT 2012

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/36528

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/0127484 A1 (Speirs et al.) 15 June 2006 (15.06.2006) Abstract	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	WO 2008/131056 A2 (Qiu et al.) 30 October 2008 (30.10.2008) abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	US 2008/0200549 A1 (Atkinson) 21 August 2008 (21.08.2008) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85
A	WO/1997/039747 A1 (Lukas et al.) 30 October 1997 (30.10.1997) Abstract, entire document	1-8, 11-17, 52-60, 62-71, 74, 77-83, 85