

Señores
Superintendencia de Industria y Comercio
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

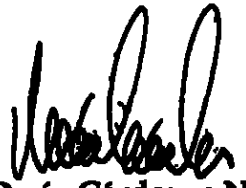
459
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03036463 00000002 Folios: 242
Fecha (AMD): 2003-11-26 15:00:23
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref: Expediente No. 03-036.463
Solicitud de Patente de Invención PCT denominada
"Composiciones de Metformina de Liberación Continuada"
Solicitante: Andrx Corporation

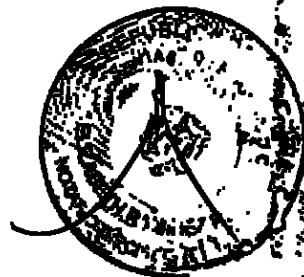
Darío Cárdenas Navas, identificado como aparece al pie de mi firma y obrando en mi condición de apoderado de la sociedad Andrx Corp., solicitante de la patente PCT mencionada en la referencia, en respuesta al Oficio No. 7919 notificado por fijación en lista el 26 de Septiembre de 2.003, me permito adjuntar a este escrito la siguiente documentación:

1. Copia auténtica del poder a mí conferido por Andrx Corporation, acompañado del certificado de existencia y representación legal de dicha compañía, los cuales se encuentran debidamente legalizados y acompañados de su traducción oficial al español. *Ratifico todo lo aquí actuado por la Dra. Juanita Acosta Gómez.*
2. Copia auténtica del documento de cesión para la patente en referencia debidamente legalizada e igualmente acompañada de su traducción oficial al español.
3. Copia del reporte del examen preliminar para la patente en mención.
4. Copias traducidas de los documentos de prioridad para la patente en referencia, consistentes en las solicitudes Nos. 09/705,630 y 09/705,625 presentadas el 3 de Noviembre de 2.000 ante la Oficina de Patentes de Estados Unidos.
5. Finalmente solicito tener en cuenta que el título correcto de la Patente en referencia es "Composiciones de Metformina de Liberación Continuada" (no Metfórmica).

Atentamente,


Darío Cárdenas Navas
C.C. 17.066.629 de Bogotá
T. P. 1.250 del Consejo Superior de la Judicatura

AMD/1/ Patentes/gremio/Bo. Oficiante/
F01-011



NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL
Y RECONOCIMIENTO
El Notario hace constar que el escrito que
antecede fue presentado personalmente por
Darío Cárdenas Navas
Identificados con C.C. No. 17066629
expedidos en Bogotá
respectivamente y declaran
que su contenido es cierto y que son suyas
las firmas puestas en el. En constancia firman.
3 NOV 2003
SANTAFE DE BOGOTA

460

State of Florida



Department of State

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Glenda E. Hood**

3. acting in the capacity of **Secretary of State**

4. bears the seal/stamp of **Great Seal of the State of Florida**

Certified

5. at **Tallahassee, Florida**

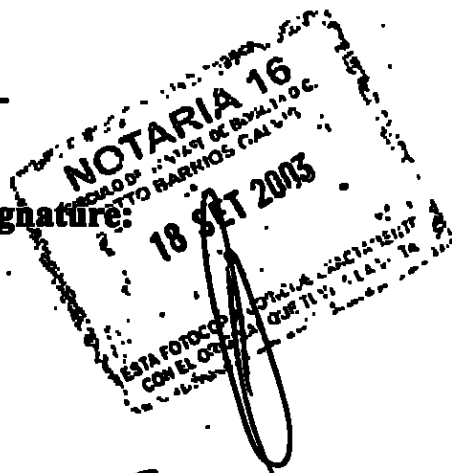
6. the **Fifth day of September, A.D., 2003**

7. by **Secretary of State, State of Florida**

8. No. **2003-46772**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Glenda E. Hood

Secretary of State

DSDE 99 (3/03)

The original document has a reflective line mark in paper. Hold at an angle to view when checking.

State of Florida



Department of State

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by B Janet Lopez

3. acting in the capacity of Notary Public of Florida

4. bears the seal/stamp of Notary Public, State of Florida

Certified

5. at Tallahassee, Florida

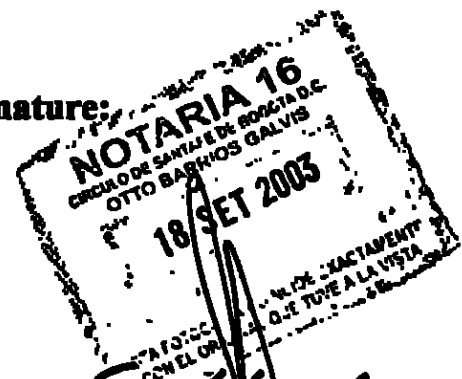
6. the Fifth day of September, A.D., 2003

7. by Secretary of State, State of Florida

8. No. 2003-46771

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Glenda E. Lopez
Secretary of State

DSDE 99 (3/03)

The original document has a reflective line mark in paper. Hold at an angle to view when checking.

If photocopied or chemically altered, the word "VOID" will appear.

State of Florida" appears in small letters across the face of this 6 1/2 X 11" document.

462

Colombia**POWER OF ATTORNEY**

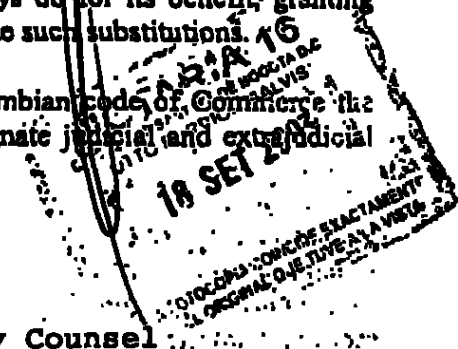
In the city of Davie, in the state Florida, on the 3rd day of the month of July, two thousand three 2003, before me, R. Janet Lopez Notary Public, appeared Ted W. Whitlock 43 of age, and domiciled at 5323 SW 38th Avenue, Fort Lauderdale, Florida 33314 and stated:

FIRST: That he/she acts in his/ her capacity of Intellectual Property Counsel of ANDRX CORPORATION a company organized under the laws of Delaware and domiciled at 4955 Orange Drive, Davie Florida 33314 U.S.A. as evidenced in the by-laws, documents which I have examined.

SECOND: That in such capacity he/she grants hereby special, ample and sufficient Power of Attorney to DARIO CÁRDENAS NAVAS and/or EDUARDO CÁRDENAS CABALLERO, and/or BERNARDO P. CÁRDENAS MARTINEZ and/or LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ and/or JUANITA ACOSTA GÓMEZ and/or ANA MARÍA RUIZ RUEDA registered lawyers of the firm CÁRDENAS & CÁRDENAS LAWYERS INTELLECTUAL PROPERTY LTD., domiciled at Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9 Santafé de Bogotá, D.C. Colombia, to carry before the corresponding Colombian national offices and authorities the proceedings to obtain patent, industrial models and designs and trademark registrations, as well as proceedings of renewals, assignments, change of name or domicile of the owner, waivers and licenses of the same for which purposes they are empowered to take before said authorities all necessary actions for the indicated purposes; to file applications, statements, claims, formulate descriptions, amendments, oppositions, appeals and cancellation actions; pay all taxes and installments and make any other payments determined by law; to receive every document and values issuing the respective discharge; to fulfill any other requirements and take, in general, every measure that they shall deem opportune for the defense and protection of the trademarks of the company in the event of infringements, oppositions, proceedings for cancellation or annulment, imposition of fines, passing the antecedents to the courts; they are empowered to appear as plaintiff or defendant before the competent judges, being entitled to transact, submit to arbitration, waive, receive, resign, appeal and all other legal powers which may be necessary, and it is hereby declared ever since now valid and good whatever such attorneys do for its benefit, granting them also power to substitute this proxy and if necessary to revoke such substitutions.

THIRD: That for purposes of articles 597 and 543 of the Colombian Code of Commerce the attorneys are empowered to receive service of notice and designate judicial and extrajudicial attorneys.

SIGNATURE

SIGNED AT Fort Lauderdale, FL., USAON July 3, 2003BY Ted W. Whitlock, Intellectual Property Counsel
and Authorized Signatory



NOTARY PUBLIC
(APOSTILLE IS NECESSARY)

STATE OF FLORIDA
COUNTY OF BROWARD

Sworn to (or affirmed) and subscribed before me this 3rd day of
July, 2003, by Ted W. Whitlock.





B. Janet Lopez

(NOTARY SEAL)

Personally Known ☒ or Produced Identification
Type of Identification Produced _____



The undersigned Notary Public certifies that Ted W. Whitlock appeared before me and signed the preceeding document; that I know him personally and I am certain that he has legal capacity to grant it; that he is Intellectual Property Counsel of ANDRX CORPORATION a company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Delaware and and domiciled at 4955 Orange Drive, Davie, Florida 33314 U.S.A. and that the act for which this document is granted is included among those which constitute the corporate object of the named company. Furthermore, that such company performs its corporate purpose in accordance with the laws of its place of incorporation and domicile.

I am certain of all these facts because I have examined the respective documents consisting of Power of Attorney

all of which I hereby attest.

NOTARY'S SIGNATURE AND STAMP B Janet Lopez

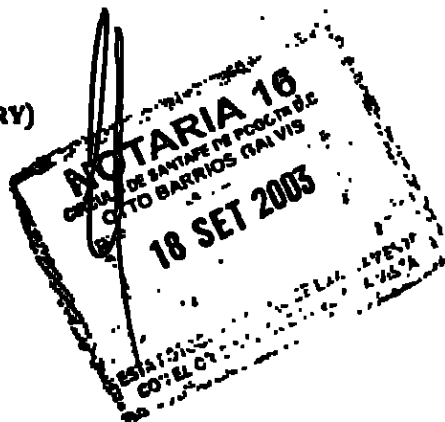
ISSUED AND SIGNED AT 4955 Orange Drive, Davie, FL 33314

DATED 7/3/03



B Janet Lopez
My Commission CC801408
Expires January 12, 2004

(APOSTILLE IS NECESSARY)



7
465

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 279-2003
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

=====

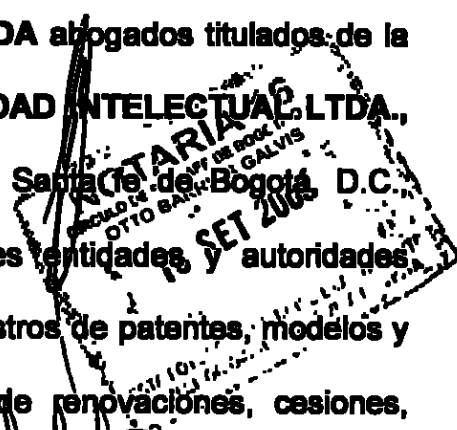
Colombia

PODER

En la ciudad de Davie, en el Estado de Florida, el día 3º del mes de Julio del año dos mil tres (2003), ante mí, B. Janet Lopez, Notario Público compareció Ted W. Whitlock, de 43 años de edad y domiciliado en 5323 SW 38th Avenue, Fort Lauderdale, Florida 33314 y declaró:

PRIMERO: Que actúa en su capacidad de Asesor de Propiedad Intelectual de **ANDRX CORPORATION** una sociedad organizada bajo las leyes de Delaware, y domiciliada en 4955 Orange Drive, Davie Florida 33314 U.S.A., como se acredita en los Estatutos, documentos que he examinado.

SEGUNDO: Que actuando bajo dicha capacidad, confiere poder especial, amplio y suficiente a **DARÍO CÁRDENAS NAVAS y/o EDUARDO CÁRDENAS CABALLERO, y/o BERNARDO P. CÁRDENAS MARTÍNEZ y/o LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ y/o JUANITA ACOSTA GÓMEZ y/o ANA MARÍA RUIZ RUEDA** abogados titulados de la firma **CÁRDENAS & CÁRDENAS ABOGADOS PROPIEDAD INTELECTUAL LTDA.**, domiciliada en la Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9 Santa Fe de Bogotá D.C., Colombia, para llevar a cabo ante las correspondientes entidades y autoridades nacionales Colombianas los trámites para obtener los registros de patentes, modelos y diseños industriales y marcas, así como los trámites de renovaciones, cesiones,


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

466

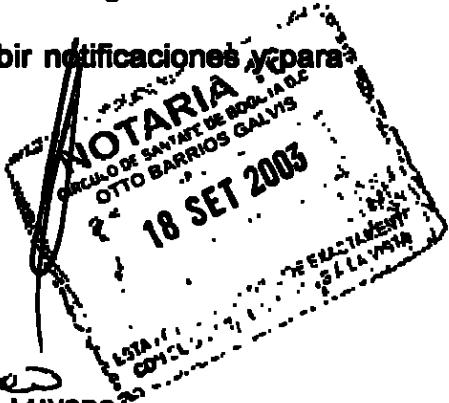
cambios de nombre o domicilio del titular, renunciaciones y licencias de los mismos para cuyos efectos se encuentran facultados para realizar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para los efectos indicados; para presentar solicitudes, declaraciones, reivindicaciones, para formular especificaciones ó descripciones, modificaciones, oposiciones, apelaciones y acciones de cancelación; para pagar todos los impuestos y contribuciones y para realizar cualquier otro pago establecido por la ley; para recibir cualquier documento y valores que emitan el saldo respectivo; para cumplir cualquier otro requisito y para tomar, en general, cualquier medida que consideren conveniente para la defensa y protección de las marcas de la compañía en caso de infracciones, oposiciones, procesos de cancelación o anulación, imposición de multas, transferencia de los antecedentes a las cortes; se encuentran facultados para comparecer como demandante o demandado ante los jueces competentes, con derecho a transigir, someterse a arbitramento, renunciar, recibir, recibir, desistir, apelar y todas las demás facultades que sean necesarias, y por el presente se declara desde ahora que se considerarán válidas y correctas todas las acciones que dichos abogados realicen en beneficio de la compañía, concediéndoles así mismo la facultad de sustituir este poder y si es necesario la de revocar dichas sustituciones.

TERCERO: Que para efectos de los artículos 597 y 543 del Código de Comercio Colombiano, los abogados se encuentran facultados para recibir notificaciones y para designar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Firma (Firma ilegible)

Firmado en Ft. Lauderdale, Fl. USA

El 3 de Julio de 2003


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

Por Ted W. Whitlock, Asesor de Propiedad Intelectual
y Signatario Autorizado

(Firma ilegible)

Notario Público

(SE REQUIERE APOSTILLA)

ESTADO DE FLORIDA

CONDADO DE BROWARD

Jurado (o afirmado) y suscrito ante mí este 3 de Julio de 2003, por Ted. W. Whitlock.

(Firma ilegible)

B. Janet Lopez

Sello: B. Janet Lopez *Mi Comisión CC901408 * Expira el 12 de Enero de 2004

(SELLO NOTARIAL)

Conocido personalmente por mí X

=====

El suscrito Notario Público certifica que Ted W. Whitlock compareció ante mí y firmó el documento anterior; que lo conozco personalmente y tengo certeza que posee capacidad legal para otorgarlo; que es el Asesor de Propiedad Intelectual de ANDRX CORPORATION, una sociedad legalmente constituida y existente de conformidad con las leyes de Delaware, domiciliada en 4955 Orange Drive, Davie, Florida 33314 U.S.A. y que el acto para el cual se otorga este documento está incluido entre aquellos que

ANGELA A. PUÑECIO MAYORGA

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

constituyen el objeto social de la mencionada sociedad. Aún más, que dicha sociedad realiza su objeto social de conformidad con las leyes de su lugar de incorporación y domicilio.

Tengo certeza de todos éstos hechos puesto que he examinado los documentos respectivos que consisten en el Poder, todo lo cual acredito por el presente.

FIRMA DEL NOTARIO Y ESTAMPILLA (Firma ilegible)

Expedido y Firmado en 4955 Orange Drive, Davie, FL 33314

Fecha 3 de Julio de 2003

(SE REQUIERE APOSTILLA)

Sello: B. Janet Lopez *Mi Comisión CC901406 * Expira el 12 de Enero de 2004

=====

Estado de Florida

Departamento de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1981)

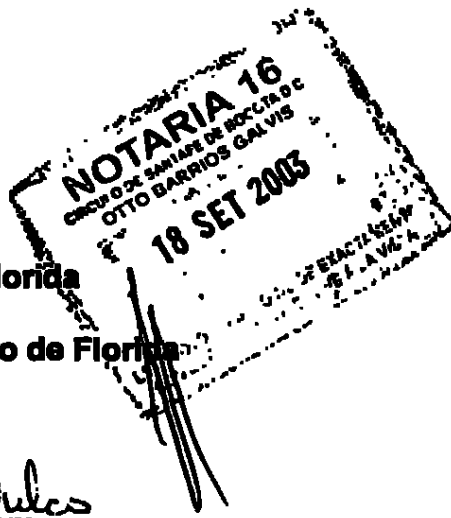
1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por B Janet Lopez

3. actuando en su capacidad de Notario Público de Florida

4. posee el sello/estampilla de Notario Público, Estado de Florida



CERTIFICADO

Angela A. Pulecio Mayorga
ANGELA A. PULECIO MAYORGA

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

469

5. En Tallahassee, Florida
6. el 5 de Septiembre de 2003
7. Por el Secretario de Estado, Estado de Florida
8. No. 2003-46771
9. Sello/Estampilla

(Sello Impreso): GRAN SELLO DEL ESTADO DE FLORIDA * EN DIOS
CONFIAMOS *

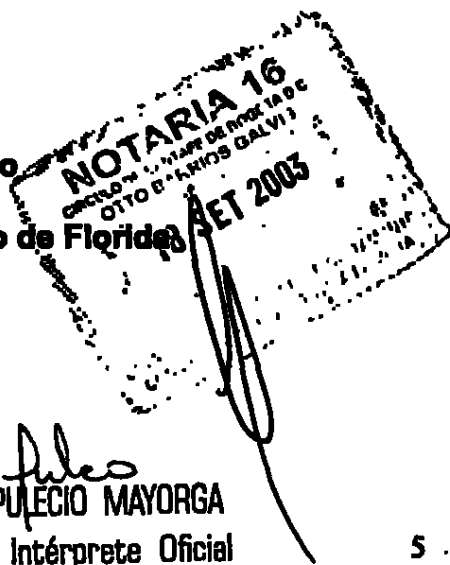
10. Firma
(Firma Ilegible)
Secretario de Estado

=====

Estado de Florida
Departamento de Estado
APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1981)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Glenda E. Hood
3. actuando en su capacidad de **Secretaria de Estado**
4. posee el sello/estampilla de Gran Sello del Estado de Florida



CERTIFICADO

5. En Tallahassee, Florida

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

470

6. el 5 de Septiembre de 2003
7. Por el Secretario de Estado, Estado de Florida
8. No. 2003-46772
9. Sello/Estampilla

(Sello Impreso): GRAN SELLO DEL ESTADO DE FLORIDA * EN DIOS
CONFIAMOS *

10. Firma

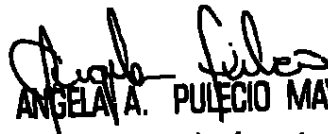
(Firma ilegible)

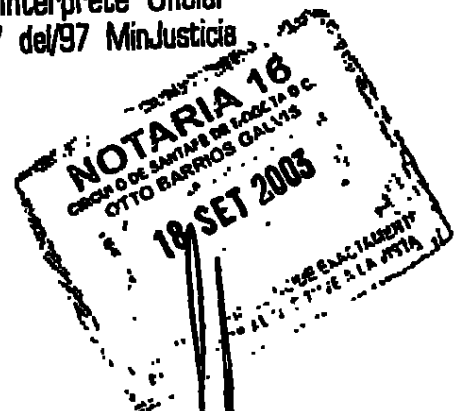
Secretario de Estado

=====

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

Bogotá, D.C. 15 de septiembre de 2003


ANGELA A. PULCINO MAYORGA
Traductor é Intérprete Oficial
Resol No. 0177 del/97 MinJusticia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Manuel Pineda
666742

2003 SEP 15 P 1:07

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESERPEÑA
LAS FIRMAS INDICADAS

SEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1981)

471

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York 6. the 29th day of October 2003

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10261369A

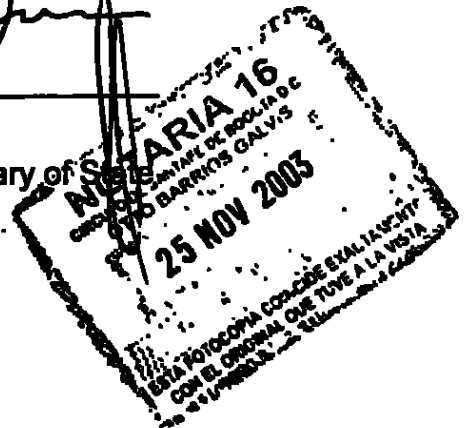
9. Seal/Stamp

10. Signature

James Bizzari

James Bizzari

Special Deputy Secretary of State



FEB. 14. 2001 5:59PM

DDA

NO. 1886 P. 3

972

Docket No.:300,1005

ASSIGNMENT

WHEREAS, We, Chih-Ming Chen, Xiu-Xiu Cheng, Steve Jan, and Joseph Chou, residing at 10680 SW 40th Mena, Davis, Florida 33328, United States; 3150 W. Rolling Hills Circle #506, Davis, Florida 33328, United States; 512 NW 120 Drive, Coral Springs, Florida 33071, United States; 6232 Traywood Lane, Manassas, Virginia 20112, United States; respectively, (ASSIGNORS), have invented certain new and useful improvements in **CONTROLLED RELEASE METFORMIN COMPOSITIONS**, an application for a Patent of the United States for which:

We are about to execute;

was executed on _____ (date(s));

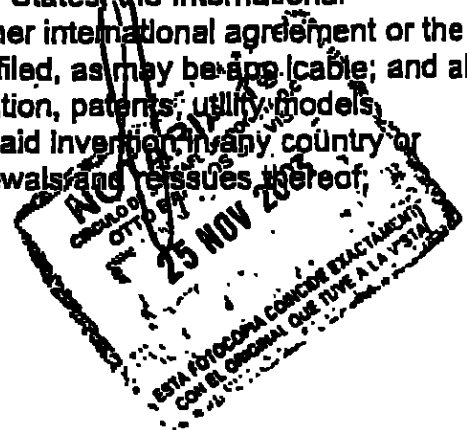
X is identified by Davidson, Davidson & Kappel, LLC, Docket No. 300.1005:

X was filed on November 3, 2000 Serial No. 09/705,630

we hereby authorize and request our attorney, Davidson, Davidson & Kappel, LLC of 485 Seventh Avenue, 14th Floor, New York, New York 10018 to insert here in parentheses (Application number _____, filed _____) the filing date and application number of said application when known.

and WHEREAS, Andrx Corporation, of Fort Lauderdale, Florida 33314, ASSIGNEE, is desirous of obtaining the entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, In consideration of the sum of One Dollar (\$1.00) to us in hand paid, and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we, the said ASSIGNORS, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said United States application and all divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

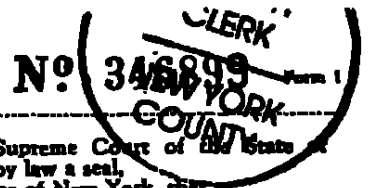


473



State of New York }
County of New York. } ss.:

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that



Mary D. Wilkins
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHERE F, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

SEP 24 2003
FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

474

AND WE HEREBY authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States, and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of Industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND WE HEREBY covenant and agree that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND WE HEREBY further covenant and agree that we will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, we hereunto set our hand and seal the day and year set opposite our signatures.

Dated: 3/14/01, 2001

(Signature of Inventor)

Chih-Ming Chen
(Typed Name of Inventor)

Dated: 3/22/01, 2001

(Signature of Inventor)

Xiu-Xiu Cheng
(Typed Name of Inventor)

Dated: 3/28/01, 2001

(Signature of Inventor)

Steve Jan
(Typed Name of Inventor)

Dated: 3/1/01, 2001

(Signature of Inventor)

Joseph Chou
(Typed Name of Inventor)

State of New York)

County of New York)

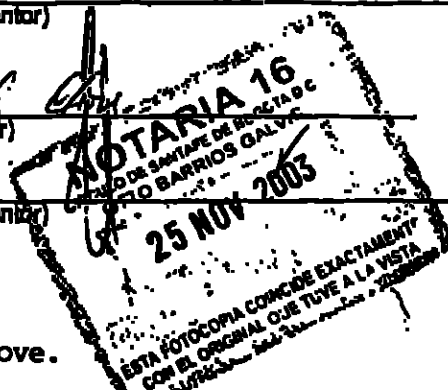
On this 11th day of September, 2003,

I hereby certify that this is a true and exact copy of the Assignment to Andrx Corporation executed by the assignors on the dates indicated above.

Signature

2

MOREY B. WILDES
Notary Public, State of New York
No. 02W16003380
Qualified in New York County
Commission Expires March 2, 2006



475

AND WE HEREBY authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States, and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND WE HEREBY covenant and agree that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND WE HEREBY further covenant and agree that we will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, we hereunto set our hand and seal the day and year set opposite our signatures.

Dated: 3/14/01, 2001

Chih-Ming Chen
(Signature of Inventor)

Chih-Ming Chen
(Typed Name of Inventor)

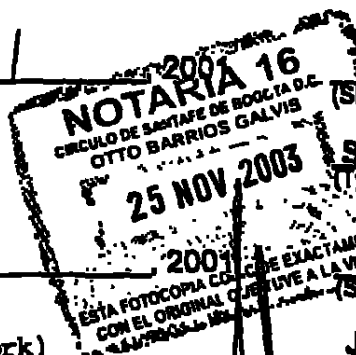
Dated: 3/22/01, 2001

Xiu Xiu Cheng
(Signature of Inventor)

Xiu Xiu Cheng
(Typed Name of Inventor)

COUNTY
CLERK

Dated: 3/28/01



Steve Jan
(Signature of Inventor)

Steve Jan
(Typed Name of Inventor)

Dated: 3/11/01

Joseph Chou
(Signature of Inventor)

Joseph Chou
(Typed Name of Inventor)

State of New York)
County of New York)

On this 11th day of September, 2003,
I hereby certify that this is a true and
exact copy of the Assignment to Andrx Corporation
executed by the Assignors on the dates indicated above.

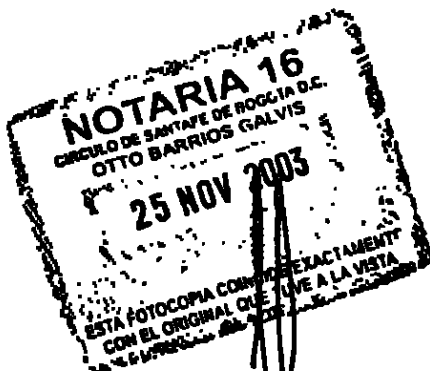
Morey B. Wildes
Signature

2

MOREY B. WILDES
Notary Public, State of New York
No. 02W18003380
Qualified in New York County
Commission Expires March 2, 2006

REPRODUCTION ORIGINAL NO. 2003/422
NOTARY PUBLIC
INTERESTS OFFICE
NEW YORK COUNTY

476



State of New York }
County of New York, } ss.:

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Mark B. Wilder
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FEE PAID \$100.00 24 2003

Norman Goodman
2003/422 County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

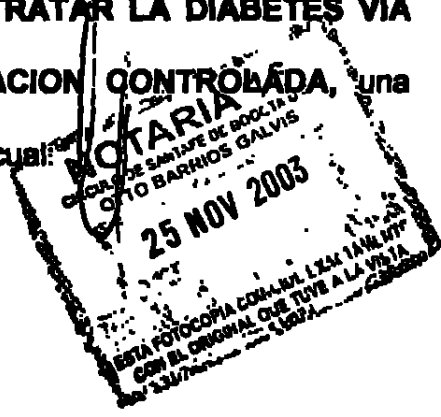
TRADUCCIÓN OFICIAL No.2003/422 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho, por Resolución No. 323 de 1980, según consta en la escritura 5885 de 22 de septiembre de 1986, de la notaría sexta de Bogotá.

Expediente de Abogado No. 300.1012

CESION

POR CUANTO, Nosotros, Chi-Meng Chen, Xiu Xiu Cheng, Steve Jan, y Joseph Chou, residentes en 10680 SW 40th Manor Davis, Florida 33328, Estados Unidos de América; 3150 W Rolling Hills, Circle #506, Davie, Florida 33328, Estados Unidos de América; 512 NW 120 Drive, Coral Springs, Florida 33071, Estados Unidos de América; 6232 Treywood Lane, Manassas, Virginia 20112, Estados Unidos de América, respectivamente, (CEDENTES), hemos inventado ciertas nuevas mejoras de utilidad en **METODOS PARA TRATAR LA DIABETES VIA ADMINISTRACION DE METFORMIN EN LIBERACION CONTROLADA**, una solicitud para Patente en los Estados Unidos para la cual:

___ La vamos a suscribir;
___ fue suscrita en ___ (fecha(s))



TRADUCCION OFICIAL No. 2003/422
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
M.D. 80, M.D. DEL C.M. de Justicia

20
478

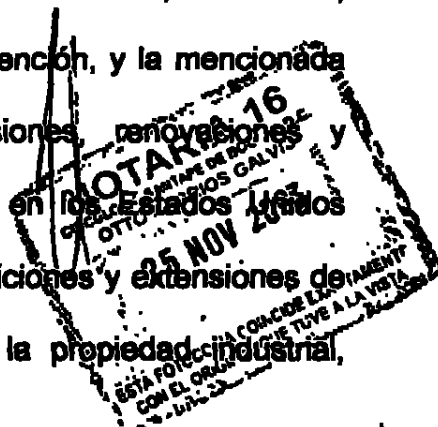
X es identificada por Davidson, Davidson & Kappel, LLC, Expediente de Abogado No. 300.1012;

X fue presentada en Noviembre 3, 2000 Serie No. 09/705.625

___ por el presente autorizamos y solicitamos a nuestro apoderado Davidson, Davidson & Kappel, LLC de 485 Seventh Avenue, Piso 14, Nueva York, Nueva York 10018 para incluir aquí en el paréntesis (Numero de Solicitud _____, presentada _____) la fecha de presentación y el número de solicitud de dicha solicitud cuando se conozca.

Y POR CUANTO, Andrx Corporation, de Fort Lauderdale, Florida 33314, CESIONARIO, está con deseo de obtener el derecho entero, título e interés, para y bajo dicha invención y dicha solicitud;

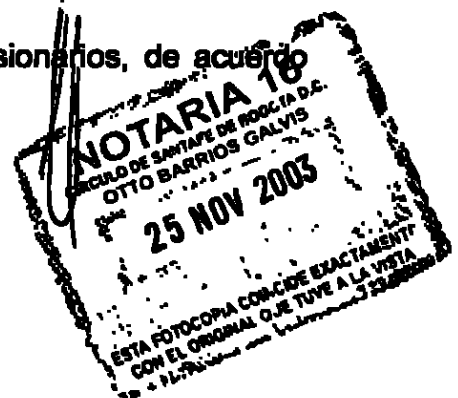
AHORA POR CONSIGUIENTE, en contraprestación de la suma de Un Dólar (\$1.00) para nosotros pagado en efectivo, y otras remuneraciones buenas y valiosas, el recibo de las cuales por el presente reconocemos, nosotros, tales CEDENTES, hemos vendido, cedido, transferido y trasladado, a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, el derecho, entero, título e interés en, para y bajo la mencionada invención, y la mencionada solicitud en los Estados Unidos y todas las divisiones, renovaciones y continuaciones de la misma, y todas las Patentes que en los Estados Unidos puedan ser otorgadas para la misma y todas las reexpediciones y extensiones de la misma; y todas las solicitudes para protección de la propiedad industrial,



2003/122
REDUCCION OFICIAL DEL
MILDA AGUIRRE DEL PRINCIPAL
INTERPRETE
DEL No. 253 DEL No. 16

incluyendo sin limitación, todas las solicitudes para patentes, modelos de utilidad y diseños que en adelante puedan ser presentados para dicha invención en cualquier país o países diferentes a los Estados Unidos, junto con el derecho de presentar dichas solicitudes y el derecho de solicitar las mismas como derechos de prioridad derivados de tal solicitud en los Estados Unidos bajo las Leyes de Patentes de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional o leyes internas del país en donde cualesquier solicitud sea presentada, según sea aplicable; y todas las formas de protección de propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventor y diseños que puedan ser otorgados para tal invención en cualquier país o países diferentes de los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones, y reexpediciones de las mismas;

Y NOSOTROS POR EL PRESENTE autorizamos y solicitamos al Comisionado para Patentes y Marcas de los Estados Unidos, y a cualquier funcionario de cualquier país o países diferentes de los Estados Unidos, cuya tarea sea la de expedir patentes o cualquier otra prueba o forma de protección a la propiedad industrial para solicitudes como la anterior, que expida la misma a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de acuerdo con los términos de este instrumento.



2003/422

480

Y NOSOTROS POR EL PRESENTE pactamos y acordamos que nosotros tenemos pleno derecho para traspasar el interés aquí cedido, y que nosotros no hemos suscrito, ningún acuerdo que entre en conflicto con el presente.

Y NOSOTROS POR EL PRESENTE además pactamos y acordamos que comunicaremos al mencionado CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, cualesquiera hechos que conozcamos con respecto a tal invención, y testificaremos en cualquier procedimiento legal, firmaremos todos los papeles que sean legales, suscribiremos todas las divisiones, continuaciones, reexpediciones y solicitudes extranjeras, haremos todos los juramentos legales, y en general haremos todo lo posible para ayudar a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, para obtener y mantener en vigencia la protección apropiada para tal invención en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, nosotros hemos suscrito nuestra firma y estampado el sello en el día y año establecido en nuestras firmas.

Fechado: 3/14/01, 2001 (Firmado)
(Firma del Inventor)
Chih. Ming Chen
(Nombre del Inventor)

Fechado: 3/22/01, 2001 (Firmado)
(Firma del Inventor)



2003/422

981

Xiu Xiu Cheng

(Nombre del Inventor)

Fechado: 3/28/01, 2001

(Firmado)

(Firma del Inventor)

Steve Jan

(Nombre del Inventor)

Fechado: 3/1/01, 2001

(Firmado)

(Firma del Inventor)

Joseph Chou

(Nombre del Inventor)

Estado de Nueva York)

Condado de Nueva York)

En este día 11 de Septiembre de 2003, yo por el Presente certifico que esta es una copia verdadera y exacta de la Cesión a Andrx Corporation suscrita por los Cedentes en la fecha arriba indicada.

(Firmado)

Firma

(Sello a tinta: Monrey B. Wildes, Notario Público, Estado de Nueva York, No. 02W16003380, Calificado en el Condado de Nueva York, Mi Comisión expira en Marzo 2, 2006.



482

ESTADO DE NUEVA YORK)

: SS.:

346900

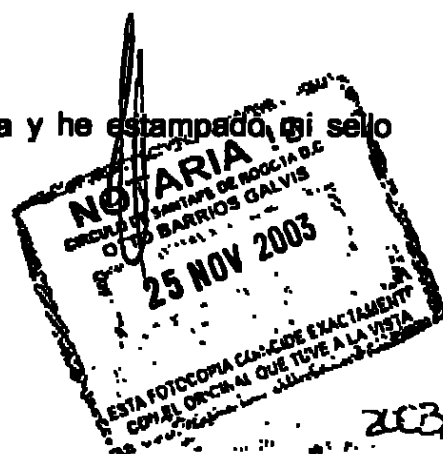
CONDADO DE NUEVA YORK

Yo, NORMAN GOODMAN, Escribano de Condado y Escribano de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el estado de Nueva York, una Corte de Registro, teniendo por ley un Sello, POR EL PRESENTE CERTIFICO de acuerdo con la Ley Ejecutiva del Estado de Nueva York, que Morey B. Wildes cuyo nombre está suscrito en declaración, testimonio, certificado de reconocimiento o prueba anexo, era en el momento de tomar el mismo un NOTARIO PUBLICO en y para el Estado de Nueva York debidamente comisionado, juramentado y calificado para actuar como tal; que de acuerdo con la ley una comisión o un certificado de su carácter oficial con su firma autógrafa ha sido registrado en mi oficina; que en el momento de tomar dicha prueba, reconocimiento o juramento, estaba debidamente autorizado para tomar el mismo; que estoy familiarizado con la caligrafía de dicho NOTARIO PUBLICO o he comparado la firma en el instrumento anexo con la firma autógrafa depositada en mi oficina , y creo que tal firma es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he suscrito mi firma y he estampado el sello oficial este 24 de Septiembre de 2003.

Derechos Pagados \$3.00

(Firmado Ilegible)



2003/122

Escribano de Condado y Condado de la Suprema Corte del Condado de Nueva York

Sello a tinta del Escribano de Condado.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

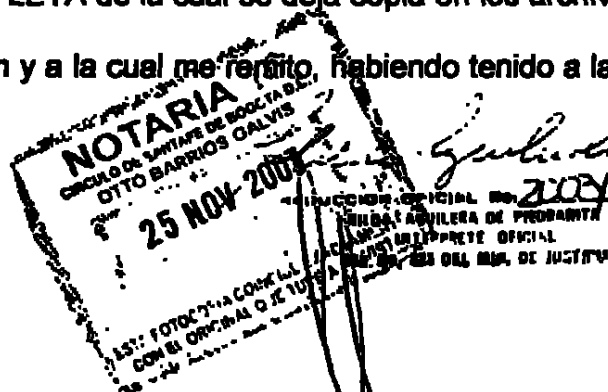
1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por Norman Goodman
3. Actuando en calidad de Escribano de Condado
4. Lleva el sello/estampilla del Condado de Nueva York

CERTIFICADO

5. En Nueva York, Nueva York
6. El día 29 de Octubre de 2003.
7. Por El Secretario de Estado Encargado del estado de Nueva York
8. Número NYC-10261369A
9. Sello (Sello Redondo en Relieve)
10. Firma (Firmado)
James Bizzarri
Secretario de Estado Encargado

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me refiero, habiendo tenido a la vista el documento original.

Bogotá, Noviembre 17, 2003.



484

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2003 NOV 24 P 1:28
CUYA FOTOCOPIA SE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2003 NOV 24 P 1:28
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NOTARIA 16
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
OTTO BARRIOS GALVIS
25 NOV 2003
ESTA FOTOCOPIA SE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 300.1005PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US01/48306	International filing date (day/month/year) 30 October 2001 (30.10.2001)	Priority date (day/month/year) 03 November 2000 (03.11.2000)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 9/24, 9/22, 9/28, 9/30, 9/36, 9/32, 31/155, 31/17, 31/175; A01N 31/52, 47/28, 47/34 and US Cl.: 424/473, 468, 474, 475, 479, 480, 482; 514/635, 588, 591, 592, 593		
Applicant ANDRX CORPORATION		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u> </u> sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 22 May 2002 (22.05.2002)	Date of completion of this report 22 April 2003 (22.04.2003)	
Name and mailing address of the IPEA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Todd D Ware <i>Felicia D. Roberts for</i> Telephone No. (703) 308-1234	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

485

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US01/48306

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-34 as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
pages 35-41 as originally filed
pages NONE as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings:
pages 1-8 as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____.

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

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

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

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

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

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE

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

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

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

487

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US01/48306

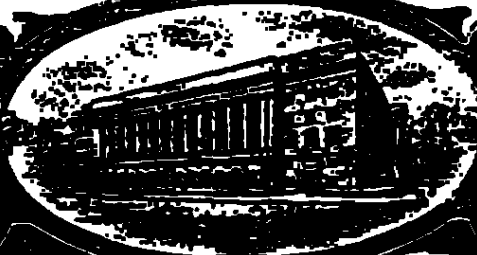
V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>1-44</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>1-44</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-44</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-44 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the oral dosage form that provides the mean time to maximum plasma concentration of the agent from 3.5 to 7.5 hours after the administration.



LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

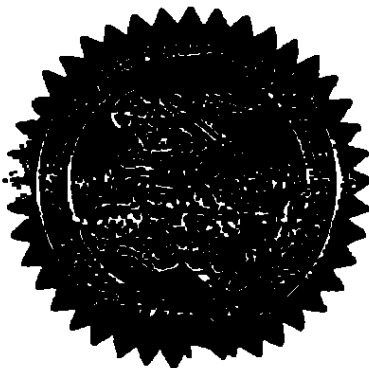
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Mayo 01, 2003

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CÚMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD:
FECHA DE PRESENTACIÓN:

09/705,630
Noviembre 03, 2000



Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

(Aparece firma)
P.R. GRANT
Oficial Certificador

489

Etiqueta de Correo Expreso No. EL 415 728 683 US 11-06-00

REMISIÓN DE SOLICITUD DE PATENTE DE UTILIDAD

(GRAN ENTIDAD)

(Solo para nuevas solicitudes no provisionales de acuerdo
con 37 CFR 1.53(b))

Registro No. 300.1012

Total de páginas en esta presentación

55

AL COMISARIO ASISTENTE PARA PATENTES

Casilla de solicitud de patente

Washington, D.C. 20231

Remitido junto con esto para presentación de acuerdo con
el 35 U.S.C. 111(a) y 37 C.F.R. 1.53(b) es una nueva
solicitud de patente de utilidad para una invención
titulada:

COMPOSICIÓN DE METMORFINA DE LIBERACIÓN CONTROLADA

REATRIZ EUGENIA ALARCON GUTIERREZ
TR/C3776 21 5 15 11 07 00 00 00
RESOLUCION 2512 DE EL 7. 15/23 DE JUSTICIA

E inventado por:

Xiu Xiu CHENG, Chih-Ming CHEN, Steve JAN y Joseph CHOU

Si una SOLICITUD DE CONTINUACIÓN, marque las casillas apropiadas y suministre la información requerida:

☐ Continuación ☐ Divisional ☐ Continuación en parte

(CIP) de la solicitud anterior No.: _____

que es una:

☐ Continuación ☐ Divisional ☐ Continuación en parte

(CIP) de la solicitud anterior No.: _____

que es una:

☐ Continuación ☐ Divisional ☐ Continuación en parte

(CIP) de la solicitud anterior No.: _____

Se incluyen:

Elemento de la solicitud

1. ☐ tarifa de presentación calculada y remitida como se describe adelante
2. ☒ la descripción tiene 42 páginas e incluyen lo siguiente:
 - a. ☒ título descriptivo de la invención
 - b. ☐ referencia cruzada a solicitudes relacionadas (si aplica)
 - c. ☐ declaración concerniente de investigación/desarrollo patrocinada federalmente (si aplica)
 - d. ☐ referencia a apéndice de microficha (si aplica)
 - e. ☒ Antecedente de la invención
 - f. ☒ Breve resumen de la invención
 - g. ☒ Breve descripción de los dibujos
 - h. ☒ Descripción detallada
 - i. ☒ Reivindicación(es) como se clasifica adelante
 - j. ☒ Resumen de la descripción

REMISIÓN DE SOLICITUD DE PATENTE DE UTILIDAD**(GRAN ENTIDAD)**

(Solo para nuevas solicitudes no provisionales de acuerdo
con 37 CFR 1.53(b))

Registro No. 300.1005

Total de páginas en esta presentación

56

Elementos de la solicitud (Continuación)

3. ☒ Dibujo(s) (cuando sea necesario como se prescribe
por 35 USC 113)

a. ☐ forma	Número de hojas	_____
b. ☒ informal	Número de hojas	_____ 8 _____

4. ☐ Juramento o Declaración

a. ☐ Otorgada nuevamente (original o copia)

☐ No otorgada

493

b. ☐ Copia de una solicitud anterior (37 CFR

1.63(d)) (solo para solicitud divisional/continuación

c. ☐ Con Poder de Abogado ☐ Sin Poder de Abogado

d. ☐ SUPRESIÓN DE INVENTOR(ES)

declaración firmada adjunta suprimiendo inventor(es)
mencionados en la solicitud anterior, ver 37 C.F.R.

1.63(d) (2) y 1.33(b)

5. ☐ Incorporación por referencia (utilizable si la
casilla 4b está marcada)

La descripción completa de la solicitud anterior, de
la cual una copia del Juramento o Declaración se
suministra de acuerdo con la casilla 4b, se considera
que hace parte de la descripción de la solicitud
acompañante y se reincorpora aquí como referencia a
este respecto.

6. ☐ Programa de computador en microficha (Apéndice)

7. ☐ Presentación de secuencias de ácido amino y/o
nucleótido (si aplica, todos se deben incluir)

a. ☐ Copia en papel

b. ☐ Copia legible por computador (idéntica a copia
de computador)

- c. ☐ Declaración de verificación de copia legible por computador y copia en papel idéntica

Partes de la Solicitud Acompañantes

8. ☐ Documentos de traspaso (hoja de portada & documento(S))
9. ☐ Declaración 37 CFR 3.73(B) (cuando exista un cesionario)
10. ☐ documento de traducción al inglés (si aplica)
11. ☐ Declaración de información de la descripción/PTO-1449 ☐ Copias de citas IDS
12. ☐ Corrección preliminar
13. ☒ Estampilla de reenvío
14. ☒ Certificado de correspondencia
- ☐ Primer clase ☒ Correo expreso (especificar etiqueta No.): EL 415 728 683

REMISIÓN DE SOLICITUD DE PATENTE DE UTILIDAD**(GRAN ENTIDAD)**

(Solo para nuevas solicitudes no provisionales de acuerdo
con 37 CFR 1.53(b))

Registro No. 300.1005

Total de páginas en esta presentación

56

Partes de la Solicitud Acompañantes (Continuación)

15. ☐ Copia certificada del Documento(s) de prioridad (si
la propiedad extranjera se reivindica)
16. ☐ Inclusión de adicionales (por favor identifíquelos
adelante)

**Petición que la Solicitud no sea Publicada de acuerdo con
35 U.S.C. 122(b) (2)**

17.□ de acuerdo con el 35 U.S.C. 122 (b) (2). El Solicitante por medio de la presente demanda que esta solicitud de patente no sea publicada de acuerdo con 35 U.S.C. 122(b) (1). El solicitante por medio de la presente certifica que la invención descrita en esta solicitud no tiene y no será el objeto de una solicitud presentada en otro país, o de acuerdo con un acuerdo internacional multilateral, que la publicación requiere de solicitudes de 18 meses después de la presentación de la solicitud.

Advertencia

Un solicitante que hace una petición de no publicación, pero con posterioridad presenta en un país extranjero o bajo un acuerdo internacional multilateral especificado en el 35 U.S.C. 122(b) (2) (B) (i), debe notificar al Director de tal presentación no más tarde de 45 días después de la fecha de presentación de tal solicitud internacional extranjera. Una falla del solicitante de

497

suministrar tal nota dentro del periodo establecido resultará en que la solicitud sea considerada como abandonada, a menos que se muestre a satisfacción del Director que la demora en la presentación de la nota no fue intencional.

Página 3 de 4

BEATRIZ EUGENIA ALARCÓN GUTIERREZ
TRIBUNAL DE JUSTICIA
RESOLUCIÓN 2512 DE OCT. 15/93

REMISIÓN DE SOLICITUD DE PATENTE DE UTILIDAD**(GRAN ENTIDAD)**

(Solo para nuevas solicitudes no provisionales de acuerdo
con 37 CFR 1.53(b))

Registro No. 300.1005

Total de páginas en esta presentación

56

Cálculo de Tarifas y Remisión

REIVINDICACIONES COMO SE PRESENTARON					
Para	Presenta das #	Permiti das #	Extra #	Tasa	Tarifa
Total reivindi caciones	42	-20=	22	X \$18.00	\$396.00
Reivindi caciones Independ ientes	2	-3 =	0	X \$80.00	\$0.00
Reivindicaciones Dependientes Múltiples (Marque si aplica) ☐					\$0.00
TARIFA BÁSICA					\$710.00
OTRAS TASAS (Especifique propósito) _____					\$0.00
TASA DE PRESENTACIÓN TOTAL					\$1,106.00

499

☐ Un cheque por la cantidad de _____ para cubrir la tarifa de presentación se incluye.

☐ Por medio de la presente se autoriza al comisario a cargar y acreditar la cuenta de depósito No.

_____ como se describe adelante. Una copia de duplicado de esta hoja se incluye.

☐ cargar la cantidad de _____ como tarifa de presentación.

☐ acreditar cualquier sobrecosto

☐ cargar cualquier tarifa de presentación adicional requerida de acuerdo con 37 C.F.R. 1.16 y 1.17.

☐ cargar la tarifa de publicación establecida en 37 C.F.R. 1.18 en la correspondencia de la Nota de Concesión de acuerdo con 37 C.F.R. 1.311(b).

(aparece firma)

Firma

Robert J. Paradiso

Reg. No. 41,240

Fechado: Noviembre 3, 2000

Página 4 de 4

DEATHEZ EUGENIA ALANSON GUTIERREZ
TRADUCTORA PUBLICA OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE EL 1. 15/03 MINISTRIA

COMPOSICIONES DE METMORFINA DE LIBERACIÓN CONTROLADA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con formulaciones en dosis unitaria de liberación controlada que contienen una droga antihiperglicémica. Más específicamente, la presente invención se relaciona con una forma de dosis oral que comprende una biguanida tal como metmorfina o buformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta tal como clorhidrato de metmorfina o las sales de metmorfina descritas en las patentes estadounidenses No. 3,957,853 y 4,080,472 que se incorporan aquí como referencia.

En el arte anterior, se han utilizado muchas técnicas para suministrar formas de dosis farmacéuticas de liberación controlada y extendida con el fin de mantener niveles de suero terapéutico de medicamentos y minimizar los efectos de las dosis de drogas perdidas originadas por la falta de complacencia del paciente.

En la técnica anterior existen tabletas de liberación extendida que tienen un núcleo de droga

osmóticamente activo circundado por una membrana semipermeable. Estas tabletas funcionan al permitirle a un fluido tal como el fluido gástrico o intestinal fluir para permear la membrana de recubrimiento y disolver el ingrediente activo de tal forma que este se pueda liberar a través de un pasaje en la membrana de recubrimiento o si el ingrediente activo es insoluble en el fluido permeante, empujarlo a través del pasaje mediante un agente de expansión tal como un hidrogel. Algunos ejemplos representativos de estos sistemas osmóticos de tableta se pueden encontrar en las patentes estadounidenses No. 3,845,770, 3,916,899, 4,034,758, 4,077,407 y 4,783,337. La patente estadounidense No. 3,952,741 enseña un dispositivo osmótico en donde el agente activo se libera de un núcleo circundado por una membrana semipermeable solo después de que se ha desarrollado suficiente presión dentro de la membrana para explotar o romper la membrana en una porción débil de la membrana.

El dispositivo osmótico básico descrito en las patentes anteriormente citadas se ha refinado durante el tiempo en un esfuerzo para proporcionar mayor control de liberación del ingrediente activo. Por ejemplo las

patentes estadounidenses Nos. 4,777,049 y 4,851,229 describen una forma de dosis osmótica que comprende una pared semipermeable que circunda un núcleo. El núcleo contiene un ingrediente activo y un agente modulante en donde el agente modulante origina que el ingrediente activo sea liberado a través de un pasaje en la membrana semipermeable de una manera de pulso. Refinamientos adicionales han incluido modificaciones a la membrana semipermeable que circunda el núcleo activo tal como las variaciones de proporción de los componentes que forman la membrana, es decir, las patentes estadounidenses Nos. 5,178,867, 4,587,117 y 4,522,625 o incrementando el número de recubrimientos que circundan el núcleo activo, es decir las patentes estadounidenses Nos. 5,650,170 y 4,892,739.

Aunque se han realizado bastas investigaciones sobre composiciones de liberación controlada o sostenida y en particular sobre formas de dosis osmóticas, se ha desarrollado muy poca investigación en el área de composiciones de liberación controlada o sostenida que empleen drogas antihiperlipémicas.

La metmorfinina es una droga oral antihiperlipidémica utilizada en el manejo de diabetes melitus no dependiente de insulina (NIDDM) (por sus siglas en inglés). No están relacionadas química o farmacológicamente con sulfonilúreas orales. La metmorfinina mejora la tolerancia a la glucosa en paciente NIDDM al disminuir tanto la glucosa de plasma basal como la glucosa de plasma postprandial. El clorhidrato de metmorfinina se comercializa habitualmente como tabletas de GLUCOPHAGE® de Bristol Myers Squibb Co. Cada tableta de GLUCOPHAGE® contiene 500, 850 o 1000 mg de clorhidrato de metmorfinina. No existe un régimen de dosis fijo para el manejo de hiperlipidemia en diabetes melitus con GLUCOPHAGE® la dosis de GLUCOPHAGE® se individualiza sobre la base tanto de la efectividad como la tolerancia, mientras que no se exceda la dosis máxima recomendada de 2550 mg por día.

La metmorfinina ha sido ampliamente prescrita para disminuir la glucosa de la sangre en pacientes con NIDDM. Sin embargo, siendo una droga de corta acción, la metmorfinina requiere dosificaciones de dos veces al día (b.i.d.) o tres veces al día (t.i.d.). Los efectos adversos asociados con el uso de metmorfinina son a menudo de naturaleza gastrointestinal (por ejemplo anorexia,

náusea, vómito y ocasionalmente diarrea, etc.). Estos eventos adversos pueden ser parcialmente editados bien al reducir la dosis inicial y/o mantenimiento o el uso en forma de dosis de liberación extendida. Otra ventaja clara de una forma de dosis de liberación extendida es la reducción en la secuencia de administración. Todos estos hallazgos sugieren que una forma de dosis de liberación extendida de metmorfinina podría mejorar la calidad de la terapia en pacientes con NIDDM y el perfil de seguridad relacionado con una forma de dosis convencional.

El trabajo limitado sobre formulaciones de liberación controlada o sostenida que emplean drogas antihiperlipglicémicas tales como clorhidrato de metmorfinina incluyen la combinación de la droga antihiperlipglicémica y un agente de expansión o gelante para controlar la liberación de la droga de la forma de dosis. Esta investigación se ejemplifica por las enseñanzas de la WO 96/08243 y por el producto GLUCOPHAGE® metmorfinina HCl.

Se reporta en la edición 50 del Phisycians' Desk Reference, Derechos Reservados de Autor 1996, p. 753, que la comida disminuye el alcance y retrasa ligeramente la absorción de metmorfinina suministrada por la forma de

dosis de GLUCOPHAGE®. Esta disminución se muestra por aproximadamente un 40% de disminución del pico de concentración, un 25% de disminución de biodisponibilidad y una prolongación de tiempo de 35 minutos en el pico de concentración de plasma que sigue a la administración de una tableta sencilla de GLUCOPHAGE® que contiene 850 mg de metmorfinina HCl con alimento comparada con una tableta similar administrada bajo condiciones de ayuno.

Una forma de dosis de metmorfinina de liberación controlada se describe también en la WO 99/47128. Esta referencia describe un sistema de suministro de liberación controlada para metmorfinina que incluye una fase interior de partículas sólidas formada de gránulos sustancialmente uniformes que contienen metmorfinina y uno o más polímeros hidrofílicos, uno o más polímeros hidrófobos y uno o más materiales hidrófobos, y una fase continua exterior en la cual los gránulos anteriores están incrustados y dispersados por todas partes. La fase continua exterior incluye uno o más polímeros hidrofílicos, uno o más polímeros hidrófobos y uno o más materiales hidrófobos.

Nuestra propia WO 99/47125 describe formulaciones de metmorfina de liberación controlada que suministran un Tmax de 8 a 12 horas.

OBJETOS Y RESUMEN DE LA INVENCION

Es un objeto de la presente invención suministrar una liberación controlada o sostenida de una droga antihiperghlicémica que suministra control efectivo de los niveles de glucosa en la sangre de humanos.

Es un objeto adicional de la presente invención suministrar un método para tratar pacientes humanos con diabetes melitus no dependiente de insulina (NIDDM) (por sus siglas en inglés) sobre la base de un día con una droga antihiperghlicémica que suministra control efectivo de los niveles de la glucosa de la sangre en humanos.

Es un objeto adicional de la presente invención suministrar formulaciones para tratar pacientes humanos con diabetes melitus no dependiente de insulina (NIDDM) (por sus siglas en inglés) que suministran ventajas sobre el estado de la técnica, y que se pueden administrar

DEPARTAMENTO NACIONAL DE INTELIGENCIA
TITULO DE PATENTE DE INVENCION
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 CIJUSUSTICA

507

sobre la base de un día por sí misma o junto con otros agentes antidiabéticos, y métodos de este.

Es un objeto adicional de la presente invención suministrar una formulación de liberación controlada o sostenida de una droga antihiperglicémica en donde la biodisponibilidad de la droga no disminuye por la presencia de alimento.

Es un objeto adicional de la presente invención suministrar una formulación de liberación controlada o sostenida de una droga antihiperglicémica que no emplee un polímero de expansión.

También es un objeto adicional de la presente invención suministrar una formulación de liberación controlada o sostenida de una droga antihiperglicémica que pueda suministrar niveles terapéuticos no pulsantes de la droga a un animal o humano necesitado de tal tratamiento durante un periodo de 12 a 20 horas.

Es un objeto adicional de otra modalidad de la presente invención suministrar una formulación de liberación controlada o sostenida para una droga

BEATRIZ EUGENIA ALABOR GUTIERREZ
INSTRUMENTO DE REGISTRO
RESOLUCION 2512 DE 1997. 15/93 GELUNSTICA

508 ~~SA~~

antihiperglicémica que obtenga niveles pico de plasma de 5,5 a 7,5 horas después de la administración bajo varias condiciones. Alternativamente, el tiempo de los niveles pico de plasma van desde 6,0 a 7,0, desde 5,5 a 7,0 o desde 6,0 a 7,5.

También es un objeto de esta invención suministrar una formulación farmacéutica de liberación controlada o sostenida que tenga un núcleo homogéneo en donde el componente del núcleo puede ser hecho utilizando técnicas de compresión ordinarias de tableta.

De acuerdo con los objetos anteriormente mencionados y otros, la presente invención suministra una forma de dosis oral de liberación controlada que comprende una droga antihiperglicémica, preferiblemente biguanida (por ejemplo metmorfinina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta) que se adecuada para proporcionar una administración de una vez al día de la droga, en donde la forma de dosis proporciona un tiempo medio a una concentración máxima de plasma (T_{max}) de la droga de 5,5 a 7,5 horas después de la administración. La forma de dosis comprende la droga y una membrana. En ciertas

HEATHER EUGENIA ALARCON GUTIERREZ
PROCTERA E INVENTOR OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 CALIFICADA

501

modalidades preferidas, la forma de dosis comprende una tableta.

En modalidades preferidas, la forma de dosis oral de liberación controlada de la presente invención es una tableta que comprende:

a) un núcleo que comprende:

- (i) una droga antihiperglicémica;
- (ii) opcionalmente un agente ligante; y
- (iii) opcionalmente un mejorador de absorción.

b) un recubrimiento de membrana que circunda el núcleo; y

c) al menos un pasaje de la membrana.

Cuando la droga es metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y se administra sobre la base de una vez al día, la dosis diaria puede variar, por ejemplo, desde aproximadamente 500 mg hasta aproximadamente 2500 mg. Tal dosis diaria puede estar

contenida en una forma de dosis de liberación controlada de la invención, o se puede obtener en más de una de tales formas de dosis. Por ejemplo, una forma de dosis de metmorfina de liberación controlada se puede formular para que contenga aproximadamente 1000 mg de la droga, y dos de dichas formas de dosis se pueden administrar juntas para proporcionar terapia de metmorfina de una vez al día. La dosis diaria de la droga (es decir, metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta) puede variar desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2500 mg, o desde aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 2500 mg, dependiendo de las necesidades clínicas del paciente.

En ciertas modalidades preferidas, la forma de dosis oral sólida de liberación controlada de la presente invención proporciona una amplitud al 50% de la altura de la concentración media de plasma/curva de tiempo de la droga (por ejemplo de metmorfina) de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 13 horas, más preferiblemente de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 10 horas, más preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas.

En ciertas modalidades, la forma de dosis oral de liberación controlada de la presente invención proporciona una concentración media de plasma máximo (C_{max}) de la droga antihiperглиcémica que es más de aproximadamente siete veces el nivel medio de plasma de dicha droga en aproximadamente 24 horas después de la administración. En modalidades preferidas, la forma de dosis oral de liberación controlada de la presente invención proporciona una concentración máxima de plasma (C_{max}) de la droga que es de aproximadamente siete veces a aproximadamente catorce veces el nivel de plasma de la droga en aproximadamente 24 horas después de la administración, más preferiblemente de aproximadamente ocho veces a aproximadamente doce veces el nivel de plasma de la droga en aproximadamente 24 horas después de la administración.

En ciertas modalidades de la presente invención, cuando la droga es metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, la forma de dosis oral de liberación controlada proporciona una concentración media de plasma máximo (C_{max}) de la droga que es de aproximadamente unos 500 ng/ml a aproximadamente 3000 ng/ml, con base en la administración de una dosis de una vez diaria de 2000 mg

de metmorfina, más preferiblemente aproximadamente 1700 ng/ml a aproximadamente 2000 ng/ml, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 ng de metmorfina.

En ciertas modalidades de la presente invención, cuando la droga es metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, la forma de dosis de liberación controlada proporciona un AUC_{0-24hr} media que es de aproximadamente 17200 ng.hr/ml a aproximadamente 33000 ng.hr/ml con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfina, preferiblemente a aproximadamente 17200 ng.hr/ml a aproximadamente 26500 ng.hr/ml, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfina; más preferiblemente aproximadamente 19800 ng.hr/ml a aproximadamente 33900 ng.hr/ml, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfina.

En ciertas modalidades de la invención, la administración de la droga antihiperglicémica, por ejemplo, al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona un AUC_{0-24hr} media de al menos 80%

preferiblemente al menos 90% de la AUC_{0-24hr} media proporcionada por la administración del estándar de referencia (de Bristol Myers Squibb Co. Cada tableta de (GLUCOPHAGE) dos veces al día, en donde la dosis diaria del estándar de referencia es igual a la dosis de un día de metmorfina administrada en la forma de dosis oral de liberación controlada de la presente invención.

En ciertas modalidades de la presente invención, la forma de dosis de liberación controlada exhibe los siguientes perfiles de disolución de la droga antihiperlglicémica (por ejemplo, metmorfina) cuando se ensaya en un aparato USP tipo 2 a 75 rpm en 900 ml de fluido gástrico intestinal simulado (amortiguador de fosfato pH 7,5) a 37° C: 0 - 30% de la droga liberada después de dos horas; 10 - 45% de la droga liberada después de 4 horas; 30 - 90% de la droga liberada después de 8 horas; no menos del 50% de la droga liberada después de 12 horas; no menos del 60% de la droga liberada después de 16 horas; y no menos del 70% de la droga liberada después de 20 horas.

En ciertas modalidades preferidas, la forma de dosis oral sólida de liberación controlada exhibe los

siguientes perfiles de dilución cuando se ensaya en un aparato USP tipo 2 a 75 rpm en 900 ml de jugo gástrico intestinal simulado (amortiguador de fosfato pH 7,5) a 37° C: 0-25% de la droga (por ejemplo, metmorfinina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta) liberada después de dos horas; 20-40% de la droga liberada después de cuatro horas; 45 - 90% de la droga liberada después de ocho horas; no menos del 60% de la droga liberada después de 12 horas; no menos del 70% de la droga liberada después de 16 horas; y no menos del 80% de la droga liberada después de 20 horas.

Con respecto a las modalidades de la presente invención donde la droga antihiperlipglicémica es metmorfinina, se ha encontrado que las drogas tales como metmorfinina suministran farmacocinéticas sustancialmente lineales hasta un nivel de aproximadamente 2 gramos por día. Por lo tanto, se contempla para los propósitos de la presente invención que un nivel dado de plasma (por ejemplo (C_{max}) de metmorfinina por dosis especificada será directamente proporcional a otras dosis de metmorfinina. Tales dosis proporcionales y los niveles de plasma se contemplan que estén dentro del alcance de la invención y estén dentro del alcance de las reivindicaciones finales.

La forma de dosis de la presente invención puede suministrar niveles terapéuticos de la droga antihiperglicémica para periodos de 12 a 24 horas y no exhibe una disminución en la biodisponibilidad si se toma con alimento. De hecho, se observa un ligero incremento de la biodisponibilidad de la droga antihiperglicémica cuando la forma de dosis de liberación controlada de la presente invención se suministra con alimento. En una modalidad preferida, la forma de dosis se puede administrar una vez al día, idealmente con o después de una comida, preferiblemente con o después de la comida nocturna, y proporciona niveles terapéuticos de la droga a lo largo del día con los niveles pico de plasma siendo obtenidos entre 5,5 a 7,5 horas después de la administración.

La presente invención también está dirigida a un método de disminución de los niveles de glucosa en pacientes humanos necesitados del tratamiento para diabetes melitus no dependientes de insulina (NIDDM) (por sus siglas en inglés), que comprende administración oral a pacientes humanos sobre la base de una dosis de una vez al día de una droga que comprende una biguanida (por

ejemplo metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta), dicha droga está contenida en, al menos, una forma de dosis de liberación controlada oral sólido de la presente invención. Cuando la droga es metmorfina, la dosis diaria de la droga puede ser aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2500 mg, o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 2500 mg, dependiendo de las necesidades clínicas del paciente.

La forma de dosis de liberación controlada de la presente invención proporciona un T_{max} de demora similar al T_{max} suministrado por GLUCOPHAGE. El T_{max} de demora ocurre desde 5,5 a 7,5 horas después de la administración. Si la droga (por ejemplo metmorfina) se administra a la hora de la comida, el T_{max} ocurriría durante el momento en que la gluconeogénesis está usualmente en su pico (por ejemplo alrededor de las 2 a. m.).

La presente invención también incluye un método para tratar pacientes con NIDDM que comprende administrar oralmente a pacientes humanos sobre la base de una vez al día una dosis de una droga que comprende una diguanida

(por ejemplo, metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de estas), contenida en al menos una forma de dosis oral de liberación controlada de la presente invención. Cuando la droga es metmorfina la dosis diaria de la droga puede ser de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2500 mg, o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 2500 mg, dependiendo de las necesidades clínicas del paciente. En ciertas modalidades, el método de tratamiento de acuerdo con la presente invención involucra monoterapia de metmorfina de una vez por día como un ayudante a la dieta para disminuir la glucosa en la sangre con NIDDM cuya hiperglicemia pueda no ser satisfactoriamente manejada con la sola dieta. En ciertas otras modalidades, la terapia de metmorfina de una vez al día de la presente invención se puede utilizar concomitantemente con una sulfonilurea, por ejemplo, cuando la dieta y la monoterapia con una sulfonilurea sola no de cómo resultado un control adecuado de la glicemia. En ciertas otras modalidades, la terapia de metmorfina de una vez al día de la presente invención se puede utilizar concomitantemente con una glitazona, por ejemplo, cuando la dieta y la monoterapia con glitazona

sola no de cómo resultado un control adecuado de la glicemia.

La presente invención está además dirigida a un método para controlar la concentración de glucosa del suero en pacientes humanos con NIDDM, que comprende administrar a pacientes que tengan NIDDM, sobre la base de una vez al día, preferiblemente en el momento de la comida, una dosis efectiva de biguanida (por ejemplo, metmorfina) contenida en al menos una forma de dosis de liberación controlada de la presente invención.

La presente invención además incluye una forma de dosis de liberación controlada de una droga que comprende una biguanida (por ejemplo metmorfina) adecuada para una administración de una vez al día a pacientes humanos con NIDDM, la forma de dosis comprende una cantidad efectiva de la droga para controlar los niveles de glucosa de la sangre durante hasta aproximadamente 24 horas y una cantidad efectiva del portador de liberación controlada para suministrar la liberación controlada de la droga con un tiempo medio a concentración máxima de plasma (T_{max}) de la droga desde 5,5 a 7,5 horas después de la administración y con un amplitud al 50% de la altura de

la concentración media de plasma/curva de tiempo de la droga de aproximadamente 6 a aproximadamente 13 horas. En las modalidades preferidas, la administración de la forma de dosis de liberación controlada ocurre al momento de la alimentación, más preferiblemente al momento de la comida.

En ciertas modalidades preferidas, la dosis de liberación controlada de la droga (por ejemplo, metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta) de acuerdo con la presente invención se suministra mediante una o más de las tabletas de liberación controlada que comprenden

(a) un núcleo que comprende:

- (i) la droga antihiperglicémica (por ejemplo, metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta);
- (ii) opcionalmente un agente ligante; y
- (iii) opcionalmente un mejorador de absorción;

(b) un recubrimiento de membrana que circunda el núcleo; y

d) al menos un pasaje de la membrana.

En ciertas modalidades preferidas, el tiempo medio a concentración de plasma máximo de la droga se alcanza de 6,5 a 7,5 horas después de la administración al momento de la comida.

En ciertas modalidades de la invención, cuando la droga es biguanida (por ejemplo metmorfinina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta), la forma de dosis de liberación controlada suministra bajo administración simple, un índice de fluctuación media mayor en el plasma que una dosis equivalente de una composición de liberación inmediata administrada como dos dosis divididas por igual, una dosis dividida al inicio del intervalo de la dosificación y la otra dosis dividida administrada doce horas más tarde, preferiblemente manteniendo la biodisponibilidad de al menos 80% preferiblemente de al menos 90% de la composición de liberación inmediata.

En ciertas modalidades de la presente invención, el índice de fluctuación media de la forma de dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4, preferiblemente

aproximadamente 2 a aproximadamente 3, más preferiblemente aproximadamente 2,5.

En ciertas modalidades de la invención que exhiben un índice de fluctuación medio mayor en el plasma que un equivalente de dosis de una composición de liberación inmediata administrada como dos dosis iguales divididas, la proporción de índice de fluctuación media entre la forma de dosis y la composición de liberación inmediata es de aproximadamente 3:1, preferiblemente de aproximadamente 2:1, más preferiblemente 1,5:1.

Cuando la droga es metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, las dosis de la droga que exhiben los índices de fluctuación media descritos anteriormente pueden ser cualquier dosis administrada a una paciente con NIDDM para la reducción de los niveles de glucosa del suero. Por ejemplo, la dosis puede ser de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 850 mg a aproximadamente 1700 mg de metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Las drogas que se pueden utilizar en conjunto con la presente invención incluyen aquellas drogas que son útiles para el tratamiento de diabetes melitus no dependiente de insulina (NIDDM) (por sus siglas en inglés), que incluye pero no está limitada a biguinidas tales como metmorfina o buformina o sales farmacéuticamente aceptables de estas. Cuando la droga utilizada en la presente invención es una metmorfina, se prefiere que la metmorfina esté presente en forma de sal, preferiblemente como clorhidrato de metmorfina.

El término "metmorfina" como se utiliza aquí significa base de metmorfina o cualquiera sal farmacéuticamente aceptable por ejemplo, clorhidrato de metmorfina.

El término "forma de dosis" como se utiliza aquí significa, al menos, una forma de dosis unitaria de la presente invención (por ejemplo la dosis diaria del agente antihyperglicémico puede estar contenido en dos formas de dosis unitaria de la presente invención para una administración simple de una vez al día).

El término "mañana" como se utiliza aquí con respecto a la dosificación de las formulaciones de liberación controlada de la invención significan que la formulación de liberación controlada se administra oralmente temprano el día después de que el paciente se ha despertado del sueño nocturno, generalmente entre aproximadamente las 6 a.m. y las 11 a.m. (sin importar si el desayuno es comido en ese momento, a menos que así se especifique aquí).

El término "tiempo de comida" o "a la comida" como se utiliza aquí con respecto a la dosificación de las formulaciones de liberación controlada de la invención significan que las formulaciones de liberación controlada se administran oralmente en el momento en que la comida es normalmente ingerida (sin importar si la comida es comida de hecho en ese momento, a menos que así se especifique aquí), generalmente entre aproximadamente las 4 p.m. y las 8 p.m.

El término "momento de dormir" como se utiliza aquí con respecto a la dosificación de las formulaciones de liberación controlada de la invención significan que la formulación de liberación controlada se administra oralmente antes de que el paciente vaya a la cama en la

noche, generalmente entre aproximadamente 8 p.m. y 12 p.m.

El término "reducción terapéuticamente efectiva" cuando se utiliza aquí significa que los niveles de glucosa de la sangre se reducen aproximadamente la misma cantidad que el estándar de referencia de liberación inmediata (por ejemplo, GLUCOPHAGE) o más, cuando la forma de dosis de liberación controlada se administra oralmente a una paciente humano sobre la base de una vez al día.

El término "liberación sostenida" y "liberación controlada" como se utiliza de manera intercambiable en esta solicitud y se define para los propósitos de la presente invención como la liberación de la droga de la forma de dosis en tal proporción que cuando una dosis de una vez al día de la droga se administra en la forma de liberación sostenida o la forma de liberación controlada. (los niveles) concentraciones de la droga en la sangre (por ejemplo plano) se mantienen dentro del rango terapéutico pero por debajo de los niveles tóxicos durante un periodo de tiempo de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas. Cuando la droga utilizada en la

presente invención es una metmorfina (preferiblemente clorhidrato de morfina) la forma de dosis oral sólida de liberación controlada que contiene tal droga también se denomina como "metmorfina XT".

El término " C_{max} " es la máxima concentración de plasma de la droga conseguida dentro del intervalo de dosificación, es decir, aproximadamente 24 horas.

El término " C_{min} " es la concentración mínima de plasma de la droga conseguida dentro del intervalo de dosificación, es decir, aproximadamente 24 horas.

El término " C_{avg} " como se utiliza aquí, significa la concentración de plasma de la droga dentro del intervalo de dosificación, es decir, aproximadamente 24 horas, y se calcula como AUC/intervalo de dosificación.

El término " T_{max} " es el periodo de tiempo que pasa después de la administración de la forma de dosis en la cual la concentración de plasma de la droga consigue la máxima concentración de plasma de la droga conseguida dentro del intervalo de dosificación (es decir aproximadamente 24 horas).

El término "AUC" como se utiliza aquí, significa el área bajo la curva del tiempo de concentración del plasma, como se calcula mediante la regla trapezoidal durante el intervalo completo de 24 horas.

El término "estado constante" significa que la curva de concentración de plasma de la sangre para una droga dada no fluctúa sustancialmente después de dosis repetidas para dosificar la formulación.

El término "dosis simple" significa que el paciente humano ha recibido una dosis simple de la formulación de la droga y la concentración de plasma de la droga no ha logrado su estado constante.

El término "dosis múltiple" significa que el paciente humano ha recibido al menos dos dosis de la formulación de la droga de acuerdo con el intervalo de dosificación para esa formulación (por ejemplo sobre una base de una vez al día). Los pacientes que han recibido dosis múltiples de formulaciones de liberación controlada de la invención pueden o pueden no haber conseguido los

niveles de plasma de droga de estado constante, como el término "dosis múltiple" se definió aquí.

El término "un paciente" significan que la discusión (o reivindicación) está dirigida a los parámetros farmacocinéticos de un paciente individual y/o los valores farmacocinéticos medios obtenidos de una población de pacientes, salvo especificación adicional.

El término "medio", cuando precede un valor farmacocinético (por ejemplo T_{max} medio) representa un valor de la media aritmética del valor farmacocinética tomado de una población de pacientes a menos que se especifique otra cosa (por ejemplo media geométrica).

El término "grado de fluctuación" se expresa como $(C_{max} - C_{min}) / C_{avg}$.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una gráfica que muestra la biodisponibilidad relativa de la formulación de metmorfina XT del ejemplo 2 a GLUCOPHAGE® para el estudio clínico 2.

La figura 2 es una gráfica que muestra la biodisponibilidad relativa de la formulación de metmorfina XT del ejemplo 1 (500 mg) a GLUCOPHAGE® para el estudio clínico 3.

La figura 3 es una gráfica que muestra la diferencia en los perfiles de tiempo de concentración de plasma de la metmorfina en 8 voluntarios saludables entre el día 1 y el día 14 de dosificación luego de la administración oral de la formulación de metmorfina XT del ejemplo 1, 4 x 500 mg q.d. durante 14 días para el estudio clínico 4.

La figura 4 es una gráfica que muestra los perfiles de plasma medio y los valores de los parámetros farmacocinéticos de la formulación de la formulación de metmorfina XT del ejemplo 3 para el estudio clínico 5.

La figura 5 es una gráfica que muestra los perfiles de tiempos medios de concentración de glucosa del plasma después de 4 semanas de tratamiento con formulación de metmorfina XT del ejemplo 3 y GLUCOPHAGE® para el estudio clínico 5.

La figura 6 es una gráfica que muestra los perfiles de disolución de una formulación de metmorfina de liberación controlada de 500 mg del ejemplo 1 de la presente invención.

La figura 7 es una gráfica que muestra el perfil de disolución de una formulación de liberación controlada de 850 mg del ejemplo 2 de la presente invención.

La figura 8 es una gráfica que muestra un perfil de disolución de una formulación de metmorfina de liberación controlada de 1000 mg del ejemplo 3 de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término drogas antihiperlglicémicas como se utiliza en esta especificación se refiere a drogas que son útiles para controlar o manejar la diabetes melitus no dependiente de insulina (NIDDM). Preferiblemente, la droga antihiperlglicémica es una biguanida tal como la metmorfina o buformina o una sal farmacéuticamente aceptable de estas tales como el clorhidrato de metmorfina.

Se ha encontrado sorprendentemente que cuando las biguanidas tales como la metmorfina se administran oralmente en una forma de dosis de liberación controlada adecuadas para una dosificación de una vez al día en el estado de "alimentación", preferiblemente en la comida, la biodisponibilidad se mejora comparada con la administración de la forma de dosis de liberación controlada en el estado "de ayuno". Esto en contraste con el GLUCOPHAGE® que exhibe características opuestas. De acuerdo con los métodos y formas de dosis de al presente invención, se ha determinado que los pacientes que sufren de NIDDM logran resultados mejorados (por ejemplo, disminución de los niveles de la glucosa de la sangre, que con GLUCOPHAGE® administrada de acuerdo con los protocolos aceptables, por ejemplo, sobre la base de dos veces al día.

Los métodos y formas de dosificación de la invención proporcionan la ventaja adicional de que cuando se dosifica al momento de la comida, las formulaciones de liberación controlada de la invención suministran un T_{max} (de 5,5 a 7,5 horas) después de la administración oral (cuyo T_{max} es demorado con relación al estándar de

referencia, GLUCOPHAGE®), de tal forma que cuando el nivel de la droga es mayor en el momento en que los pacientes humanos están manufacturando glucosa a los niveles más altos. La gluconeogénesis es bien conocida por aquellos expertos en la técnica por ser mayor en la noche. De esta forma, de acuerdo con la invención, la T_{max} de la droga ocurre por ejemplo entre las 11:30 p.m. y la 1:30 a.m., con base en una dosis administrada a las 6:00 p.m. De manera similar, tal administración de la forma de dosis suministra niveles de droga inferior durante el día (por ejemplo la tarde) cuando la gluconeogénesis es inferior que en la noche. También, la invención preferiblemente suministra el beneficio agregado de niveles de insulina inferiores. La insulina es considerada un factor de riesgo en el NIDDM en sí misma para las enfermedades cardiovasculares.

En comparación con una dosis de dos veces al día del estándar de referencia (GLUCOPHAGE®), los niveles de plasma de las metmorfina son preferiblemente inferiores en la tarde. Esta es una ventaja particularmente en pacientes que están bajo terapia concomitante con uno o más agentes antidiabéticos, tales como por ejemplo, una sulfonilurea. Es bien conocido en la técnica que a la

fecha aproximadamente 60% de los pacientes que están siendo tratados con metmorfinina también son tratados con, al menos, un agente antidiabético adicional (tal como una sulfonilurea). Las sulfonilureas pueden posiblemente originar hipoglicemia, mientras que la metmorfinina no puede, de tal forma que existe un beneficio de tener niveles de metmorfinina inferiores en la sangre durante la tarde debido al potencial de que el paciente tenga hipoglicemia.

De acuerdo con esto, la presente invención también incluye un método de tratamiento de pacientes humanos con NIDDM que comprende administrar sobre al base de una vez al día una dosis terapéuticamente efectiva de metmorfinina en una forma de dosis oral de liberación controlada ("metmorfinina XT"), en combinación con la administración de una cantidad efectiva de una sulfonilurea. En modalidades preferidas, la metmorfinina se proporciona en una forma de dosis de liberación controlada que comprende metmorfinina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, la forma de dosis es útil para suministrar una administración oral de una vez al día de la droga, en donde la forma de dosis proporciona un tiempo medio a

concentración de plasma máximo (T_{max}) de metmorfina de 5,5 a 7,5 hors después de la administración.

En ciertas modalidades, la terapia de combinación se puede proporcionar como sigue. Si los pacientes no responden en 4 semanas de la dosis máxima de la monoterapia con metmorfina XT (2500 mg/día), se puede agregar gradualmente una sulfonilurea mientras que se mantiene la dosis máxima de metmorfina XT aún antes de que haya ocurrido una falla primaria o secundaria a una sulfonilurea. Ejemplos de sulfonilureas incluyen gliburide (glibenclamid), cloropropamida, tolbutamida, glipizida, acetohexamida y tolazamida. Aunque la metmorfina XT se administra preferiblemente sobre la base de una vez al día, la sulfonilurea se puede administrar en forma de dosis diferente y a una secuencia diferente.

Con terapia de metmorfina XT y sulfonilurea concomitantes, el control deseado de la glucosa de la sangre se puede obtener al ajustar la dosis de cada droga.

En ciertas modalidades, los anteriores objetivos se cumplen mediante una forma de dosis de liberación controlada que comprende:

a) un núcleo que comprende:

- (i) una droga antihiperglicémica;
- (ii) opcionalmente un agente ligante; y
- (iii) opcionalmente un mejorador de absorción.

b) un recubrimiento de membrana que circunda el núcleo; y

(c) al menos un pasaje de la membrana.

El agente ligante puede ser un ligador farmacéuticamente aceptado convencionalmente conocido tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, polimetacrilato, ceras y similares. Las mezclas de los agentes anteriormente mencionados también se pueden utilizar. Los agentes ligantes preferidos son agua soluble tal como polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular promedio

535

de peso de 25000 a 3'000.000. el agente ligante comprende aproximadamente 0 a aproximadamente 40% del peso total del núcleo y preferiblemente a aproximadamente 3% a aproximadamente 15% del peso total del núcleo.

El núcleo puede opcionalmente comprender un mejorador de absorción. El mejorador de absorción puede ser cualquier tipo de mejorador de absorción comúnmente conocido en la técnica tal como un ácido graso, un tensoactivo, un agente quelante, una sal de bilis o mezclas de estas. Ejemplos de algunos mejoradores preferidos de absorción son ácidos grasos tales como ácido cáprico, ácido oleico y sus monoglicéridos, tensoactivos tales como laurilsulfato de sodio, taurocolato de sodio y polisorbato 80, agentes quelantes tales como ácido cítrico, ácido fítico, ácido etilenodiamotetraacético (EDTA) y etilenglicol - gran (B-aminoetiléter - ácido N,N,N,N-tetraacético (EGTA)). El núcleo comprende aproximadamente 0 a aproximadamente 20% de mejorador de absorción basado en el peso total del núcleo y más preferiblemente aproximadamente 2% a aproximadamente 10% del peso total del núcleo.

En esta modalidad, el núcleo que comprende una droga antihiperglicémica, el ligador que preferiblemente es un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y el mejorador de absorción está preferiblemente formado por granulación húmeda de los ingredientes del núcleo y compresión de los gránulos con la adición de un lubricante dentro de una tableta sobre una prensa rotatoria. El núcleo también se puede formar al granular en seco los ingredientes del núcleo y comprimir los gránulos con la adición de un lubricante dentro de las tabletas o mediante compresión directa.

Otros excipientes comúnmente conocidos también se pueden incluir dentro del núcleo tales como lubricantes, pigmentos o tintes.

El núcleo homogéneo se recubre con una membrana, preferiblemente una membrana polimérica para formar la tableta de liberación controlada de la invención. La membrana puede ser una membrana semipermeable al ser permeable al paso de fluido externo tal como agua y fluidos biológicos y ser impermeable al paso de droga antihiperglicémica en el núcleo. Los materiales que son útiles para formar la membrana son ésteres de celulosa,

diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster - éter de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato propionato de celulosa y acetato butirato de celulosa. Otros polímeros adecuados se describen en las patentes estadounidenses Nos. 3,845,770, 3,916,899, 4,008,719, 4,036,228 y 4,112,10 que se incorporan aquí como referencia. La mayoría del material de membrana preferido es acetato de celulosa que comprende un contenido de acetilo de 39,3 a 40,3% comercialmente disponible de Eastman Fine Chemicals.

En una modalidad alternativa, la membrana se puede formar de los polímeros anteriormente descritos y un agente de mejoramiento de flujo. El agente de mejoramiento de flujo incrementa el volumen del fluido inhibido dentro del núcleo para posibilitarle a la forma de dosis dispensar sustancialmente toda la droga antihiperglicémica a través del pasaje y/o la membrana porosa. El agente de mejoramiento de flujo puede ser un material soluble en agua o un material entérico. Algunos ejemplos de los materiales preferidos que son útiles como mejoradores de flujo son cloruro de sodio, cloruro de

potasio, sucrosa, sorbitol, manitol, polietilenglicol (PEG), propilenglicol, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, eftalato de hidroxipropilmetil celulosa, eftalato acetato de celulosa, polivinilalcoholes, copolímeros de ácido metacrílico y mezclas de estos. El mejorador de flujo preferido es el PEG 400.

El mejorador de flujo también puede ser una droga que es soluble en agua tal como metmorfinina o sus sales farmacéuticamente aceptables o una droga que sea soluble bajo condiciones intestinales. Si el mejorador de flujo es una droga, la presente forma de dosis tiene la ventaja agregada de proporcionar una liberación inmediata de la droga que se selecciona como el mejorador de flujo.

El agente mejorador de flujo comprende aproximadamente 0 a aproximadamente 40% del peso total del recubrimiento, más preferiblemente aproximadamente 2% a aproximadamente 20% del peso total del recubrimiento. El agente mejorador de flujo se disuelve o se lixivia de la membrana para formar sendas en la membrana para que el fluido entre al núcleo y disuelva los ingredientes activos.

REATORZ EMBENIA ALACON OCTUBRE 22
TR*20*TORA E T T OCTE 4F611
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 13/83 MANUFACTURA

En modalidades alternativas, la membrana podría también ser formada con excipientes comúnmente conocidos tales como un plastificador. Algunos plastificadores comúnmente conocidos incluyen adipato, azelato, enzoato, citrato, estearato, isoebucato, sebacato, trietilcitrato, tri-n-butilcitrato, acetil tri-n-butil citrato, ésteres de ácido cítrico, y aquellos descritos en la Enciclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 10 (1969), publicado por John Wiley & Sons. Los plastificadores preferidos son triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de semilla de uva, aceite de oliva, aceite de sésamo, acetil tributilcitrato, acetil trietilcitrato, sorbitol de glicerina, dietoxilado, dietilmalato, dietilfumarato, dibutilsuccinato, dietilmalonato, dioctileftalato, dibutylsebacato, trietilcitrato, tributilcitrato, glicerol tributirato, y similares. Dependiendo del plastificador particular dependiendo del plastificador particular, cantidades que van de 0 a 25% y preferiblemente aproximadamente 2% a aproximadamente 15% del plastificador se pueden utilizar con base en el peso total del recubrimiento.

Como se utiliza aquí el término pasaje incluye una abertura, orificio, perforación, hueco, área debilitada o un elemento erosionable tal como un tarugo de gelatina que se erosiona para formar un pasaje osmótico para la liberación de la droga antihiperlipidémica proveniente de la forma de dosis. Una descripción detallada del pasaje se puede encontrar en las patentes estadounidenses Nos. 3,845,770, 3,916,899, 4,034,758, 4,063,064, 4,077,407, 4,008,864, 4,783,337 y 5,071, 607 (cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia).

En ciertas modalidades, el pasaje se forma por perforación láser. En otras modalidades, el pasaje se forma al elaborar una indentación sobre el núcleo antes que en el recubrimiento de membrana para formar un área debilitada de la membrana en el punto de indentación. En las modalidades preferidas de la invención, la forma de dosis contiene dos pasajes con el fin de proporcionar los parámetros farmacocinéticos deseados de la formulación.

Generalmente, el recubrimiento de membrana alrededor del núcleo comprenderá desde aproximadamente 1% a aproximadamente 7%, preferiblemente aproximadamente 1,5%

SECRET OFFICIAL RECORDS OFFICE
FBI
RECEIVED 12/15/83

a aproximadamente 3%, con base en el peso total del núcleo y el recubrimiento.

El término "membrana" significa una membrana que es permeable tanto para las soluciones acuosas como para los fluidos del cuerpo para la droga activa o ingrediente farmacéutico (por ejemplo la formulación de los ejemplos 1 - 3). De esta forma, la membrana es porosa a la droga, y, en una modalidad preferida, la droga se libera a través del hueco o pasaje y a través de la membrana porosa en soluciones o en vivo. El término "membrana" también genéricamente comprende el término "membrana semipermeable" como se define de aquí en adelante.

En una modalidad alternativa, la forma de dosis de la presente invención también puede comprender una cantidad efectiva de la droga antihiperlipidémica que está disponible para liberación inmediata. La cantidad efectiva de la droga antihiperlipidémica para liberación inmediata se puede recubrir sobre la membrana de la forma de dosis o se puede incorporar dentro de la membrana.

En ciertas modalidades preferidas de la invención donde la forma de dosis se prepara de acuerdo con lo

anterior, la forma de dosis tendrá la siguiente composición:

INGREDIENTE		
NÚCLEO:	<u>PREFERIDO</u>	<u>MÁS PREFERIDO</u>
Droga	50-98%	75-95%
Ligante	0-40%	3-15%
Mejorador de absorción	0-20%	2-10%
RECUBRIMIENTO:		
Polímero de Membrana	50-99%	75-95%
Mejorador de Flujo	0-40%	2-20%
Plastificador	0-25% o 0-30%	2-15%

Las formas de dosis preparadas de acuerdo con ciertas modalidades de la presente invención exhiben preferiblemente el siguiente perfil de disolución cuando se ensayan en un aparato USP tipo 2 a 75 rpms en 900 ml de fluido intestinal simulado (amortiguador de fosfato pH 7,5) y a 37° C:

<u>TIEMPO (HORAS)</u>	<u>PREFERIDO</u>	<u>MÁS PREFERIDO</u>
-----------------------	------------------	----------------------

2	0-30%	0-15% o 0-25%
4	10-45%	20-40%
8	30-90%	45-90%
12	NTL 50%	NTL 60%
16	NTL 60%	NTL 70%
20	NTL 70%	NTL 80%

NTL = No menos que (por sus siglas en inglés)

En la preparación de las tabletas de la invención, se pueden utilizar varios solventes convencionales bien conocidos para preparar los gránulos y aplicar el recubrimiento externo a las tabletas de la invención. Además, varios diluyenes, excipientes, lubricantes, tintes, pigmentos, dispersantes, etc. que se describen en la Remington's Pharmacuetical Sciences, Edición 1995 se pueden utilizar para optimizar las formulaciones de la invención.

Otras tecnologías de liberación controlada conocidas por aquellos expertos en la técnica se pueden utilizar con el fin de lograr las formulaciones de liberación controlada de la presente invención, es decir,

formulaciones que proporcionan un T_{max} medio de la droga y/o otros parámetros farmacocinéticos descritos aquí cuando se administran oralmente a pacientes humanos. Tales formulaciones se pueden elaborar como una formulación oral controlada en una tableta adecuada o una formulación multipartícula conocida por aquellos expertos en la técnica. En cualquier caso, la forma de dosis de liberación controlada puede opcionalmente incluir un portador de liberación controlada que se incorpora dentro de una matriz junto con la droga, o que se aplica como un recubrimiento de liberación controlada.

Una forma de dosis oral de acuerdo con la invención se puede proporcionar como, por ejemplo, gránulos, esferoides, glóbulos, píldoras (en lo sucesivo denominada colectivamente como Amultipartículas®) y/o partículas. Una cantidad de multipartículas que es efectiva para proporcionar la dosis deseada de la droga durante el tiempo se puede ubicar en una cápsula o se puede incorporar en cualquier otra forma oral adecuada.

En ciertas modalidades preferidas, el núcleo de la tableta o multipartícula que contiene la droga están

recubiertas con un material hidrófobo seleccionado de (i) una alquil celulosa y (ii) un glicol polimérico. El recubrimiento se puede aplicar en la forma de una solución orgánica o acuosa o dispersión. El recubrimiento se puede aplicar para obtener una ganancia de peso de aproximadamente 2 a aproximadamente 25% del sustrato con el fin de obtener el perfil de liberación sostenida deseado. Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir unos medios de salida que comprenden, al menos, un pasaje, orificio o similar como se describió previamente.

DESCRIPCIÓN DE CIERTAS MODALIDADES PREFERIDAS

Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la presente invención. Ellos no deben ser considerados como limitantes de las reivindicaciones de ninguna manera.

Ejemplo 1

Una tableta de liberación controlada que contiene 500 mg de metmorfinina HCl y que tiene la siguiente fórmula se prepara como sigue:

I. Núcleo

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg/tab)</u>
Metmorfinina HCl	500,0
Povidona ³ , USP	36,0
Lauril sulfato de Sodio	25,8
Estearato de Magnesio	2,8

³peso molecular aproximadamente = 1'000.000;
viscosidad dinámica (solución al 10% p/v a 20° C) = 300 -
700 m Pa s.

(a) Granulación

La metmorfinina HCl y el lauril sulfato de sodio se desmoronan al pasarlos a través de un tamiz de malla 40 y recolectarlos en un recipiente limpio, recubierto interiormente con polietileno. La povidona, K-90-F se disuelve en agua purificada. La metmorfinina HCl y el lauril sulfato de sodio desmoronados se agregan entonces

a un granulador de lecho fluidizado con rociador en la parte superior y granulado mediante rociado con la solución ligante de povidona bajo las siguientes condiciones: temperatura del interior del aire de 50-70° C; presión de atomización del aire de 1 - 3 bar; y proporción de rociado de 10 - 100 ml/min.

Una vez que la solución de ligado se vacía, los gránulos se secan en el granulador hasta que la pérdida de sequedad es menor del 2%. Los gránulos secos se pasan a través de un Comil equipado con el equivalente de un tamiz de malla 18.

(b) Formación de tableta

El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz de acero inoxidable malla 40 y se combina con los gránulos de metmorfiná HCl durante aproximadamente cinco (5) minutos. Después de la combinación, los gránulos se comprimen sobre una prensa rotatoria ajustada con perforadores cóncavos redondeados estándar de 15/32 pulgadas.

(c) Recubrimiento de sello (Opcional)

DEANIZ EUGENIA ALARCON OSTIENNEZ
TRICUSTORA E T E R
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 MINISTERO

910
548

La tableta de núcleo se sella recubriéndola con un material Opadry u otro material soluble en agua adecuado al disolver primero el material Opadry, preferiblemente Opadry Clear (YS-1-7006), en agua purificada. La solución de Opadry es entonces rociada sobre la tableta de núcleo utilizando un recipiente recubridor bajo las siguientes condiciones: temperatura de salida del aire de 38 - 42° C; presión de atomización de 28 - 40 psi; y proporción de rociado de 10 - 15 ml/min. El Opadry Clear del recubrimiento constituye aproximadamente 11,5 mg/tableta.

II. Recubrimiento de Liberación Sostenida

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg/tab)</u>
Acetato de Celulosa	21,5
Triacetina	1,3
PEG 400	2,5

²Contenido de acetilo 39,3 - 40,3%

El acetato de celulosa se disuelve en acetona mientras que se agita con un homogeneizador. El polietilenglicol 400 y la triacetina se agregan a la solución de acetato de celulosa y se agitan hasta que se

BEATRIZ EUGENIA ALARCON GUTIERREZ
TRADUCTORA E INTERPRETE
REGISTRADA 2512 DE SEPT. 15/93 MINISTRO

obtiene una solución clara. La tableta se recubre al rociar la solución de recubrimiento clara sobre las tabletas recubiertas con sello en un recubridor de lecho fluidizado que emplea las siguientes condiciones:

Temperatura del producto 16 - 22° C; presión de atomización de aproximadamente tres bar; y proporción de rocío de 120 - 150 ml/min.

(d) Perforación Láser

Las tabletas recubiertas les fueron perforados dos huecos con láser (un hueco en cada lado de la tableta).

Ejemplo 2

Una tableta de liberación controlada que contiene 850 mg de metmorfiná HCl y que tiene la siguiente fórmula se prepara como sigue:

I. Núcleo

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg/tab)</u>
Metmorfina HCl	850,0
Povidona ³ , USP	61,1
Lauril sulfato de Sodio	43,9
Estearato de Magnesio	4,8

³peso molecular aproximadamente = 1'000.000;
viscosidad dinámica (solución al 10% p/v a 20° C) = 300 -
700 m Pa s.

(a) Granulación

La metmorfina HCl y el lauril sulfato de sodio se desmoronan al pasarlos a través de un tamiz de malla 40 y recolectarlos en un recipiente limpio, recubierto interiormente con polietileno. La povidona, K-90-F se disuelve en agua purificada. La metmorfina HCl y el lauril sulfato de sodio desmoronados se agregan entonces a un granulador de lecho fluidizado con rociador en la parte superior y granulado mediante rociado con la solución ligante de povidona bajo las siguientes condiciones: temperatura del interior del aire de 50-70° C; presión de atomización del aire de 1 - 3 bar; y proporción de rociado de 10 - 100 ml/min.

Una vez que la solución de ligado se vacía, los gránulos se secan en el granulador hasta que la pérdida de sequedad es menor del 2%. Los gránulos secos se pasan a través de un Comil equipado con el equivalente de un tamiz de malla 18.

(b) Formación de tableta

El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz de acero inoxidable malla 40 y se combina con los gránulos de metmorfiná HCl durante aproximadamente cinco (5) minutos. Después de la combinación, los gránulos se comprimen sobre una prensa rotatoria ajustada con perforadores cóncavos redondeados estándar de 15/32 pulgadas.

(c) Recubrimiento de sello (Opcional)

La tableta de núcleo se sella recubriéndola con un material Opadry u otro material soluble en agua adecuado al disolver primero el material Opadry, preferiblemente Opadry Clear (YS-1-7006), en agua purificada. La solución de Opadry es entonces rociada sobre la tableta de núcleo

utilizando un recipiente recubridor bajo las siguientes condiciones: temperatura de salida del aire de 38 - 42° C; presión de atomización de 28 - 40 psi; y proporción de rociado de 10 - 15 ml/min. El Opadry Clear del recubrimiento constituye aproximadamente 11,5 mg/tableta.

II. Recubrimiento de Liberación Sostenida

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg/tab)</u>
Acetato de Celulosa (398 - 10) ²	24,0
Triacetina	1,4
PEG 400	2,8

²Contenido de acetilo 39,3 - 40,3%

El acetato de celulosa se disuelve en acetona mientras que se agita con un homogeneizador. El polietilenglicol 400 y la triacetina se agregan a la solución de acetato de celulosa y se agitan hasta que se obtiene una solución clara. La tableta se recubre al rociar la solución de recubrimiento clara sobre las tabletas recubiertas con sello en un recubridor de lecho fluidizado que emplea las siguientes condiciones:

Temperatura del producto 16 - 22° C; presión de atomización de aproximadamente tres bar; y proporción de rocío de 120 - 150 ml/min.

(d) Perforación Láser

Las tabletas recubiertas les fueron perforados dos huecos con láser (un hueco en cada lado de la tableta).

Ejemplo 3

Una tableta de liberación controlada que contiene 1000 mg de metmorfina HCl y que tiene la siguiente fórmula se prepara como sigue:

I. Núcleo

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg/tab)</u>
Metmorfina HCl	1000,0
Povidona ³ , USP	71,9
Lauril sulfato de Sodio	51,7
Estearato de Magnesio	5,6

³peso molecular aproximadamente = 1'000.000;
viscosidad dinámica (solución al 10% p/v a 20° C) = 300 -
700 m Pa s.

(a) Granulación

La metmorfina HCl y el lauril sulfato de sodio se desmoronan al pasarlos a través de un tamiz de malla 40 y recolectarlos en un recipiente limpio, recubierto interiormente con polietileno. La povidona, K-90-F se disuelve en agua purificada. La metmorfina HCl y el lauril sulfato de sodio desmoronados se agregan entonces a un granulador de lecho fluidizado con rociador en la parte superior y granulado mediante rociado con la solución ligante de povidona bajo las siguientes condiciones: temperatura del interior del aire de 50-70° C; presión de atomización del aire de 1 - 3 bar; y proporción de rociado de 10 - 100 ml/min.

Una vez que la solución de ligado se vacía, los gránulos se secan en el granulador hasta que la pérdida de sequedad es menor del 2%. Los gránulos secos se pasan a través de un Comil equipado con el equivalente de un tamiz de malla 18.

(b) Formación de tableta

El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz de acero inoxidable malla 40 y se combina con los gránulos de metmorfiná HCl durante aproximadamente cinco (5) minutos. Después de la combinación, los gránulos se comprimen sobre una prensa rotatoria ajustada con perforadores cóncavos redondeados estándar de 1/2 pulgada.

(c) Recubrimiento de sello (Opcional)

La tableta de núcleo se sella recubriéndola con un material Opadry u otro material soluble en agua adecuado al disolver primero el material Opadry, preferiblemente Opadry Clear (YS-1-7006), en agua purificada. La solución de Opadry es entonces rociada sobre la tableta de núcleo utilizando un recipiente recubridor bajo las siguientes condiciones: temperatura de salida del aire de 38 - 42° C; presión de atomización de 28 - 40 psi; y proporción de rociado de 10 - 15 ml/min. La tableta de núcleo se recubre con la solución sellante hasta que las tabletas

están recubiertas con 23,0 mg/tableta del material de Opadry.

II. Recubrimiento de Liberación Sostenida

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg/tab)</u>
Acetato de Celulosa (398 - 10) ²	19,0
Triacetina	1,1
PEG 400	2,2

²Contenido de acetilo 39,3 - 40,3%

El acetato de celulosa se disuelve en acetona mientras que se agita con un homogeneizador. El polietilenglicol 400 y la triacetina se agregan a la solución de acetato de celulosa y se agitan hasta que se obtiene una solución clara. La tableta se recubre al rociar la solución de recubrimiento clara sobre las tabletas recubiertas con sello en un recubridor de lecho fluidizado que emplea las siguientes condiciones:

Temperatura del producto 16 - 22° C; presión de atomización de aproximadamente tres bar; y proporción de rocío de 120 - 150 ml/min.

(d) Perforación Láser

Las tabletas recubiertas les fueron perforados dos huecos con láser (un hueco en cada lado de la tableta).

(e) Recubrimiento de Color (Opcional)

Luego del recubrimiento de liberación sostenida, la tableta perforada con láser es recubierta con un recubrimiento de color utilizando Opadry White (24 mg/tableta) y encerada con polvo de cera de Candelilla (0,4 mg/tableta).

ESTUDIOS CLÍNICOS**Estudio 1**

En el estudio 1, un total de doce (12) sujetos saludables (seis machos, seis hembras) fueron aleatorizados para recibir una dosis oral simple de metmorfina XT, 850 mg, preparada de acuerdo con el ejemplo 2 o dosis b.i.d. de GLUCOPHAGE en periodos asignados de estudio que consistieron de uno de los

siguientes grupos: El grupo A - metmorfina XT (tabletas 2 x 850 mg) tomadas aproximadamente 8:00 a.m., inmediatamente luego desayuno, Grupo B - metmorfina XT (tabletas 2 x 850) tomadas aproximadamente a las 6:00 p.m.; inmediatamente luego comida; y Grupo C - GLUCOPHAGE (tabletas 1 x 850 mg) tomada a aproximadamente 8:00 a.m., inmediatamente luego desayuno, y aproximadamente a las 6:00 p.m. inmediatamente luego comida. Cada administración de la droga se separó por un periodo de lavado de siete días. En este estudio, un sujeto masculino se removió del estudio antes del periodo II debido a monucleósis no relacionada con el tratamiento. De esta forma, 11 sujetos (cinco machos y seis hembras) completaron el estudio.

Para la metmorfina XT, se obtuvieron muestras de plasma de sujetos a las 0 (predosis), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, y 24 hora(s) después de la dosificación. Para GLUCOPHAGE, se obtuvieron muestras de plasma para sujetos a las 0 (predosis), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 22, 24, hora(s) después de la primer dosis en la mañana. Las concentraciones de plasma de la metmorfina se determinaron utilizando un método HPLC validado. El

límite de cuantificación inferior de este método es de 10 mg/ml. Los perfiles de tiempo de concentración medio de plasma son mostrados en la figura 1 y los valores medios de los parámetros farmacocinéticos de metmorfina obtenidos de este estudio se presentan en la tabla 1.

Tabla 1

Valores medios ($\pm$ SD, n = 11) de parámetros farmacocinéticos de metmorfina (ejemplo 2) en 11 sujetos saludables (metmorfina XT, 2 x 850 mg q. d. o GLUCOPHAGE, 1 x 850 mg b.i.d.)

						Proporción geométrica media*	
Tratamiento	AUC _{0-∞} (ng- hr/ml)	C _{max} (ng/ ml)	T _{max} (hr.)	T _{1/2} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞}	C _{max}
Metmorfina XT después de desayuno	18156 (4183)	2045 (567)	6 (2)	0,18 (0,40)	4,4 (0,7)	1,00	1,36
Metmorfina XT después de comida	18277 (2961)	1929 (333)	7 (2)	0,09 (0,30)	3,6 (0,8)	1,02	1,32
GLUCOPHAGE	18050 (3502)	1457 (217)	5 (3)	0 (0)	3,5 (0,9)	-	-

*Proporción = metmorfina XT/GLUCOPHAGE

Como se muestra en la Figura 1 y la Tabla 1, cuando la metmorfina XT fue administrada inmediatamente después de cada desayuno o comida, la biodisponibilidad relativa de la formulación de metmorfina XT a GLUCOPHAGE es de aproximadamente el 100%.

Los resultados del estudio 1 se utilizaron para calcular el grado aproximadamente de fluctuación ($C_{max} - C_{min}/C_{avg}$) de las formulaciones.

La C_{max} fue obtenida directamente del estudio (ver tabla 1). La C_{avg} se obtuvo al dividir el valor AUC por el intervalo de dosificación, es decir, 24 horas. El valor para C_{min} fue extrapolado de la figura 1.

Los resultados se establecen en la tabla 2 siguiente:

Tabla 2

Valores medios ($\pm$ SD, n = 12) de parámetros farmacocinéticos de metmorfina XT en 12 sujetos

saludables (metmorfina XT, 2 x 850 mg q. d. y GLUCOPHAGE, 850 mg b.i.d.)

TRATAMIENTO	AUC _{0-∞} (NG-HR/ML)	C _{max} (NG/ ML)	C _{min} (NG/ML)	C _{ave} (NG/ML)	grado de fluctuación
Metmorfina XT después de desayuno	18156 (4183)	2045 (567)	143	756	2,51
Metmorfina XT después de comida	18277 (2961)	1929 (333)	107	761	2,39
GLUCOPHAGE	18050 (3502)	1457 (217)	214 (en 24 horas) 393 (entre dosis)	752 752	1,65 1,41

Como se muestra en la Figura 1 y la Tabla 2, la administración simple de una formulación de metmorfina XT proporciona un índice de fluctuación media mayor en el plasma que una dosis sustancialmente igual de GLUCOPHAGE administrada en dos dosis divididas iguales, una dosis dividida al inicio del intervalo de dosificación y otra dosis dividida administrada 12 horas más tarde.

Estudio 2

El diseño de estudio del Estudio 2 es igual que el estudio 1 excepto para la formulación y la dosis (4 x 500 mg q.d., dosis total 2000 mg, para metmorfina XT preparada de acuerdo con el ejemplo 1 y 2 x 500 mg b.i.d., dosis total 2000 mg, para GLUCOPHAGE en el segundo estudio). En este estudio, 12 voluntarios saludables (cinco machos y siete hembras) fueron aleatorizados para recibir tratamientos y completaron el estudio. Los perfiles de tiempo de concentración media de plasma y valores medios de los parámetros farmacocinéticos de metmorfina obtenidos de este estudio se presentaron en la Figura 2 y la Tabla 3.

Como se muestra en la Figura 2 y la Tabla 3, cuando la formulación de metmorfina XT (500 mg) se administró inmediatamente después de la comida, la biodisponibilidad relativa de esta formulación a GLUCOPHAGE es aproximadamente el 100%, mientras que el valor C_{max} medio es aproximadamente el mismo. La biodisponibilidad relativa de metmorfina XT, sin embargo, es de aproximadamente 80% cuando se administre inmediatamente después de desayuno. Un perfil prolongado, junto con un

T_{max} posterior y un C_{max} similar de metmorfina luego de la administración de metmorfina XT inmediatamente después de comida comparado con GLUCOPHAGE indicaron que la metmorfina fue liberada in vivo en una forma sostenida (Figura 2).

Tabla 3

Valores medios ($\pm$ SD, $n = 12$) de parámetros farmacocinéticos de metmorfina del Ejemplo 1 en 12 sujetos saludables (metmorfina XT, 4 x 500 mg q. d. o GLUCOPHAGE, 2 x 500 mg b.i.d.)

Tratamiento	Proporción*					Medio geométrico	
	AUC _{0-∞} (ng-hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr.)	T _{1/2} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞}	C _{max}
Metmorfina XT después de desayuno	17322 (4984)	2127 (545)	5 (1)	0 (0)	6,1 (1,8)	1,80	1,15
Metmorfina XT después de comida	20335 (4360)	2053 (447)	7 (2)	0,08 (0,29)	3,9 (0,6)	0,96	1,12
GLUCOPHAGE	21181 (4486)	1815 (302)	4 (3)	0 (0)	3,6 (0,8)	-	-

*Proporción = metmorfina XT/GLUCOPHAGE

Los resultados del estudio 2 fueron utilizados para calcular el grado aproximado de fluctuación de las formulaciones de acuerdo con los cálculos utilizados en el estudio 1 (utilizando la Figura 2 para obtener el valor extrapolado para C_{min}).

Los resultados se establecieron en la tabla 4 siguiente:

Tabla 4

Valores medios ($\pm$ SD, n = 12) de parámetros farmacocinéticos de metmorfina XT en 12 sujetos saludables (metmorfina XT, 4 x 500 mg q. d. o GLUCOPHAGE, 2 x 500 mg b.i.d.)

TRATAMIENTO	AUC _{0-∞} (NG-HR/ML)	C _{max} (NG/ ML)	C _{min} (NG/ML)	C _{ave} (NG/ML)	GRADO DE FLUCTUACIÓN
Metmorfina XT después de desayuno	17322 (4984)	2127 (545)	143	721	2,9

Metmorfina XT después de comida	20335 (4360)	2053 (447)	143	847	2,25
GLUCOPHAGE	21181 (4486)	1815 (302)	214 (en 24 horas) 357 (entre dosis)	882 882	1,8 1,65

Como se muestra en la Figura 2 y la Tabla 4, la administración simple de una formulación de metmorfina XT proporciona un índice de fluctuación media mayor en el plasma que una dosis equivalente de GLUCOPHAGE administrada como dos dosis divididas iguales, una dosis dividida al inicio del intervalo de dosificación y otra dosis dividida administrada 12 horas más tarde.

Estudio 3

En el Estudio 3, se condujo un estudio de dosis múltiple, de etiqueta abierta, de un periodo para evaluar la tolerabilidad a corto plazo y la farmacocinética de estado constante de la formulación de metmorfina XT de 500 mg utilizada en el Estudio 2. En este estudio, ocho voluntarios saludables (cuatro machos y cuatro hembras)

se aleatorizaron para recibir 2000 mg de metmorfina XT (tabletas 4 x 500 mg) aproximadamente a las 6:00 p.m., inmediatamente luego de la comida, durante 14 días.

Se obtuvieron muestras de sangre de cada sujeto a las 0 (predosis), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 38, y 48 hora(s) luego de la primer dosis en el día 1 y a las 0 (predosis), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 38, y 48 hora(s) luego de la dosis final en el día 14. También fueron extraídas muestras de sangre de cada sujeto inmediatamente antes de la dosificación en los días 10 - 13. Se recolectaron muestras de orina de cada sujeto en los siguientes intervalos de tiempo: seis horas antes de la primer dosificación: 0 - 6, 6 - 12 y 12 - 24 horas después de la primer dosificación; y 0 - 6, 6 - 12, 12 - 24 y 24 - 48 horas después de la última dosificación.

Los perfiles medios de plasma y los valores de los parámetros farmacocinéticos de metmorfina se presentan en la Tabla 5 siguiente:

Tabla 5

Parámetros farmacocinéticos medios (Ejemplo 1)

Día 1

	C _{max}	T _{max}	aUC ₀₋₂₄ hr (ng . hr/ml)
Medio	2435	6,9	22590
SD	630	1,9	3626

Día 14

	C _{max}	T _{max}	aUC ₀₋₂₄ hr (ng . hr/ml)
Medio	2288	6,9	24136
SD	736	2,5	7996

Luego de la administración oral de metmorfina XT, 4 x 500 mg q. d., durante 14 días, hubo poca o ninguna diferencia en los perfiles de tiempo de concentración de plasma de metmorfina en ocho voluntarios saludables entre la dosificación del día 1 y el día 14 (Figura 3). En

promedio, las concentraciones de plasma mínimas de metmorfina fueron aproximadamente constantes, variando de 188,8 a 205,1 ng/ml en los días 10 -14, que indican que el estado constante de metmorfina fue logrado rápidamente. La proporción de acumulación media fue de 1,01, indicando que un régimen de dosis de una vez diaria de metmorfina XT da como resultado la no acumulación.

Luego de la administración oral de una dosis simple (4 x 500 mg) de metmorfina XT, aproximadamente 31% de las dosis fueron excretadas en la orina dentro de las primeras 24 horas. En promedio, la evacuación renal de la metmorfina fue de 366 ml/min. Se encontró una evacuación renal ligeramente mayor (454 ml/min) después de la administración de dosis múltiple de 4 x 500 mg q. d. de metmorfina XT.

Síntomas gastrointestinales (diarrea, náusea, vómito, hinchamiento abdominal, flatulencia y anorexia) son las reacciones adversas más comunes al GLUCOPHAGE. En ensayos controlados, el GLUCOPHAGE fue iniciado a dosis bajas, no terapéuticas y gradualmente titulado a mayores dosis. A pesar de esta titulación gradual, el GLUCOPHAGE fue descontinuado debido a las reacciones

RECEIVED
17 JUL 1993
SERIALIZED 2512 LE 25 I. 15/93 KLMU...1218

gastrointestinales en aproximadamente el 4% de los pacientes. Como contraste, en un estudio de dosis múltiple, la metmorfinina XT se inició a una dosis inicial terapéutica de 2000 mg una vez al día con la comida fue bien tolerada por todos los voluntarios saludables. La diarrea y la náusea fueron las reacciones gastrointestinales más comunes probablemente o posiblemente relacionadas con la metmorfinina XT. Estas reacciones, sin embargo, fueron medias o moderadas. Esto sugiere que es posible iniciar tratamiento de metmorfinina XT con dosis efectivas en lugar de utilizar titulación lenta de dosis no terapéutica requerida para GLUCOPHAGE.

Estudio 4

El Estudio 4 fue un estudio diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinéticas y farmacodinámicas de metmorfinina XT comparada con GLUCOPHAGE después de tratamiento de dosis múltiple en pacientes con NIDDM. Las tabletas de metmorfinina XT preparadas de acuerdo con el Ejemplo 3 fueron utilizadas en este estudio. Este estudio tuvo un diseño cruzado de dos vías de centro simple, aleatorizado. Un total de 24 pacientes NIDDM que estaban en una dosis estable de

GLUCOPHAGE, entre 1000 y 2550 mg/día, durante al menos 12 semanas fueron seleccionados para el estudio. Un periodo de pretatamiento de al menos 3 semanas precedida en la aleatorización para estudiar el tratamiento. Al inicio del periodo de tratamiento, todos los pacientes pararon de tomar cualquier otro agente hipoglicémico además de GLUCOPHAGE, y la dosis de GLUCOPHAGE fue ajustada a 1000 mg b.i.d. (con desayuno y con comida). Luego del periodo de pretratamiento, los pacientes iniciaron periodo de tratamiento I, que duró cuatro semanas. Durante el periodo I, un total de 12 pacientes fueron aleatorizados para recibir dos tabletas de 1000 - mg de metmorfinas XT q.d. (inmediatamente después de comida), a aproximadamente las 6 pm, y 12 fueron aleatorizados para recibir una tableta de 1000 - mg de GLUCOPHAGE b.d.i. (inmediatamente después de desayuno e inmediatamente después de comida). Inmediatamente después luego del periodo I, cada paciente fue cambiado a la medicación alternativa durante 4 semanas en el periodo II. No hubo lavado entre los periodo de tratamiento.

Las concentraciones de metmorfinas en el plasma fueron determinadas durante un periodo de 24 horas al final de los periodos de tratamiento I y II como sigue:

inmediatamente antes de la dosificación y a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22 y 24 horas después de la dosis nocturna. Un sujeto se retiró del estudio por razones personales después de dos semanas de tratamiento en el periodo de tratamiento I, de tal forma que los datos farmacocinéticos fueron obtenidos de 23 pacientes.

Los perfiles de plasma medio y los valores de los parámetros farmacocinéticos de metmorfina se presentan en la Figura 4 y la Tabla 6. Como se muestra en la Figura 4 y la Tabla 6, cuando se administra metmorfina XT inmediatamente después de la comida, la biodisponibilidad de la metmorfina existe con relación al GLUCOPHAGE en estado constante es aproximadamente 100%. Aunque la dosis de metmorfina XT era dos veces tan grande como la dosis de GLUCOPHAGE a la comida, el valor C_{max} medio fue de solo el 32% mayor.

Tabla 6

Valores medios ($\pm$ SD) parámetros farmacocinéticos de metmorfina del ejemplo 3 en 23 pacientes NIDDM

RECEIVED 1993 JUN 15 15/93
JUL 15 1993
JUL 15 1993

(metmorfina XT, 2 x 1000 mg q. d. con la comida o
GLUCOPHAGE, 1 x 1000 mg b.i.d.)

Medio geométrico							
Proporción*							
Tratamiento C _{max}	AUC _{0-24 hr} (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr.)	T _{lag} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ C _{max}	
Metmorfina XT después de comida	26818 (7052)	2849 (797)	6 (2)	0 (0)	5,4	0,96	1,32
GLUCOPHAGE	27367 (5759)	2131 (489)	14 (6)	0 (0)	4,4 (0,8)	-	-

*Proporción = metmorfina XT/GLUCOPHAGE

Cuando la metmorfina XT se administró inmediatamente después de la comida, la biodisponibilidad de la metmorfina XT con relación al GLUCOPHAGE ha estado constante muy cercana al 100%. Sin embargo, cuando la metmorfina XT se administró inmediatamente después del desayuno, la biodisponibilidad relativa correspondiente de metmorfina XT fue de aproximadamente el 80%. El perfil de seguridad de la metmorfina XT, 2000 mg dada una vez al día o después de comida o después de desayuno fue comparable con aquella de una dosis igual de GLUCOPHAGE dado b.i.d. El perfil de eficacia de la metmorfina XT, 2000 mg dada una diariamente después de comida fue similar a aquella de una dosis igual de GLUCOPHAGE dado

b.i.d. La eficacia de la metmorfin XT, 200 mg dada una vez diariamente después del desayuno, sin embargo, pareció ser comparable o ligeramente menor que la de GLUCOPHAGE dada b.d.i.

Cuando ciertas modalidades preferidas y alternativas de la invención han sido establecidas para propósitos de la descripción de la invención, se pueden presentar modificaciones a las modalidades descritas para aquellos que son expertos en la técnica. De acuerdo con esto, las reivindicaciones finales pretenden cubrir todas las modalidades de la invención y las modificaciones de esta las cuales no se separan del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosis oral de liberación controlada para la reducción de los niveles de glucosa de suero en pacientes humanos con NIDDM, que comprende una dosis efectiva de al menos una droga hiperglicémica adecuada o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un portador de liberación controlada, dicha forma de dosis es adecuada para proporcionar una administración oral de una vez al día del agente o sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde a forma de dosis proporciona un tiempo medio a concentración de plasma máximo (T_{max}) del agente de 5,5 a 7,5 horas después de la administración.

2. La forma de dosis de liberación controlada de la reivindicación 1 en donde dicha, al menos, una droga antihiperglicémica es biguanida.

3. La forma de dosis de liberación controlada de la reivindicación 2 en donde dicha biguanida es metmorfinina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

4. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 1, que proporciona un tiempo medio a concentración de plasma máximo (T_{max}) de la droga de 6,0 a 7,0 horas después de la administración de la dosis.

5. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 1, que proporciona un tiempo medio a concentración de plasma máximo (T_{max}) de la droga de 5,5 a 7,0 horas después de la administración de la dosis, cuando la dosis se administra al momento de la comida.

6. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 1, que proporciona un tiempo medio a concentración de plasma máximo (T_{max}) de la droga de aproximadamente 6,0 a 7,5 horas después de la administración de la dosis, cuando la dosis se administra en el desayuno.

7. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 1, que exhibe los siguientes perfiles de disolución cuando se ensaya en un aparato USP tipo 2 a 75 rpm en 900 ml de fluido intestinal simulado (amortiguador de fosfato pH 7,5) y a 37° C:

0-30% de la droga se libera después de 2 horas;
10-45% de la droga se libera después de 4 horas;
30-90% de la droga se libera después de 8 horas;
no menos del 50% de la droga se libera después de 12 horas;

no menos del 60% de la droga se libera después de 16 horas; y

no menos del 70% de la droga se libera después de 20 horas.

8. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 1, que exhibe los siguientes perfiles de disolución cuando se ensaya en un aparato USP tipo 2 a 75 rpm en 900 ml de fluido intestinal simulado (amortiguador de fosfato pH 7,5) y a 37° C:

0-25% de la droga se libera después de 2 horas;
20-40% de la droga se libera después de 4 horas;
45-90% de la droga se libera después de 8 horas;
no menos del 60% de la droga se libera después de 12 horas;

no menos del 70% de la droga se libera después de 16 horas; y

no menos del 80% de la droga se libera después de 20 horas.

9. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 1, que proporciona una amplitud del 50% de la altura de una curva de concentración/tiempo medio de plasma de la droga de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 13 horas.

10. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 1, que proporciona una amplitud del 50% de la altura de una curva de concentración/tiempo medio de plasma de la droga de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 10 horas.

11. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3, que proporciona una concentración de plasma media máxima (C_{max}) de metmorfina que es más de aproximadamente 7 veces el nivel medio de plasma de dicha metmorfina a 24 horas después de la administración.

12. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3, que proporciona una concentración de plasma media máxima (C_{max}) de metmorfina que es más de

aproximadamente 7 veces a aproximadamente 14 veces el nivel de plasma de dicha metmorfina a aproximadamente 24 horas después de la administración.

13. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3, que proporciona una concentración de plasma media máxima (C_{max}) de metmorfina que es más de aproximadamente 8 veces a aproximadamente 12 veces el nivel de plasma de dicha metmorfina a aproximadamente 24 horas después de la administración.

14. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3, que proporciona una concentración de plasma media máxima (C_{max}) de metmorfina de aproximadamente 1500 ng/ml a aproximadamente 3000 ng/ml, basados en la administración de una dosis de una vez al día a 2000 mg de metmorfina.

15. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3, que proporciona una concentración de plasma media máxima (C_{max}) de metmorfina de aproximadamente 1700 ng/ml a aproximadamente 2000 ng/ml, basados en la administración de una dosis de una vez al día a 2000 mg de metmorfina.

16. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3 que proporciona un $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ medio de al menos 80% del AUC_{0-24} medio proporcionado por la administración de un estándar de referencia de liberación inmediata dos veces al día, en donde la dosis diaria del estándar de referencia es sustancialmente igual a la dosis de una vez al día de metmorfinina administrada en la forma de dosis oral de liberación controlada.

17. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3 que proporciona un $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ medio de al menos 90% del AUC_{0-24} medio proporcionado por la administración de un estándar de referencia de liberación inmediata dos veces al día, en donde la dosis diaria del estándar de referencia es sustancialmente igual a la dosis de una vez al día de metmorfinina administrada en la forma de dosis oral de liberación controlada.

18. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3 que proporciona un $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ medio de aproximadamente 17200 ng.hr/ml a aproximadamente 33900 ng.hr/ml, basados en la administración de la dosis de una vez diaria de 2000 ng de metmorfinina.

19. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3 que proporciona un $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ medio de aproximadamente 17200 ng.hr/ml a aproximadamente 26500 ng.hr/ml, basados en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfina.

20. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3 que proporciona un $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ medio de aproximadamente 19800 ng.hr/ml a aproximadamente 33900 ng.hr/ml, basados en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfina.

21. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3 que proporciona unos perfiles de tiempo de concentración medio de plasma de metmorfina sustancialmente como se estableció en la figura 1, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 1700 mg de metmorfina.

22. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3 que proporciona unos perfiles de tiempo de concentración medio de plasma de metmorfina sustancialmente como se estableció en la figura 2, con

base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfina.

23. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3 que proporciona unos perfiles de tiempo de concentración medio de plasma de metmorfina sustancialmente como se estableció en la figura 4, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfina a la comida.

24. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3 que proporciona unos perfiles de tiempo de concentración medio de plasma de metmorfina sustancialmente como se estableció en la figura 6, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfina al desayuno.

25. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 3 que proporciona unos perfiles de tiempo de concentración de glucosa media en el plasma sustancialmente como se estableció en la figura 5, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfina a la comida.

26. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 9, que proporciona un tiempo medio a concentración de plasma máximo (T_{max}) de metmorfinina de 6,0 a 7,0 horas después de la administración.

27. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 9, que proporciona un tiempo medio a concentración de plasma máximo (T_{max}) de metmorfinina de 5,5 a 7,0 horas después de la administración al momento de la comida.

28. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 9, que proporciona un tiempo medio a concentración de plasma máximo (T_{max}) de metmorfinina de 6,0 a 7,5 horas después de la administración al desayuno.

29. La forma de dosis de liberación controlada de la reivindicación 1, en donde la metmorfinina se proporciona por, al menos, una tableta de liberación controlada, dicha tableta comprende:

a) un núcleo que comprende:

- (i) una droga antihiperlipidémica;
- (ii) opcionalmente un agente ligante; y
- (iii) opcionalmente un mejorador de absorción;

b) un recubrimiento de membrana que circunda el núcleo; y

c) al menos un pasaje de la membrana.

30. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 29, en donde dicha membrana es una membrana semipermeable.

31. Una forma de dosis oral de liberación controlada para la reducción de los niveles de glucosa de suero en pacientes humanos con NIDDM, que comprende al menos una biguanida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un portador de liberación controlada en donde una administración simple de dicha forma de dosis proporciona unos índices de fluctuación media mayores en el plasma que una dosis sustancialmente igual de una composición de liberación inmediata administrada como dos dosis iguales divididas, una dosis dividida al inicio del intervalo de

dosificación y la otra dosis dividida administrada 12 horas más tarde.

32. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 31 en donde el índice de fluctuación media de la forma de dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4.

33. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 32 en donde el índice de fluctuación media de la forma de dosis es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3.

34. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 33 en donde el índice de fluctuación media de la forma de dosis es de aproximadamente 2,5.

35. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 31 en donde la proporción del índice de fluctuación medio de la forma de dosis y la composición de liberación inmediata es aproximadamente 3:1.

36. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 35 en donde la proporción del índice de fluctuación medio entre la forma de dosis y la composición de liberación inmediata es aproximadamente 2:1.

37. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 36 en donde la proporción del índice de fluctuación medio de la forma de dosis y la composición de liberación inmediata es aproximadamente 1,5:1.

38. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 31 en donde dicha forma de dosis comprende metmorfinina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

39. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 31 en donde dicha forma de dosis mantiene biodisponibilidad de, al menos, aproximadamente 80% de la composición de liberación inmediata.

40. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 31 en donde la dosis sustancialmente

igual de la forma de dosificación y la composición de liberación inmediata comprende desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2500 mg de metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

41. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 40 en donde la dosis sustancialmente igual de la forma de dosificación y la composición de liberación inmediata comprende desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg de metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

42. La forma de dosis oral de liberación controlada de la reivindicación 40 en donde la dosis sustancialmente igual de la forma de dosificación y la composición de liberación inmediata comprende desde aproximadamente 850 mg a aproximadamente 1700 mg de metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

RESUMEN

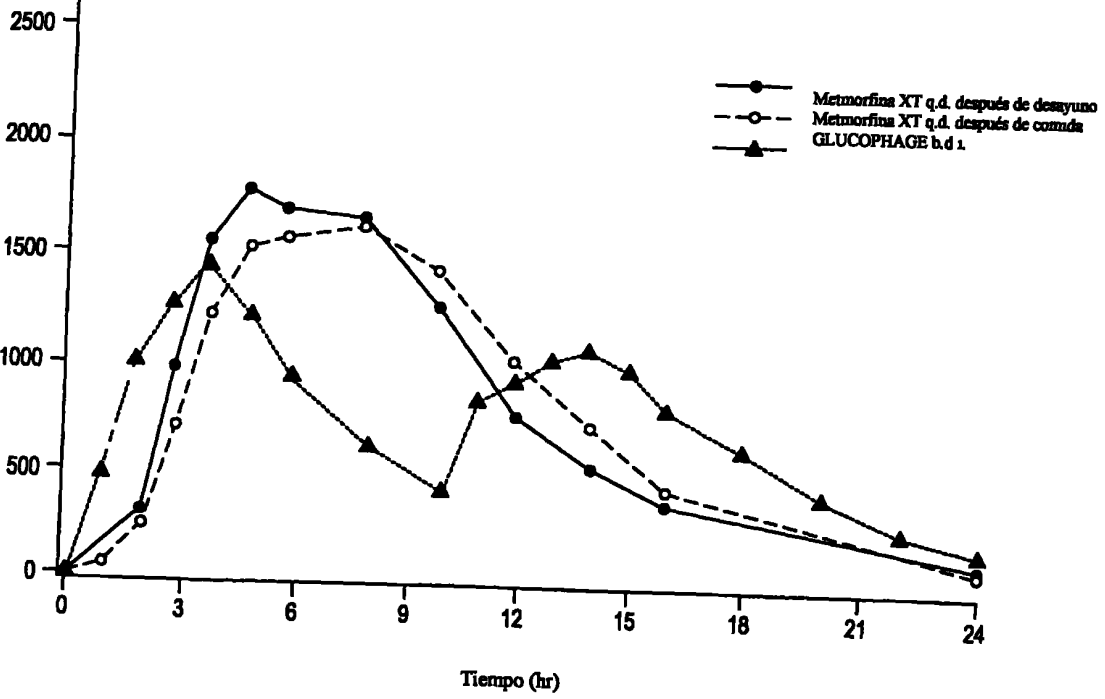
Una composición para tratar pacientes que tienen diabetes melitus no dependiente de insulina (NIDDM) mediante la administración de una forma de dosis sólida oral de liberación controlada que contiene preferiblemente una droga de biguanida tal como metmorfina, sobre la base de una vez al día. La forma de dosis proporciona un tiempo medio a concentración de plasma máximo (T_{max}) de la droga que ocurre a 5,5 a 7,5 horas después de la administración oral sobre una base de una vez al día a pacientes humanos. Preferiblemente, la dosis de la droga se administra al momento de la comida a una paciente en estado de alimentación.

perfiles de tiempo de concentración medio de plasma de metmorfina en 11 sujetos
después de una administración oral de metmorfina XT (2 x 950 mg q d) o
GLUCOPHAGE (850 mg b i d)

1/8

FIG 1

Conc de
Plasma (ng/ml)



ESTE DOCUMENTO
FUE CREADO POR
UNO DE LOS
SERVIDORES DE
LA RED DE
COMUNICACIONES
DE LA INSTITUCION

180

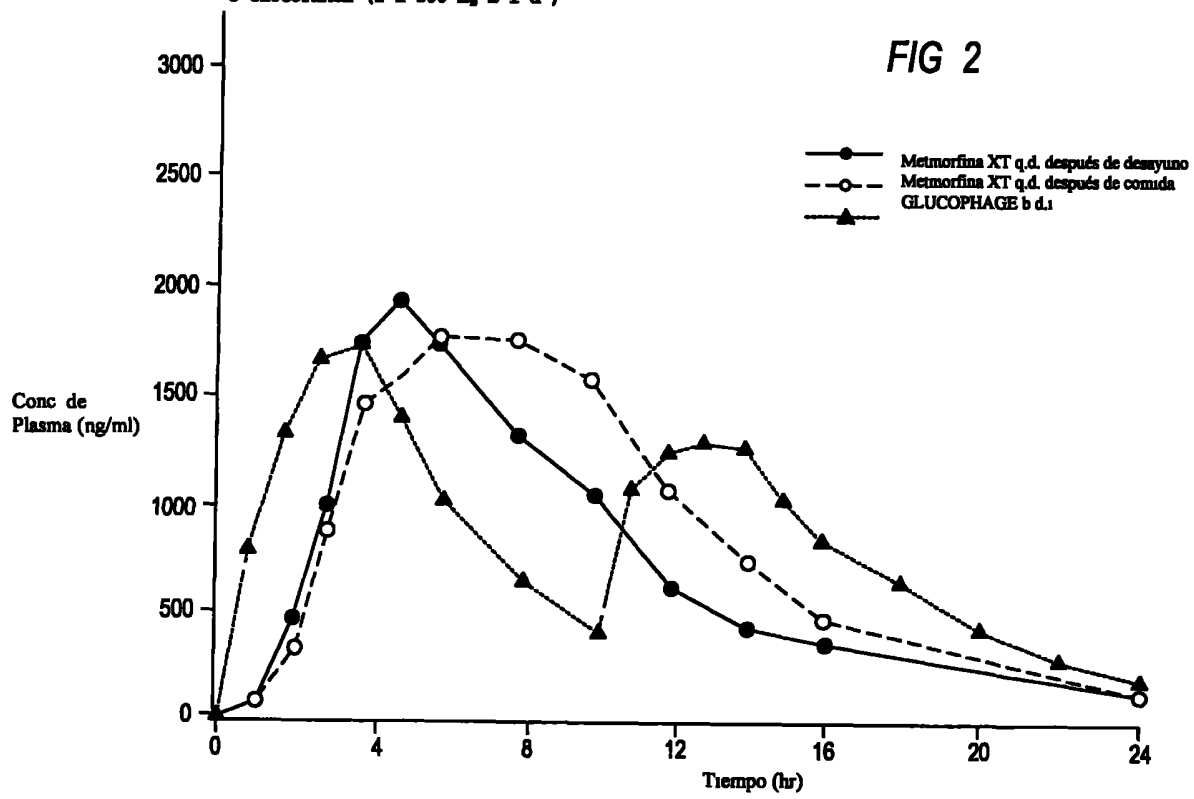
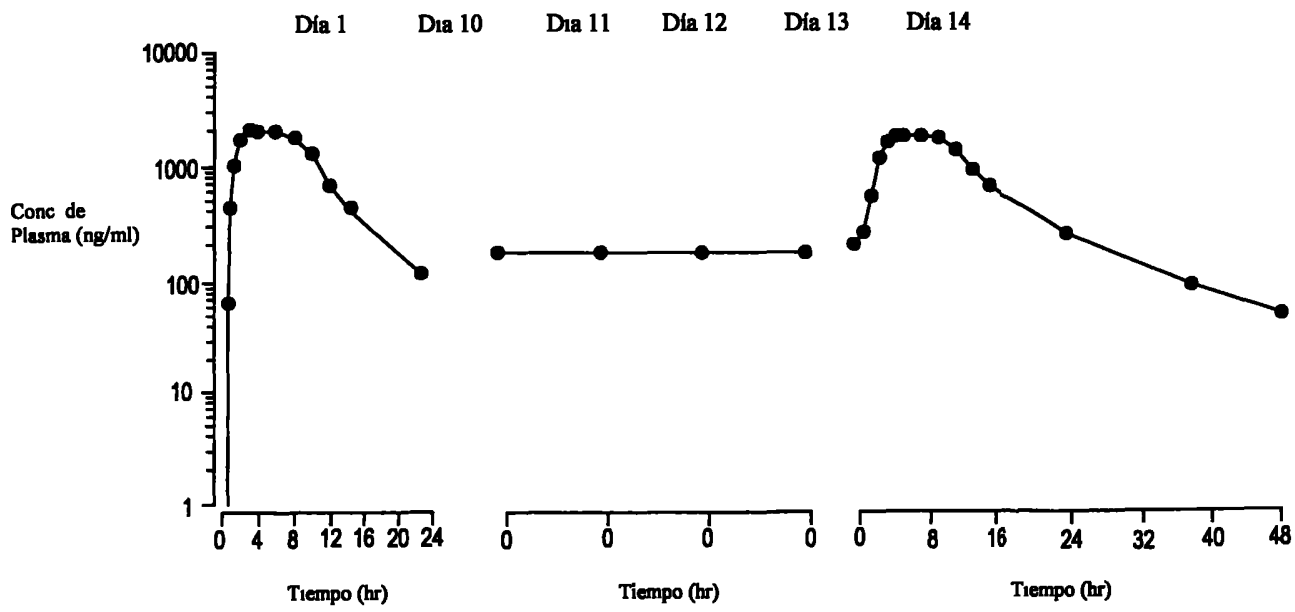


FIG 3

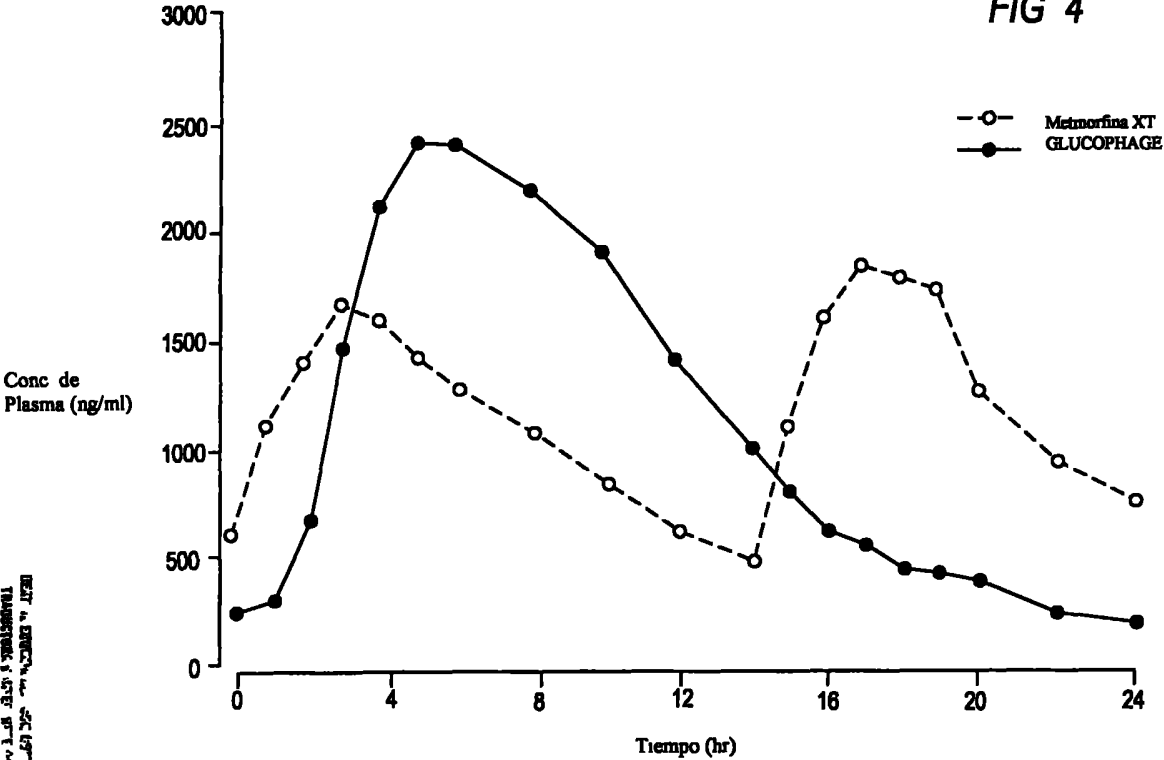
Perfiles de tiempo de concentración de medio de plasma de metmorfinina en 8 sujetos saludables después de múltiples dosis orales de metmorfinina XT (4 x 500 mg q d)



REVISOR: CARMEN A. L. - JPM GONZALEZ
TRABAJADOR: FREDERICK W. - J
REVISOR: JUAN L. - JPM GONZALEZ

Perfiles de tiempo de concentración de medio de plasma de estado constante de metformina en pacientes NIDDM (n = 23) después de múltiples dosis orales de metformina XT (2 x 1000 mg q d) con la comida o GLUCOPHAGE (1 x 100 mg b i d) durante 4 semanas

FIG 4



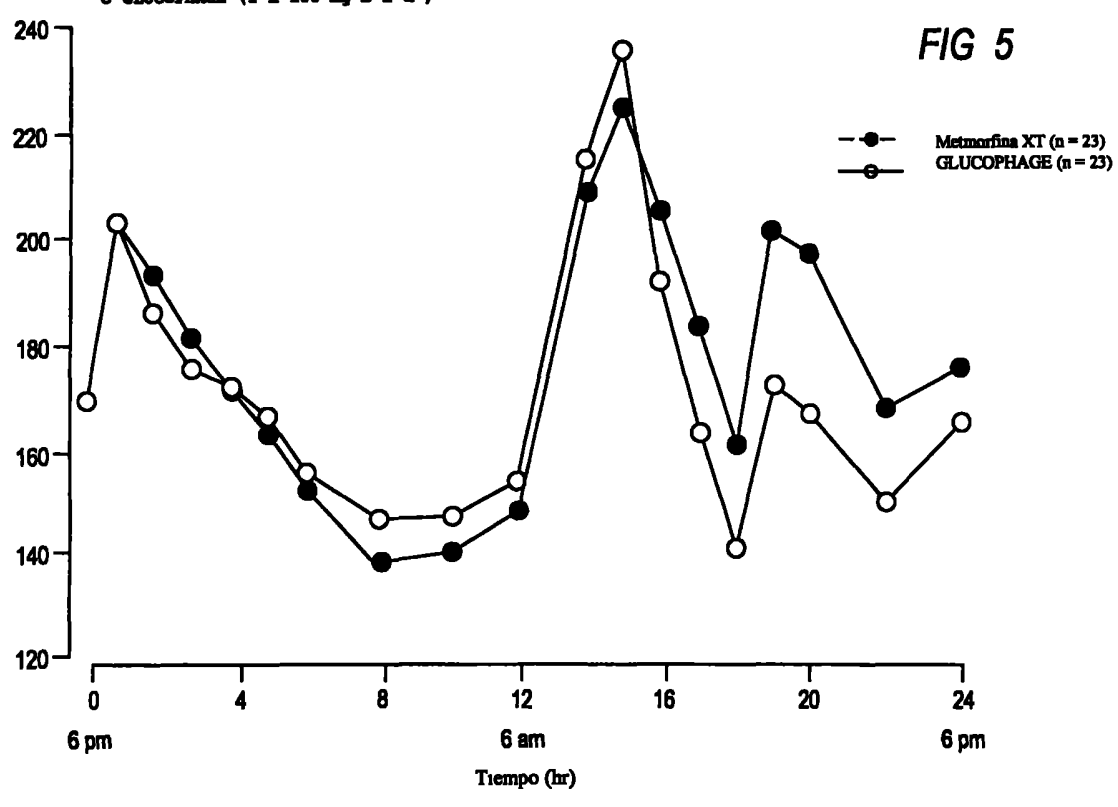
REPT. 4. ENVIADO AL SIG. 1972
TRANSFERIDO AL SIG. 1972
RECEBIDO AL SIG. 1972 15/03 1972

Perfiles de tiempo de concentración medio de glucosa de plasma después de 4 semanas de tratamiento con metmorfin XT (2 x 1000 q d con la comida) o GLUCOPHAGE (1 x 100 mg b i d)

5/8

FIG 5

Conc de glucosa de Plasma (ng/ml)



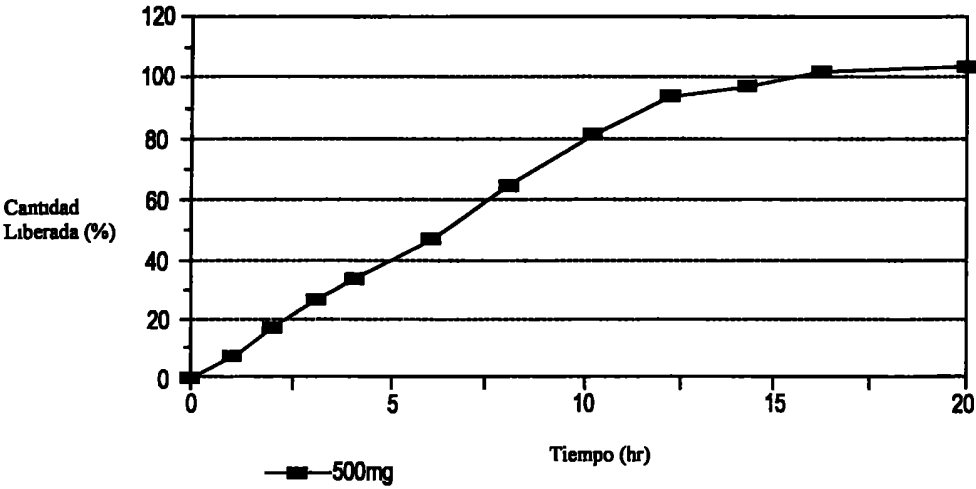
SECTOR GENERAL ALIMENTOS Y BEBIDAS
FARMACIA Y LABORATORIOS
BOGOTÁ, D.C. 20 DE ABRIL DE 1997 14/98 12/00/98

Perfiles de disolución de metmorfina HCl

FIG 6

6/8

Paleta a 75 rpm, en pH 7,5

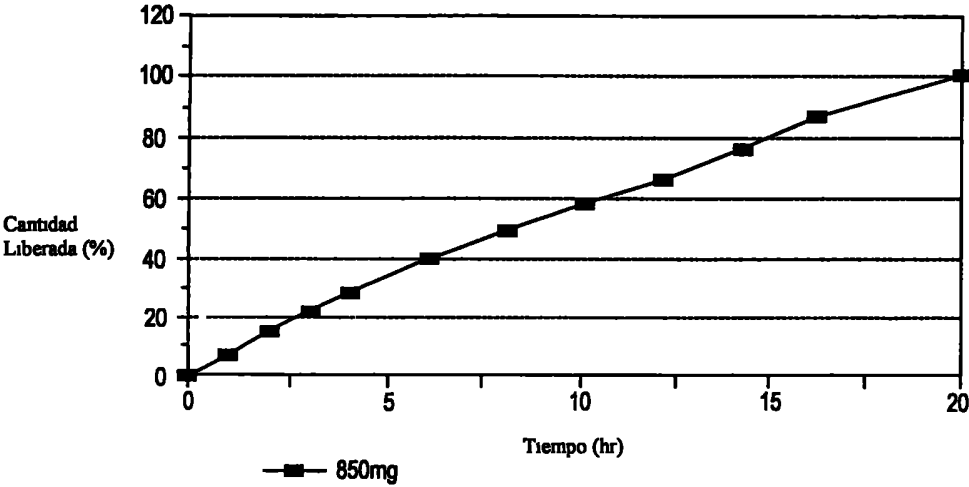


RECEIVED JUL 14 1971
U.S. DEPT. OF HEALTH
DIVISION OF RESEARCH
AND STATISTICS
BIOLOGICAL RESOURCES
DIVISION

Perfiles de disolución de metmorfina HCl

FIG 7

Paleta a 75 rpm, en pH 7,5

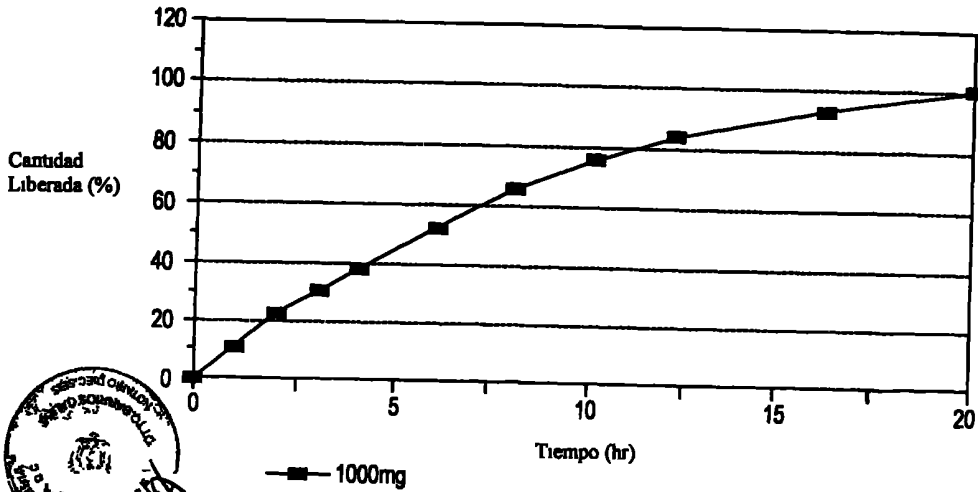


Perfiles de disolución de metmorfina HCl

8/8

Paleta a 75 rpm, en pH 7,5

FIG 8



■ 1000mg



17 SET 2008

NOTARIA 16 DEL CIRCULO DE
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
E: NOTARIO hace constar que las
FIRMAS puestas en el documento
que antecede guardan similitud con
las registradas en esta Notaria por
Rafael Rodríguez
Miguel Ángel Goffaraz

COLOMBIA, 17 de SETiembre de 2008
15:41:11

21- Mo

1

138
596



LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Mayo 01, 2003

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CÚMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD: 09/705,625
FECHA DE PRESENTACIÓN: Noviembre 03, 2000



Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

(Aparece firma)
P.R. GRANT
Oficial Certificador

BEATRIZ EDGITA ALANSON BUTLER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 MINISTERIO

Etiqueta de Correo Expreso No. EL 415 728 697 US 11-06-00

REMISIÓN DE SOLICITUD DE PATENTE DE UTILIDAD

(GRAN ENTIDAD)

(Solo para nuevas solicitudes no provisionales de acuerdo
con 37 CFR 1.53(b))

Registro No. 300.1012

Total de páginas en esta presentación

55

AL COMISARIO ASISTENTE PARA PATENTES

Casilla de solicitud de patente

Washington, D.C. 20231

Remitido junto con esto para presentación de acuerdo con
el 35 U.S.C. 111(a) y 37 C.F.R. 1.53(b) es una nueva
solicitud de patente de utilidad para una invención
titulada:

MÉTODOS PARA TRATAR DIABETES VÍA ADMINISTRACIÓN DE

METMORFINA DE LIBERACIÓN CONTROLADA

BEATRIZ EDGEMIA ALARCON GUTIERREZ
TRABAJADORA SOCIAL
RESOLUCION 2512 DE SE-7. 15/93 MINJUSTICIA

440
598

E inventado por:

Xiu Xiu CHENG, Chih-Ming CHEN, Steve JAN y Joseph CHOU

Si una SOLICITUD DE CONTINUACIÓN, marque las casillas apropiadas y suministre la información requerida:

☐ Continuación ☐ Divisional ☐ Continuación en parte

(CIP) de la solicitud anterior No.: _____

que es una:

☐ Continuación ☐ Divisional ☐ Continuación en parte

(CIP) de la solicitud anterior No.: _____

que es una:

☐ Continuación ☐ Divisional ☐ Continuación en parte

(CIP) de la solicitud anterior No.: _____

Se incluyen:

Elementos de la solicitud

1. ☐ tarifa de presentación calculada y remitida como se describe adelante
2. ☒ la descripción tiene 42 páginas e incluyen lo siguiente:
 - a. ☒ título descriptivo de la invención
 - b. ☐ referencia cruzada a solicitudes relacionadas (si aplica)
 - c. ☐ declaración concerniente de investigación/desarrollo patrocinada federalmente (si aplica)
 - d. ☐ referencia a apéndice de microficha (si aplica)
 - e. ☒ Antecedente de la invención
 - f. ☒ Breve resumen de la invención
 - g. ☒ Breve descripción de los dibujos
 - h. ☒ Descripción detallada
 - i. ☒ Reivindicación(es) como se clasifica adelante
 - j. ☒ Resumen de la descripción

(GRAN ENTIDAD)

Registro No. 300.1012

55

DEA, R. J. G. N. A. T. A. S. I. O. N. O. F. F. I. C. E. S.
TRACU FRA 2. E. M. T. S. I. L.
RESOLUTION 2512 DE SEPT. 15/93 LEXUS/STELLA

b. ☐ Copia de una solicitud anterior (37 CFR

1.63(d)) (solo para solicitud divisional/continuación

c. ☐ Con Poder de Abogado ☐ Sin Poder de Abogado

d. ☐ SUPRESIÓN DE INVENTOR(ES)

declaración firmada adjunta suprimiendo inventor(es)
mencionados en la solicitud anterior, ver 37 C.F.R.

1.63(d) (2) y 1.33(b)

5. ☐ Incorporación por referencia (utilizable si la
casilla 4b está marcada)

La descripción completa de la solicitud anterior, de
la cual una copia del Juramento o Declaración se
suministra de acuerdo con la casilla 4b, se considera
que hace parte de la descripción de la solicitud
acompañante y se reincorpora aquí, como referencia a
este respecto.

6. ☐ Programa de computador en microficha (Apéndice)

7. ☐ Presentación de secuencias de ácido amino y/o
nucleótido (si aplica, todos se deben incluir)

a. ☐ Copia en papel

b. ☐ Copia legible por computador (idéntica a copia
de computador)

- c. ☐ Declaración de verificación de copia legible por computador y copia en papel idéntica

Partes de la Solicitud Acompañantes

8. ☐ Documentos de traspaso (hoja de portada & documento(S))
9. ☐ Declaración 37 CFR 3.73(B) (cuando exista un cesionario)
10. ☐ documento de traducción al inglés (si aplica)
11. ☐ Declaración de información de la descripción/PRODUCTO-1449 ☐ Copias de citaciones IDS
12. ☐ Corrección preliminar
13. ☒ Estampilla de reenvío
14. ☒ Certificado de correspondencia
- ☐ Primer clase ☒ Correo expreso (especificar etiqueta No.): EL 415 728 697

REMISIÓN DE SOLICITUD DE PATENTE DE UTILIDAD**(GRAN ENTIDAD)**

(Solo para nuevas solicitudes no provisionales de acuerdo
con 37 CFR 1.53(b))

Registro No. 300.1012

Total de páginas en esta presentación

55

Partes de la Solicitud Acompañantes (Continuación)

15. ☐ Copia certificada del Documento(s) de prioridad
(si la propiedad extranjera se reivindica)
16. ☐ Inclusión de adicionales (por favor identifiquelos
adelante)

BEATRIZ EUGENIA ALARCON GARCIA
INSTRUMENTA EN EL N.º 116
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 COMIJATENA

**Petición que la Solicitud no sea Publicada de acuerdo con
35 U.S.C. 122 (b) (2)**

17. ☐ De acuerdo con el 35 U.S.C. 122 (b) (2). El Solicitante por medio de la presente demanda que esta solicitud de patente no sea publicada de acuerdo con 35 U.S.C. 122 (b) (1). El solicitante por medio de la presente certifica que la invención descrita en esta solicitud no tiene y no será el objeto de una solicitud presentada en otro país, o de acuerdo con un acuerdo internacional multilateral, que la publicación requiere de solicitudes de 18 meses después de la presentación de la solicitud.

Advertencia

Un solicitante que hace una petición de no publicación, pero con posterioridad presenta en un país extranjero o bajo un acuerdo internacional multilateral especificado en el 35 U.S.C. 122 (b) (2) (B) (i), debe notificar al Director de tal presentación no más tarde de 45 días después de la fecha de presentación de tal solicitud internacional extranjera. Una falla del solicitante de

suministrar tal nota dentro del periodo establecido resultará en que la solicitud sea considerada como abandonada, a menos que se muestre a satisfacción del Director que la demora en la presentación de la nota no fue intencional.

Página 3 de 4

REMISIÓN DE SOLICITUD DE PATENTE DE UTILIDAD**(GRAN ENTIDAD)**

(Solo para nuevas solicitudes no provisionales de acuerdo
con 37 CFR 1.53(b))

Registro No. 300.1012

Total de páginas en esta presentación

55

Cálculo de Tarifas y Remisión

REIVINDICACIONES COMO SE PRESENTARON					
Para	Presenta das #	Permiti das #	Extra #	Tasa	Tarifa
Total reivindicaciones	34	-20=	14	X \$18.00	\$252.00
Reivindicaciones Independientes	2	-3 =	0	X \$80.00	\$0.00
Reivindicaciones Dependientes Múltiples (Marque si aplica) ☐					\$0.00
TARIFA BÁSICA					\$710.00
OTRAS TASAS (Especifique propósito) _____					\$0.00
TASA DE PRESENTACIÓN TOTAL					\$962.00

BEATRIZ EUGENIA ALAZCOZ GUTIERREZ
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 JURADIA

☐ Un cheque por la cantidad de _____ para cubrir la tarifa de presentación se incluye.

☐ Por medio de la presente se autoriza al comisario a cargar y acreditar la cuenta de depósito No.

_____ como se describe adelante. Una copia de duplicado de esta hoja se incluye.

☐ cargar la cantidad de _____ como tarifa de presentación.

☐ acreditar cualquier sobrecosto

☐ cargar cualquier tarifa de presentación adicional requerida de acuerdo con 37 C.F.R. 1.16 y 1.17.

☐ cargar la tarifa de publicación establecida en 37 C.F.R. 1.18 en la correspondencia de la Nota de Concesión de acuerdo con 37 C.F.R. 1.311(b).

(aparece firma)

Firma

Robert J. Paradiso

Reg. No. 41,240

Fechado: Noviembre 3, 2000

Página 4 de 4

BEATRIZ JOSEFA ALARCON GUTIERREZ
TRADUCTORA : I.E. 21 - OFC.
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/99 RECURSOS

608 150

MÉTODOS PARA TRATAR DIABETES VÍA ADMINISTRACIÓN DE
METMORFINA DE LIBERACIÓN CONTROLADA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con formulaciones en dosis unitaria de liberación controlada que contienen una droga antihiperглиcémica. Más específicamente, la presente invención se relaciona con una forma de dosis oral que comprende una biguanida tal como metmorfinina o buformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta tal como clorhidrato de metmorfinina o las sales de metmorfinina descritas en las patentes estadounidenses No. 3,957,853 y 4,080,472 que se incorporan aquí como referencia.

En el arte anterior, se han utilizado muchas técnicas para suministrar formas de dosis farmacéuticas de liberación controlada y extendida con el fin de mantener niveles de suero terapéutico de medicamentos y minimizar los efectos de las dosis de drogas perdidas originadas por la falta de complacencia del paciente.

BEATRIZ CECILIA ALARCON GUTIERREZ
FARMACIA SA E H C I B
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 MIN. JUSTICIA

En la técnica anterior existen tabletas de liberación extendida que tienen un núcleo de droga osmóticamente activo circundado por una membrana semipermeable. Estas tabletas funcionan al permitirle a un fluido tal como el fluido gástrico o intestinal fluir para permear la membrana de recubrimiento y disolver el ingrediente activo de tal forma que este se pueda liberar a través de un pasaje en la membrana de recubrimiento o si el ingrediente activo es insoluble en el fluido permeante, empujarlo a través del pasaje mediante un agente de expansión tal como un hidrogel. Algunos ejemplos representativos de estos sistemas osmóticos de tableta se pueden encontrar en las patentes estadounidenses No. 3,845,770, 3,916,899, 4,034,758, 4,077,407 y 4,783,337. La patente estadounidense No. 3,952,741 enseña un dispositivo osmótico en donde el agente activo se libera de un núcleo circundado por una membrana semipermeable solo después de que se ha desarrollado suficiente presión dentro de la membrana para explotar o romper la membrana en una porción débil de la membrana.

El dispositivo osmótico básico descrito en las patentes anteriormente citadas se ha refinado durante el

BEATRIZ ESCOBAR ALARCON COTRER
TRABAJA EN EL
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 MINJUSTICIA

tiempo en un esfuerzo para proporcionar mayor control de liberación del ingrediente activo. Por ejemplo las patentes estadounidenses Nos. 4,777,049 y 4,851,229 describen una forma de dosis osmótica que comprende una pared semipermeable que circunda un núcleo. El núcleo contiene un ingrediente activo y un agente modulante en donde el agente modulante origina que el ingrediente activo sea liberado a través de un pasaje en la membrana semipermeable de una manera de pulso. Refinamientos adicionales han incluido modificaciones a la membrana semipermeable que circunda el núcleo activo tal como las variaciones de proporción de los componentes que forman la membrana, es decir, las patentes estadounidenses Nos. 5,178,867, 4,587,117 y 4,522,625 o incrementando el número de recubrimientos que circundan el núcleo activo, es decir las patentes estadounidenses Nos. 5,650,170 y 4,892,739.

Aunque se han realizado bastas investigaciones sobre composiciones de liberación controlada o sostenida y en particular sobre formas de dosis osmóticas, se ha desarrollado muy poca investigación en el área de composiciones de liberación controlada o sostenida que empleen drogas antihiperglicémicas.

BEATRIZ EUGENIA ALARCÓN GUTIERREZ
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCIÓN 2512 DE SEPT. 15/93 MINISTERIO

La metmorfina es una droga oral antihiperglicémica utilizada en el manejo de diabetes melitus no dependiente de insulina (NIDDM) (por sus siglas en inglés). No están relacionadas química o farmacológicamente con sulfoniúreas orales. La metmorfina mejora la tolerancia a la glucosa en paciente NIDDM al disminuir tanto la glucosa de plasma basal como la glucosa de plasma postprandial. El clorhidrato de metmorfina se comercializa habitualmente como tabletas de GLUCOPHAGE® de Bristol Myers Squibb Co. Cada tableta de GLUCOPHAGE® contiene 500, 850 o 1000 mg de clorhidrato de metmorfina. No existe un régimen de dosis fijo para el manejo de hiperglicemia en diabetes melitus con GLUCOPHAGE® la dosis de GLUCOPHAGE® se individualiza sobre la base tanto de la efectividad como la tolerancia, mientras que no se exceda la dosis máxima recomendada de 2550 mg por día.

La metmorfina ha sido ampliamente prescrita para disminuir la glucosa de la sangre en pacientes con NIDDM. Sin embargo, siendo una droga de corta acción, la metmorfina requiere dosificaciones de dos veces al día (b.i.d.) o tres veces al día (t.i.d.). Los efectos adversos asociados con el uso de metmorfina son a menudo

BEATRIZ CESAR... OSTIENREZ
TR...
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 MINJUSTICIA

de naturaleza gastrointestinal (por ejemplo anorexia, náusea, vómito y ocasionalmente diarrea, etc.). Estos eventos adversos pueden ser parcialmente editados bien al reducir la dosis inicial y/o mantenimiento o el uso en forma de dosis de liberación extendida. Otra ventaja clara de una forma de dosis de liberación extendida es la reducción en la secuencia de administración. Todos estos hallazgos sugieren que una forma de dosis de liberación extendida de metmorfinina podría mejorar la calidad de la terapia en pacientes con NIDDM y el perfil de seguridad relacionado con una forma de dosis convencional.

El trabajo limitado sobre formulaciones de liberación controlada o sostenida que emplean drogas antihiperlglicémicas tales como clorhidrato de metmorfinina incluyen la combinación de la droga antihiperlglicémica y un agente de expansión o gelante para controlar la liberación de la droga de la forma de dosis. Esta investigación se ejemplifica por las enseñanzas de la WO 96/08243 y por el producto GLUCOPHAGE® metmorfinina HCl.

Se reporta en la edición 50 del Phisycians' Desk Reference, Derechos Reservados de Autor 1996, p. 753, que la comida disminuye el alcance y retrasa ligeramente la

BEATRIZ CUCUTIA ALARCON GUTIERREZ
TRADUCCION E INTERPRETACION
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 MINISTRO

absorción de metmorfinina suministrada por la forma de dosis de GLUCOPHAGE®. Esta disminución se muestra por aproximadamente un 40% de disminución del pico de concentración, un 25% de disminución de biodisponibilidad y una prolongación de tiempo de 35 minutos en el pico de concentración de plasma que sigue a la administración de una tableta sencilla de GLUCOPHAGE® que contiene 850 mg de metmorfinina HCl con alimento comparada con una tableta similar administrada bajo condiciones de ayuno.

Una forma de dosis de metmorfinina de liberación controlada se describe también en la WO 99/47128. Esta referencia describe un sistema de suministro de liberación controlada para metmorfinina que incluye una fase interior de partículas sólidas formada de gránulos sustancialmente uniformes que contienen metmorfinina y uno o más polímeros hidrofílicos, uno o más polímeros hidrófobos y uno o más materiales hidrófobos, y una fase continua exterior en la cual los gránulos anteriores están incrustados y dispersados por todas partes. La fase continua exterior incluye uno o más polímeros hidrofílicos, uno o más polímeros hidrófobos y uno o más materiales hidrófobos.

BEATRIZ EUGENIA ALARCÓN GUTIERREZ
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 CIJUSJUSTICIA

Nuestra propia, WO 99/47125 describe formulaciones de metmorfina de liberación controlada que suministran un Tmax de 8 a 12 horas.

OBJETOS Y RESUMEN DE LA INVENCION

Es un objeto de la presente invención suministrar una liberación controlada o sostenida de una droga antihiperlglicémica que suministra control efectivo de los niveles de glucosa en la sangre de humanos.

Es un objeto adicional de la presente invención suministrar un método para tratar pacientes humanos con diabetes melitus no dependiente de insulina (NIDDM) (por sus siglas en inglés) sobre la base de un día con una droga antihiperlglicémica que suministra control efectivo de los niveles de la glucosa de la sangre en humanos.

Es un objeto adicional de la presente invención suministrar formulaciones para tratar pacientes humanos con diabetes melitus no dependiente de insulina (NIDDM) (por sus siglas en inglés) que suministran ventajas sobre el estado de la técnica, y que se pueden administrar

sobre la base de un día por sí misma o junto con otros agentes antidiabéticos, y métodos de este.

Es un objeto adicional de la presente invención suministrar una formulación de liberación controlada o sostenida de una droga antihiperглиcémica en donde la biodisponibilidad de la droga no disminuye por la presencia de alimento.

Es un objeto adicional de la presente invención suministrar una formulación de liberación controlada o sostenida de una droga antihiperглиcémica que no emplee un polímero de expansión.

También es un objeto adicional de la presente invención suministrar una formulación de liberación controlada o sostenida de una droga antihiperглиcémica que pueda suministrar niveles terapéuticos no pulsantes de la droga a un animal o humano necesitado de tal tratamiento durante un periodo de 12 a 20 horas.

Es un objeto adicional de otra modalidad de la presente invención suministrar una formulación de liberación controlada o sostenida para una droga

DEATHZ EUGENIA ALATON: 097-7742
TRADUCCION DE LA E. E. E. E. E. E.
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/83 MINISTRIA

antihyperglicémica que obtenga niveles pico de plasma de 5,5 a 7,5 horas después de la administración bajo varias condiciones. Alternativamente, el tiempo de los niveles pico de plasma van desde 6,0 a 7,0, desde 5,5 a 7,0 o desde 6,0 a 7,5.

También es un objeto de esta invención suministrar una formulación farmacéutica de liberación controlada o sostenida que tenga un núcleo homogéneo en donde el componente del núcleo puede ser hecho utilizando técnicas de compresión ordinarias de tableta.

De acuerdo con los objetos anteriormente mencionados y otros, la presente invención suministra una forma de dosis oral de liberación controlada que comprende una droga antihyperglicémica, preferiblemente biguanida (por ejemplo metmorfinina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta) que se adecuada para proporcionar una administración de una vez al día de la droga, en donde la forma de dosis proporciona un tiempo medio a una concentración máxima de plasma (Tmax) de la droga de 5,5 a 7,5 horas después de la administración. La forma de dosis comprende la droga y una membrana. En ciertas

DEYTRIZ EUGENIA ALARCON GUTIERREZ
TRABAJA EN EL EXERCICIO OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 MINISTRIA

modalidades preferidas, la forma de dosis comprende una tableta.

En modalidades preferidas, la forma de dosis oral de liberación controlada de la presente invención es una tableta que comprende:

a) un núcleo que comprende:

- (i) una droga antihiperglicémica;
- (ii) opcionalmente un agente ligante; y
- (iii) opcionalmente un mejorador de absorción.

b) un recubrimiento de membrana que circunda el núcleo; y

c) al menos un pasaje de la membrana.

Cuando la droga es metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y se administra sobre la base de una vez al día, la dosis diaria puede variar, por ejemplo, desde aproximadamente 500 mg hasta aproximadamente 2500 mg. Tal dosis diaria puede estar

contenida en una forma de dosis de liberación controlada de la invención, o se puede obtener en más de una de tales formas de dosis. Por ejemplo, una forma de dosis de metmorfina de liberación controlada se puede formular para que contenga aproximadamente 1000 mg de la droga, y dos de dichas formas de dosis se pueden administrar juntas para proporcionar terapia de metmorfina de una vez al día. La dosis diaria de la droga (es decir, metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta) puede variar desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2500 mg, o desde aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 2500 mg, dependiendo de las necesidades clínicas del paciente.

En ciertas modalidades preferidas, la forma de dosis oral sólida de liberación controlada de la presente invención proporciona una amplitud al 50% de la altura de la concentración media de plasma/curva de tiempo de la droga (por ejemplo de metmorfina) de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 13 horas, más preferiblemente de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 10 horas, más preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas.

BEATRIZ EUGENIA ALARCÓN GUTIERREZ
TRADUCTORA E "H" - B "H" "H" "H"
RESOLUCIÓN 2512 DE S.T. 15/93 MINISTRO

En ciertas modalidades, la forma de dosis oral de liberación controlada de la presente invención proporciona una concentración media de plasma máximo (C_{max}) de la droga antihiperглиcémica que es más de aproximadamente siete veces el nivel medio de plasma de dicha droga en aproximadamente 24 horas después de la administración. En modalidades preferidas, la forma de dosis oral de liberación controlada de la presente invención proporciona una concentración máxima de plasma (C_{max}) de la droga que es de aproximadamente siete veces a aproximadamente catorce veces el nivel de plasma de la droga en aproximadamente 24 horas después de la administración, más preferiblemente de aproximadamente ocho veces a aproximadamente doce veces el nivel de plasma de la droga en aproximadamente 24 horas después de la administración.

En ciertas modalidades de la presente invención, cuando la droga es metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, la forma de dosis oral de liberación controlada proporciona una concentración media de plasma máximo (C_{max}) de la droga que es de aproximadamente unos 500 ng/ml a aproximadamente 3000 ng/ml, con base en la administración de una dosis de una vez diaria de 2000 mg

BEATRIZ EUGENIA ALARCON GUTIERREZ
TRADUCTORA DE ESPAÑOL AL INGLÉS
RESOLUCIÓN 2512 DE SEPT. 15/93 MINUSTHA

de metmorfina, más preferiblemente aproximadamente 1700 ng/ml a aproximadamente 2000 ng/ml, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 ng de metmorfina.

En ciertas modalidades de la presente invención, cuando la droga es metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, la forma de dosis de liberación controlada proporciona un AUC_{0-24hr} media que es de aproximadamente 17200 ng.hr/ml a aproximadamente 33000 ng.hr/ml con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfina, preferiblemente a aproximadamente 17200 ng.hr/ml a aproximadamente 26500 ng.hr/ml, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfina; más preferiblemente aproximadamente 19800 ng.hr/ml a aproximadamente 33900 ng.hr/ml, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfina.

En ciertas modalidades de la invención, la administración de la droga antihiperglicémica, por ejemplo, al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona un AUC_{0-24hr} media de al menos 80%

preferiblemente al menos 90% de la AUC_{0-24hr} media proporcionada por la administración del estándar de referencia (de Bristol Myers Squibb Co. Cada tableta de (GLUCOPHAGE) dos veces al día, en donde la dosis diaria del estándar de referencia es igual a la dosis de un día de metmorfina administrada en la forma de dosis oral de liberación controlada de la presente invención.

En ciertas modalidades de la presente invención, la forma de dosis de liberación controlada exhibe los siguientes perfiles de disolución de la droga antihiperlglicémica (por ejemplo, metmorfina) cuando se ensaya en un aparato USP tipo 2 a 75 rpm en 900 ml de fluido gástrico intestinal simulado (amortiguador de fosfato pH 7,5) a 37° C: 0 - 30% de la droga liberada después de dos horas; 10 - 45% de la droga liberada después de 4 horas; 30 - 90% de la droga liberada después de 8 horas; no menos del 50% de la droga liberada después de 12 horas; no menos del 60% de la droga liberada después de 16 horas; y no menos del 70% de la droga liberada después de 20 horas.

En ciertas modalidades preferidas, la forma de dosis oral sólida de liberación controlada exhibe los

CEATRIZ EUGENIA ALARCÓN GUTIERREZ
INSTRUMENTA Y C. DE OFICINA
RESOLUCIÓN 2512 DE J.E.T. 15/93 CIJUSJUSTICIA

siguientes perfiles de dilución cuando se ensaya en un aparato USP tipo 2 a 75 rpm en 900 ml de jugo gástrico intestinal simulado (amortiguador de fosfato pH 7,5) a 37° C: 0-25% de la droga (por ejemplo, metmorfinina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta) liberada después de dos horas; 20-40% de la droga liberada después de cuatro horas; 45 - 90% de la droga liberada después de ocho horas; no menos del 60% de la droga liberada después de 12 horas; no menos del 70% de la droga liberada después de 16 horas; y no menos del 80% de la droga liberada después de 20 horas.

Con respecto a las modalidades de la presente invención donde la droga antihiperlglicémica es metmorfinina, se ha encontrado que las drogas tales como metmorfinina suministran farmacocinéticas sustancialmente lineales hasta un nivel de aproximadamente 2 gramos por día. Por lo tanto, se contempla para los propósitos de la presente invención que un nivel dado de plasma (por ejemplo (C_{max}) de metmorfinina por dosis especificada será directamente proporcional a otras dosis de metmorfinina. Tales dosis proporcionales y los niveles de plasma se contemplan que estén dentro del alcance de la invención y estén dentro del alcance de las reivindicaciones finales.

La forma de dosis de la presente invención puede suministrar niveles terapéuticos de la droga antihiperglicémica para periodos de 12 a 24 horas y no exhibe una disminución en la biodisponibilidad si se toma con alimento. De hecho, se observa un ligero incremento de la biodisponibilidad de la droga antihiperglicémica cuando la forma de dosis de liberación controlada de la presente invención se suministra con alimento. En una modalidad preferida, la forma de dosis se puede administrar una vez al día, idealmente con o después de una comida, preferiblemente con o después de la comida nocturna, y proporciona niveles terapéuticos de la droga a lo largo del día con los niveles pico de plasma siendo obtenidos entre 5,5 a 7,5 horas después de la administración.

La presente invención también está dirigida a un método de disminución de los niveles de glucosa en pacientes humanos necesitados del tratamiento para diabetes melitus no dependientes de insulina (NIDDM) (por sus siglas en inglés), que comprende administración oral a pacientes humanos sobre la base de una dosis de una vez al día de una droga que comprende una biguanida (por

ejemplo metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta), dicha droga está contenida en, al menos, una forma de dosis de liberación controlada oral sólido de la presente invención. Cuando la droga es metmorfina, la dosis diaria de la droga puede ser aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2500 mg, o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 2500 mg, dependiendo de las necesidades clínicas del paciente.

La forma de dosis de liberación controlada de la presente invención proporciona un T_{max} de demora similar al T_{max} suministrado por GLUCOPHAGE. El T_{max} de demora ocurre desde 5,5 a 7,5 horas después de la administración. Si la droga (por ejemplo metmorfina) se administra a la hora de la comida, el T_{max} ocurriría durante el momento en que la gluconeogénesis está usualmente en su pico (por ejemplo alrededor de las 2 a. m.).

La presente invención también incluye un método para tratar pacientes con NIDDM que comprende administrar oralmente a pacientes humanos sobre la base de una vez al día una dosis de una droga que comprende una diguanida

(por ejemplo, metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de estas), contenida en al menos una forma de dosis oral de liberación controlada de la presente invención. Cuando la droga es metmorfina la dosis diaria de la droga puede ser de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2500 mg, o de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 2500 mg, dependiendo de las necesidades clínicas del paciente. En ciertas modalidades, el método de tratamiento de acuerdo con la presente invención involucra monoterapia de metmorfina de una vez por día como un ayudante a la dieta para disminuir la glucosa en la sangre con NIDDM cuya hiperglicemia pueda no ser satisfactoriamente manejada con la sola dieta. En ciertas otras modalidades, la terapia de metmorfina de una vez al día de la presente invención se puede utilizar concomitantemente con una sulfonilurea, por ejemplo, cuando la dieta y la monoterapia con una sulfonilurea sola no de cómo resultado un control adecuado de la glicemia. En ciertas otras modalidades, la terapia de metmorfina de una vez al día de la presente invención se puede utilizar concomitantemente con una glitazona, por ejemplo, cuando la dieta y la monoterapia con glitazona

sola no de cómo resultado un control adecuado de la glicemia.

La presente invención está además dirigida a un método para controlar la concentración de glucosa del suero en pacientes humanos con NIDDM, que comprende administrar a pacientes que tengan NIDDM, sobre la base de una vez al día, preferiblemente en el momento de la comida, una dosis efectiva de biguanida (por ejemplo, metmorfina) contenida en al menos una forma de dosis de liberación controlada de la presente invención.

La presente invención además incluye una forma de dosis de liberación controlada de una droga que comprende una biguanida (por ejemplo metmorfina) adecuada para una administración de una vez al día a pacientes humanos con NIDDM, la forma de dosis comprende una cantidad efectiva de la droga para controlar los niveles de glucosa de la sangre durante hasta aproximadamente 24 horas y una cantidad efectiva del portador de liberación controlada para suministrar la liberación controlada de la droga con un tiempo medio a concentración máxima de plasma (T_{max}) de la droga desde 5,5 a 7,5 horas después de la administración y con un amplitud al 50% de la altura de

SEA. DE. IND. Y COM. ESTERNEZ
TRAMITADA : : : OFICIAL
RESOLUCION 2512 CE SEPT. 15/93 MINISTRIA

la concentración media de plasma/curva de tiempo de la droga de aproximadamente 6 a aproximadamente 13 horas. En las modalidades preferidas, la administración de la forma de dosis de liberación controlada ocurre al momento de la alimentación, más preferiblemente al momento de la comida.

En ciertas modalidades preferidas, la dosis de liberación controlada de la droga (por ejemplo, metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta) de acuerdo con la presente invención se suministra mediante una o más de las tabletas de liberación controlada que comprenden

(a) un núcleo que comprende:

- (i) la droga antihiperglicémica (por ejemplo, metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta);
- (ii) opcionalmente un agente ligante; y
- (iii) opcionalmente un mejorador de absorción;

(b) un recubrimiento de membrana que circunda el núcleo; y

RECEIVED SUPPLY DIVISION ESTIMATED
1945 JUL 15 11 57 AM
RESOLUTION 2512 DE 15/93 JAWJSTHIA

d) al menos un pasaje de la membrana.

En ciertas modalidades preferidas, el tiempo medio a concentración de plasma máximo de la droga se alcanza de 6,5 a 7,5 horas después de la administración al momento de la comida.

En ciertas modalidades de la invención, cuando la droga es biguanida (por ejemplo metmorfinina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta), la forma de dosis de liberación controlada suministra bajo administración simple, un índice de fluctuación media mayor en el plasma que una dosis equivalente de una composición de liberación inmediata administrada como dos dosis divididas por igual, una dosis dividida al inicio del intervalo de la dosificación y la otra dosis dividida administrada doce horas más tarde, preferiblemente manteniendo la biodisponibilidad de al menos 80% preferiblemente de al menos 90% de la composición de liberación inmediata.

En ciertas modalidades de la presente invención, el índice de fluctuación media de la forma de dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4, preferiblemente

aproximadamente 2 a aproximadamente 3, más preferiblemente aproximadamente 2,5.

En ciertas modalidades de la invención que exhiben un índice de fluctuación medio mayor en el plasma que un equivalente de dosis de una composición de liberación inmediata administrada como dos dosis iguales divididas, la proporción de índice de fluctuación media entre la forma de dosis y la composición de liberación inmediata es de aproximadamente 3:1, preferiblemente de aproximadamente 2:1, más preferiblemente 1,5:1.

Cuando la droga es metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, las dosis de la droga que exhiben los índices de fluctuación media descritos anteriormente pueden ser cualquier dosis administrada a una paciente con NIDDM para la reducción de los niveles de glucosa del suero. Por ejemplo, la dosis puede ser de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 850 mg a aproximadamente 1700 mg de metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

HEATHY TERRY ALISON GUTIERREZ
TR. C. C. : EN DITE OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 CIJUSUSTICIA

Las drogas que se pueden utilizar en conjunto con la presente invención incluyen aquellas drogas que son útiles para el tratamiento de diabetes melitus no dependiente de insulina (NIDDM) (por sus siglas en inglés), que incluye pero no está limitada a biguinidas tales como metmorfina o buformina o sales farmacéuticamente aceptables de estas. Cuando la droga utilizada en la presente invención es una metmorfina, se prefiere que la metmorfina esté presente en forma de sal, preferiblemente como clorhidrato de metmorfina.

El término "metmorfina" como se utiliza aquí significa base de metmorfina o cualquiera sal farmacéuticamente aceptable por ejemplo, clorhidrato de metmorfina.

El término "forma de dosis" como se utiliza aquí significa, al menos, una forma de dosis unitaria de la presente invención (por ejemplo la dosis diaria del agente antihiperglicémico puede estar contenido en dos formas de dosis unitaria de la presente invención para una administración simple de una vez al día).

DEATINZ EUGENIA MARCON GUTIERREZ
TRADUCTORA E 'U E' R' ' OFE''
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 MINJISTERIA

El término "mañana" como se utiliza aquí con respecto a la dosificación de las formulaciones de liberación controlada de la invención significan que la formulación de liberación controlada se administra oralmente temprano el día después de que el paciente se ha despertado del sueño nocturno, generalmente entre aproximadamente las 6 a.m. y las 11 a.m. (sin importar si el desayuno es comido en ese momento, a menos que así se especifique aquí).

El término "tiempo de comida" o "a la comida" como se utiliza aquí con respecto a la dosificación de las formulaciones de liberación controlada de la invención significan que las formulaciones de liberación controlada se administran oralmente en el momento en que la comida es normalmente ingerida (sin importar si la comida es comida de hecho en ese momento, a menos que así se especifique aquí), generalmente entre aproximadamente las 4 p.m. y las 8 p.m.

El término "momento de dormir" como se utiliza aquí con respecto a la dosificación de las formulaciones de liberación controlada de la invención significan que la formulación de liberación controlada se administra oralmente antes de que el paciente vaya a la cama en la

SEA DE TUG NTA NCT-1992
17 6 1992
RESOLUCION 2512 DE 1991. 15/90 ALBUQUERQUE

El término "reducción terapéuticamente efectiva" cuando se utiliza aquí significa que los niveles de glucosa de la sangre se reducen aproximadamente la misma cantidad que el estándar de referencia de liberación inmediata (por ejemplo, GLUCOPHAGE) o más, cuando la forma de dosis de liberación controlada se administra oralmente a una paciente humano sobre la base de una vez al día.

BEATRIZ CUESTA ALARCON GUTIERREZ
FR. E. P. M. S. A. DE RITE OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 MINISTORIA

presente invención es una metmorfina (preferiblemente clorhidrato de morfina) la forma de dosis oral sólida de liberación controlada que contiene tal droga también se denomina como "metmorfina XT".

El término " C_{max} " es la máxima concentración de plasma de la droga conseguida dentro del intervalo de dosificación, es decir, aproximadamente 24 horas.

El término " C_{min} " es la concentración mínima de plasma de la droga conseguida dentro del intervalo de dosificación, es decir, aproximadamente 24 horas.

El término " C_{avg} " como se utiliza aquí, significa la concentración de plasma de la droga dentro del intervalo de dosificación, es decir, aproximadamente 24 horas, y se calcula como $AUC/\text{intervalo de dosificación}$.

El término " T_{max} " es el periodo de tiempo que pasa después de la administración de la forma de dosis en la cual la concentración de plasma de la droga consigue la máxima concentración de plasma de la droga conseguida dentro del intervalo de dosificación (es decir aproximadamente 24 horas).

El término "AUC" como se utiliza aquí, significa el área bajo la curva del tiempo de concentración del plasma, como se calcula mediante la regla trapezoidal durante el intervalo completo de 24 horas.

El término "estado constante" significa que la curva de concentración de plasma de la sangre para una droga dada no fluctúa sustancialmente después de dosis repetidas para dosificar la formulación.

El término "dosis simple" significa que el paciente humano ha recibido una dosis simple de la formulación de la droga y la concentración de plasma de la droga no ha logrado su estado constante.

El término "dosis múltiple" significa que el paciente humano ha recibido al menos dos dosis de la formulación de la droga de acuerdo con el intervalo de dosificación para esa formulación (por ejemplo sobre una base de una vez al día). Los pacientes que han recibido dosis múltiples de formulaciones de liberación controlada de la invención pueden o pueden no haber conseguido los

BEATRIZ EDGITA ALVAREZ GUTIERREZ
TRADUCTORA DE IDIOMAS
REGISTRADA 2512 DE 22/11. 15/93

niveles de plasma de droga de estado constante, como el término "dosis múltiple" se definió aquí.

El término "un paciente" significan que la discusión (o reivindicación) está dirigida a los parámetros farmacocinéticos de un paciente individual y/o los valores farmacocinéticos medios obtenidos de una población de pacientes, salvo especificación adicional.

El término "medio", cuando precede un valor farmacocinético (por ejemplo T_{max} medio) representa un valor de la media aritmética del valor farmacocinética tomado de una población de pacientes a menos que se especifique otra cosa (por ejemplo media geométrica).

El término "grado de fluctuación" se expresa como $(C_{max} - C_{min}) / C_{avg}$.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una gráfica que muestra la biodisponibilidad relativa de la formulación de metmorfina XT del ejemplo 2 a GLUCOPHAGE® para el estudio clínico 2.

CENTRO EUGENIA ALARCÓN OSTIENDEZ
TRACETORAC N.º 31.31
RESOLUCIÓN 2512 DE OCT. 15/93 JUSTITIA

La figura 2 es una gráfica que muestra la biodisponibilidad relativa de la formulación de metmorfin XT del ejemplo 1 (500 mg) a GLUCOPHAGE® para el estudio clínico 3.

La figura 3 es una gráfica que muestra la diferencia en los perfiles de tiempo de concentración de plasma de la metmorfina en 8 voluntarios saludables entre el día 1 y el día 14 de dosificación luego de la administración oral de la formulación de metmorfina XT del ejemplo 1, 4 x 500 mg q.d. durante 14 días para el estudio clínico 4.

La figura 4 es una gráfica que muestra los perfiles de plasma medio y los valores de los parámetros farmacocinéticos de la formulación de la formulación de metmorfina XT del ejemplo 3 para el estudio clínico 5.

La figura 5 es una gráfica que muestra los perfiles de tiempos medios de concentración de glucosa del plasma después de 4 semanas de tratamiento con formulación de metmorfin XT del ejemplo 3 y GLUCOPHAGE® para el estudio clínico 5.

SEA 21 "06" TA A'ARTON BUTTEREZ

La figura 6 es una gráfica que muestra los perfiles de disolución de una formulación de metmorfina de liberación controlada de 500 mg del ejemplo 1 de la presente invención.

La figura 7 es una gráfica que muestra el perfil de disolución de una formulación de liberación controlada de 850 mg del ejemplo 2 de la presente invención.

La figura 8 es una gráfica que muestra un perfil de disolución de una formulación de metmorfina de liberación controlada de 1000 mg del ejemplo 3 de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término drogas antihiperglicémicas como se utiliza en esta especificación se refiere a drogas que son útiles para controlar o manejar la diabetes melitus no dependiente de insulina (NIDDM). Preferiblemente, la droga antihiperglicémica es una biguanida tal como la metmorfina o buformina o una sal farmacéuticamente aceptable de estas tales como el clorhidrato de metmorfina.

DETRAZ EUGENIA ALARCON GUTIERREZ
TRADUCTORA E INTEL. REPT. Q^o S^o 1^o
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 LUGUSTRINA

referencia, GLUCOPHAGE®), de tal forma que cuando el nivel de la droga es mayor en el momento en que los pacientes humanos están manufacturando glucosa a los niveles más altos. La gluconeogénesis es bien conocida por aquellos expertos en la técnica por ser mayor en la noche. De esta forma, de acuerdo con la invención, la T_{max} de la droga ocurre por ejemplo entre las 11:30 p.m. y la 1:30 a.m., con base en una dosis administrada a las 6:00 p.m. De manera similar, tal administración de la forma de dosis suministra niveles de droga inferior durante el día (por ejemplo la tarde) cuando la gluconeogénesis es inferior que en la noche. También, la invención preferiblemente suministra el beneficio agregado de niveles de insulina inferiores. La insulina es considerada un factor de riesgo en el NIDDM en si misma para las enfermedades cardiovasculares.

En comparación con una dosis de dos veces al día del estándar de referencia (GLUCOPHAGE®), los niveles de plasma de las metmorfinas son preferiblemente inferiores en la tarde. Esta es una ventaja particularmente en pacientes que están bajo terapia concomitante con uno o más agentes antidiabéticos, tales como por ejemplo, una sulfonilurea. Es bien conocido en la técnica que a la

fecha aproximadamente 60% de los pacientes que están siendo tratados con metmorfinina también son tratados con, al menos, un agente antidiabético adicional (tal como una sulfonilurea). Las sulfonilureas pueden posiblemente originar hipoglicemia, mientras que la metmorfinina no puede, de tal forma que existe un beneficio de tener niveles de metmorfinina inferiores en la sangre durante la tarde debido al potencial de que el paciente tenga hipoglicemia.

De acuerdo con esto, la presente invención también incluye un método de tratamiento de pacientes humanos con NIDDM que comprende administrar sobre al base de una vez al día una dosis terapéuticamente efectiva de metmorfinina en una forma de dosis oral de liberación controlada ("metmorfinina XT"), en combinación con la administración de una cantidad efectiva de una sulfonilurea. En modalidades preferidas, la metmorfinina se proporciona en una forma de dosis de liberación controlada que comprende metmorfinina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, la forma de dosis es útil para suministrar una administración oral de una vez al día de la droga, en donde la forma de dosis proporciona un tiempo medio a

concentración de plasma máximo (T_{max}) de metmorfina de 5,5 a 7,5 hors después de la administración.

En ciertas modalidades, la terapia de combinación se puede proporcionar como sigue. Si los pacientes no responden en 4 semanas de la dosis máxima de la monoterapia con metmorfina XT (2500 mg/día), se puede agregar gradualmente una sulfonilurea mientras que se mantiene la dosis máxima de metmorfina XT aún antes de que haya ocurrido una falla primaria o secundaria a una sulfonilurea. Ejemplos de sulfonilureas incluyen gliburide (glibenclamid), cloropropamida, tolbutamida, glipizida, acetohexamida y tolazamida. Aunque la metmorfina XT se administra preferiblemente sobre la base de una vez al día, la sulfonilurea se puede administrar en forma de dosis diferente y a una secuencia diferente.

Con terapia de metmorfina XT y sulfonilurea concomitantes, el control deseado de la glucosa de la sangre se puede obtener al ajustar la dosis de cada droga.

En ciertas modalidades, los anteriores objetivos se cumplen mediante una forma de dosis de liberación controlada que comprende:

a) un núcleo que comprende:

- (i) una droga antihiperglicémica;
- (ii) opcionalmente un agente ligante; y
- (iii) opcionalmente un mejorador de absorción.

b) un recubrimiento de membrana que circunda el núcleo; y

(c) al menos un pasaje de la membrana.

El agente ligante puede ser un ligador farmacéuticamente aceptado convencionalmente conocido tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, polimetacrilato, ceras y similares. Las mezclas de los agentes anteriormente mencionados también se pueden utilizar. Los agentes ligantes preferidos son agua soluble tal como polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular promedio

de peso de 25000 a 3'000.000. el agente ligante comprende aproximadamente 0 a aproximadamente 40% del peso total del núcleo y preferiblemente a aproximadamente 3% a aproximadamente 15% del peso total del núcleo.

El núcleo puede opcionalmente comprender un mejorador de absorción. El mejorador de absorción puede ser cualquier tipo de mejorador de absorción comúnmente conocido en la técnica tal como un ácido graso, un tensoactivo, un agente quelante, una sal de bilis o mezclas de estas. Ejemplos de algunos mejoradores preferidos de absorción son ácidos grasos tales como ácido cáprico, ácido oleico y sus monoglicéridos, tensoactivos tales como laurilsulfato de sodio, taurocolato de sodio y polisorbato 80, agentes quelantes tales como ácido cítrico, ácido fítico, ácido etilenodiamotetraacético (EDTA) y etilenglicol - gran (B-aminoetiléter - ácido N,N,N,N-tetraacético (EGTA). El núcleo comprende aproximadamente 0 a aproximadamente 20% de mejorador de absorción basado en el peso total del núcleo y más preferiblemente aproximadamente 2% a aproximadamente 10% del peso total del núcleo.

En esta modalidad, el núcleo que comprende una droga antihiperglicémica, el ligador que preferiblemente es un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y el mejorador de absorción está preferiblemente formado por granulación húmeda de los ingredientes del núcleo y compresión de los gránulos con la adición de un lubricante dentro de una tableta sobre una prensa rotatoria. El núcleo también se puede formar al granular en seco los ingredientes del núcleo y comprimir los gránulos con la adición de un lubricante dentro de las tabletas o mediante compresión directa.

Otros excipientes comúnmente conocidos también se pueden incluir dentro del núcleo tales como lubricantes, pigmentos o tintes.

El núcleo homogéneo se recubre con una membrana, preferiblemente una membrana polimérica para formar la tableta de liberación controlada de la invención. La membrana puede ser una membrana semipermeable al ser permeable al paso de fluido externo tal como agua y fluidos biológicos y ser impermeable al paso de droga antihiperglicémica en el núcleo. Los materiales que son útiles para formar la membrana son ésteres de celulosa,

diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster - éter de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato propionato de celulosa y acetato butirato de celulosa. Otros polímeros adecuados se describen en las patentes estadounidenses Nos. 3,845,770, 3,916,899, 4,008,719, 4,036,228 y 4,112,10 que se incorporan aquí como referencia. La mayoría del material de membrana preferido es acetato de celulosa que comprende un contenido de acetilo de 39,3 a 40,3% comercialmente disponible de Eastman Fine Chemicals.

En una modalidad alternativa, la membrana se puede formar de los polímeros anteriormente descritos y un agente de mejoramiento de flujo. El agente de mejoramiento de flujo incrementa el volumen del fluido inhibido dentro del núcleo para posibilitarle a la forma de dosis dispensar sustancialmente toda la droga antihiper glucémica a través del pasaje y/o la membrana porosa. El agente de mejoramiento de flujo puede ser un material soluble en agua o un material entérico. Algunos ejemplos de los materiales preferidos que son útiles como mejoradores de flujo son cloruro de sodio, cloruro de

potasio, sucrosa, sorbitol, manitol, polietilenglicol (PEG), propilenglicol, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, eftalato de hidroxipropilmetil celulosa, eftalato acetato de celulosa, polivinilalcoholes, copolímeros de ácido metacrílico y mezclas de estos. El mejorador de flujo preferido es el PEG 400.

El mejorador de flujo también puede ser una droga que es soluble en agua tal como metmorfinina o sus sales farmacéuticamente aceptables o una droga que sea soluble bajo condiciones intestinales. Si el mejorador de flujo es una droga, la presente forma de dosis tiene la ventaja agregada de proporcionar una liberación inmediata de la droga que se selecciona como el mejorador de flujo.

El agente mejorador de flujo comprende aproximadamente 0 a aproximadamente 40% del peso total del recubrimiento, más preferiblemente aproximadamente 2% a aproximadamente 20% del peso total del recubrimiento. El agente mejorador de flujo se disuelve o se lixivia de la membrana para formar sendas en la membrana para que el fluido entre al núcleo y disuelva los ingredientes activos.

BEATRIZ ESPERZA ALARCÓN GUTIÉRREZ
TRABAJA EN EL DEPARTAMENTO DE
RESOLUCIÓN 2512 DE 2011, 15/03/2012

En modalidades alternativas, la membrana podría también ser formada con excipientes comúnmente conocidos tales como un plastificador. Algunos plastificadores comúnmente conocidos incluyen adipato, azelato, enzoato, citrato, estearato, isoebucato, sebacato, trietilcitrato, tri-n-butilcitrato, acetil tri-n-butil citrato, ésteres de ácido cítrico, y aquellos descritos en la Enciclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 10 (1969), publicado por John Wiley & Sons. Los plastificadores preferidos son triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de semilla de uva, aceite de oliva, aceite de sésamo, acetil tributilcitrato, acetil trietilcitrato, sorbitol de glicerina, dietoxilado, dietilmalato, dietilfumarato, dibutylsuccinato, dietilmalonato, dioctileftalato, dibutylsebacato, trietilcitrato, tributilcitrato, glicerol tributirato, y similares. Dependiendo del plastificador particular dependiendo del plastificador particular, cantidades que van de 0 a 25% y preferiblemente aproximadamente 2% a aproximadamente 15% del plastificador se pueden utilizar con base en el peso total del recubrimiento.

Como se utiliza aquí el término pasaje incluye una abertura, orificio, perforación, hueco, área debilitada o un elemento erosionable tal como un tarugo de gelatina que se erosiona para formar un pasaje osmótico para la liberación de la droga antihiperglicémica proveniente de la forma de dosis. Una descripción detallada del pasaje se puede encontrar en las patentes estadounidenses Nos. 3,845,770, 3,916,899, 4,034,758, 4,063,064, 4,077,407, 4,008,864, 4,783,337 y 5,071, 607 (cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia).

En ciertas modalidades, el pasaje se forma por perforación láser. En otras modalidades, el pasaje se forma al elaborar una indentación sobre el núcleo antes que en el recubrimiento de membrana para formar un área debilitada de la membrana en el punto de indentación. En las modalidades preferidas de la invención, la forma de dosis contiene dos pasajes con el fin de proporcionar los parámetros farmacocinéticos deseados de la formulación.

Generalmente, el recubrimiento de membrana alrededor del núcleo comprenderá desde aproximadamente 1% a aproximadamente 7%, preferiblemente aproximadamente 1,5%

a aproximadamente 3%, con base en el peso total del núcleo y el recubrimiento.

El término "membrana" significa una membrana que es permeable tanto para las soluciones acuosas como para los fluidos del cuerpo para la droga activa o ingrediente farmacéutico (por ejemplo la formulación de los ejemplos 1 - 3). De esta forma, la membrana es porosa a la droga, y, en una modalidad preferida, la droga se libera a través del hueco o pasaje y a través de la membrana porosa en soluciones o en vivo. El término "membrana" también genéricamente comprende el término "membrana semipermeable" como se define de aquí en adelante.

En una modalidad alternativa, la forma de dosis de la presente invención también puede comprender una cantidad efectiva de la droga antihyperglicémica que está disponible para liberación inmediata. La cantidad efectiva de la droga antihyperglicémica para liberación inmediata se puede recubrir sobre la membrana de la forma de dosis o se puede incorporar dentro de la membrana.

En ciertas modalidades preferidas de la invención donde la forma de dosis se prepara de acuerdo con lo

anterior, la forma de dosis tendrá la siguiente composición:

INGREDIENTE		
NÚCLEO:	<u>PREFERIDO</u>	<u>MÁS PREFERIDO</u>
Droga	50-98%	75-95%
Ligante	0-40%	3-15%
Mejorador de absorción	0-20%	2-10%
RECUBRIMIENTO:		
Polímero de Membrana	50-99%	75-95%
Mejorador de Flujo	0-40%	2-20%
Plastificador	0-25% o 0-30%	2-15%

Las formas de dosis preparadas de acuerdo con ciertas modalidades de la presente invención exhiben preferiblemente el siguiente perfil de disolución cuando se ensayan en un aparato USP tipo 2 a 75 rpms en 900 ml de fluido intestinal simulado (amortiguador de fosfato pH 7,5) y a 37° C:

<u>TIEMPO (HORAS)</u>	<u>PREFERIDO</u>	<u>MÁS PREFERIDO</u>
-----------------------	------------------	----------------------

DENTON EUGENIA ALARCON GUTIERREZ
 TRADUCTORA 2ª Y 3ª BARRA OFICIAL
 RESOLUCION 2512 DE 2571. 15/03 2003

2	0-30%	0-15% o 0-25%
4	10-45%	20-40%
8	30-90%	45-90%
12	NTL 50%	NTL 60%
16	NTL 60%	NTL 70%
20	NTL 70%	NTL 80%

NTL = No menos que (por sus siglas en inglés)

En la preparación de las tabletas de la invención, se pueden utilizar varios solventes convencionales bien conocidos para preparar los gránulos y aplicar el recubrimiento externo a las tabletas de la invención. Además, varios diluyentes, excipientes, lubricantes, tintes, pigmentos, dispersantes, etc. que se describen en la Remington's Pharmaceutical Sciences, Edición 1995 se pueden utilizar para optimizar las formulaciones de la invención.

Otras tecnologías de liberación controlada conocidas por aquellos expertos en la técnica se pueden utilizar con el fin de lograr las formulaciones de liberación controlada de la presente invención, es decir,

formulaciones que proporcionan un T_{max} medio de la droga y/o otros parámetros farmacocinéticos descritos aquí cuando se administran oralmente a pacientes humanos. Tales formulaciones se pueden elaborar como una formulación oral controlada en una tableta adecuada o una formulación multipartícula conocida por aquellos expertos en la técnica. En cualquier caso, la forma de dosis de liberación controlada puede opcionalmente incluir un portador de liberación controlada que se incorpora dentro de una matriz junto con la droga, o que se aplica como un recubrimiento de liberación controlada.

Una forma de dosis oral de acuerdo con la invención se puede proporcionar como, por ejemplo, gránulos, esferoides, glóbulos, píldoras (en lo sucesivo denominada colectivamente como Amultipartículas@) y/o partículas. Una cantidad de multipartículas que es efectiva para proporcionar la dosis deseada de la droga durante el tiempo se puede ubicar en una cápsula o se puede incorporar en cualquier otra forma oral adecuada.

En ciertas modalidades preferidas, el núcleo de la tableta o multipartícula que contiene la droga están

recubiertas con un material hidrófobo seleccionado de (i) una alquil celulosa y (ii) un glicol polimérico. El recubrimiento se puede aplicar en la forma de una solución orgánica o acuosa o dispersión. El recubrimiento se puede aplicar para obtener una ganancia de peso de aproximadamente 2 a aproximadamente 25% del sustrato con el fin de obtener el perfil de liberación sostenida deseado. Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir unos medios de salida que comprenden, al menos, un pasaje, orificio o similar como se describió previamente.

DESCRIPCIÓN DE CIERTAS MODALIDADES PREFERIDAS

Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la presente invención. Ellos no deben ser considerados como limitantes de las reivindicaciones de ninguna manera.

Ejemplo 1

BEATRIZ EUGENIA ALARCON GUTIERREZ
TRADUCTORA E. E. R. OFC.
RESOLUCION 2512 D. 2271. 15/93 MINISTRIA

a un granulador de lecho fluidizado con rociador en la parte superior y granulado mediante rociado con la solución ligante de povidona bajo las siguientes condiciones: temperatura del interior del aire de 50-70° C; presión de atomización del aire de 1 - 3 bar; y proporción de rociado de 10 - 100 ml/min.

Una vez que la solución de ligado se vacía, los gránulos se secan en el granulador hasta que la pérdida de sequedad es menor del 2%. Los gránulos secos se pasan a través de un Comil equipado con el equivalente de un tamiz de malla 18.

(b) Formación de tableta

El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz de acero inoxidable malla 40 y se combina con los gránulos de metmorfina HCl durante aproximadamente cinco (5) minutos. Después de la combinación, los gránulos se comprimen sobre una prensa rotatoria ajustada con perforadores cóncavos redondeados estándar de 15/32 pulgadas.

(c) Recubrimiento de sello (Opcional)

BEATRIZ EDGETTA ALANSON GUTIERREZ
TRADUCCION E IN E- RETE OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 (MINISTERIO)

obtiene una solución clara. La tableta se recubre al rociar la solución de recubrimiento clara sobre las tabletas recubiertas con sello en un recubridor de lecho fluidizado que emplea las siguientes condiciones:

Temperatura del producto 16 - 22° C; presión de atomización de aproximadamente tres bar; y proporción de rocío de 120 - 150 ml/min.

(d) Perforación Láser

Las tabletas recubiertas les fueron perforados dos huecos con láser (un hueco en cada lado de la tableta).

Ejemplo 2

Una tableta de liberación controlada que contiene 850 mg de metmorfiná HCl y que tiene la siguiente fórmula se prepara como sigue:

I. Núcleo

GEATRAZ SECRETARIA ALABRADA ESTREMER
TRACUTTES E N EYE " OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/83 CHUQUINCHA

200
658

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg/tab)</u>
Metmorfinina HCl	850,0
Povidona ³ , USP	61,1
Lauril sulfato de Sodio	43,9
Estearato de Magnesio	4,8

³peso molecular aproximadamente = 1'000.000;
viscosidad dinámica (solución al 10% p/v a 20° C) = 300 -
700 m Pa s.

(a) Granulación

La metmorfinina HCl y el lauril sulfato de sodio se desmoronan al pasarlos a través de un tamiz de malla 40 y recolectarlos en un recipiente limpio, recubierto interiormente con polietileno. La povidona, K-90-F se disuelve en agua purificada. La metmorfinina HCl y el lauril sulfato de sodio desmoronados se agregan entonces a un granulador de lecho fluidizado con rociador en la parte superior y granulado mediante rociado con la solución ligante de povidona bajo las siguientes condiciones: temperatura del interior del aire de 50-70° C; presión de atomización del aire de 1 - 3 bar; y proporción de rociado de 10 - 100 ml/min.

BEATRIZ ESCOBAR ALARCON QUITADA
TRABAJA EN EL OFICIO
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 MINISTERIO

Una vez que la solución de ligado se vacía, los gránulos se secan en el granulador hasta que la pérdida de sequedad es menor del 2%. Los gránulos secos se pasan a través de un Comil equipado con el equivalente de un tamiz de malla 18.

(b) Formación de tableta

El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz de acero inoxidable malla 40 y se combina con los gránulos de metmorfiná HCl durante aproximadamente cinco (5) minutos. Después de la combinación, los gránulos se comprimen sobre una prensa rotatoria ajustada con perforadores cóncavos redondeados estándar de 15/32 pulgadas.

(c) Recubrimiento de sello (Opcional)

La tableta de núcleo se sella recubriéndola con un material Opadry u otro material soluble en agua adecuado al disolver primero el material Opadry, preferiblemente Opadry Clear (YS-1-7006), en agua purificada. La solución de Opadry es entonces rociada sobre la tableta de núcleo

BEATRIZ EDGEMIA ALARCON GUTIERREZ
FISCAL DE P. P. REC. OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE SE/1. 14/99 MINJUSTICIA

utilizando un recipiente recubridor bajo las siguientes condiciones: temperatura de salida del aire de 38 - 42° C; presión de atomización de 28 - 40 psi; y proporción de rociado de 10 - 15 ml/min. El Opadry Clear del recubrimiento constituye aproximadamente 11,5 mg/tableta.

II. Recubrimiento de Liberación Sostenida

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg/tab)</u>
Acetato de Celulosa (398 - 10) ²	24,0
Triacetina	1,4
PEG 400	2,8

²Contenido de acetilo 39,3 - 40,3%

El acetato de celulosa se disuelve en acetona mientras que se agita con un homogeneizador. El polietilenglicol 400 y la triacetina se agregan a la solución de acetato de celulosa y se agitan hasta que se obtiene una solución clara. La tableta se recubre al rociar la solución de recubrimiento clara sobre las tabletas recubiertas con sello en un recubridor de lecho fluidizado que emplea las siguientes condiciones:

BEATRIZ SUGENIA ALARCON GUTIERREZ
TRICUTADA 2 1/2" E" N°12 OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 MINISTERIO

Temperatura del producto 16 - 22° C; presión de atomización de aproximadamente tres bar; y proporción de rocío de 120 - 150 ml/min.

(d) Perforación Láser

Las tabletas recubiertas les fueron perforados dos huecos con láser (un hueco en cada lado de la tableta).

Ejemplo 3

Una tableta de liberación controlada que contiene 1000 mg de metmorfina HCl y que tiene la siguiente fórmula se prepara como sigue:

I. Núcleo

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg/tab)</u>
Metmorfina HCl	1000,0
Povidona ³ , USP	71,9
Lauril sulfato de Sodio	51,7
Estearato de Magnesio	5,6

³peso molecular aproximadamente = 1'000.000;
viscosidad dinámica (solución al 10% p/v a 20° C) = 300 -
700 m Pa s.

(a) Granulación

La metmorfina HCl y el lauril sulfato de sodio se desmoronan al pasarlos a través de un tamiz de malla 40 y recolectarlos en un recipiente limpio, recubierto interiormente con polietileno. La povidona, K-90-F se disuelve en agua purificada. La metmorfina HCl y el lauril sulfato de sodio desmoronados se agregan entonces a un granulador de lecho fluidizado con rociador en la parte superior y granulado mediante rociado con la solución ligante de povidona bajo las siguientes condiciones: temperatura del interior del aire de 50-70° C; presión de atomización del aire de 1 - 3 bar; y proporción de rociado de 10 - 100 ml/min.

Una vez que la solución de ligado se vacía, los gránulos se secan en el granulador hasta que la pérdida de sequedad es menor del 2%. Los gránulos secos se pasan a través de un Comil equipado con el equivalente de un tamiz de malla 18.

SECRET: CONTROL MAJOR SISTEMAS
TRABAJOS DE E. R. OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 MINISTERIO

(b) Formación de tableta

El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz de acero inoxidable malla 40 y se combina con los gránulos de metmorfin HCl durante aproximadamente cinco (5) minutos. Después de la combinación, los gránulos se comprimen sobre una prensa rotatoria ajustada con perforadores cóncavos redondeados estándar de 1/2 pulgada.

(c) Recubrimiento de sello (Opcional)

La tableta de núcleo se sella recubriéndola con un material Opadry u otro material soluble en agua adecuado al disolver primero el material Opadry, preferiblemente Opadry Clear (YS-1-7006), en agua purificada. La solución de Opadry es entonces rociada sobre la tableta de núcleo utilizando un recipiente recubridor bajo las siguientes condiciones: temperatura de salida del aire de 38 - 42° C; presión de atomización de 28 - 40 psi; y proporción de rociado de 10 - 15 ml/min. La tableta de núcleo se recubre con la solución sellante hasta que las tabletas

están recubiertas con 23,0 mg/tableta del material de Opadry.

II. Recubrimiento de Liberación Sostenida

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg/tab)</u>
Acetato de Celulosa (398 - 10) ²	19,0
Triacetina	1,1
PEG 400	2,2

²Contenido de acetilo 39,3 - 40,3%

El acetato de celulosa se disuelve en acetona mientras que se agita con un homogeneizador. El polietilenglicol 400 y la triacetina se agregan a la solución de acetato de celulosa y se agitan hasta que se obtiene una solución clara. La tableta se recubre al rociar la solución de recubrimiento clara sobre las tabletas recubiertas con sello en un recubridor de lecho fluidizado que emplea las siguientes condiciones:

Temperatura del producto 16 - 22° C; presión de atomización de aproximadamente tres bar; y proporción de rocío de 120 - 150 ml/min.

(d) Perforación Láser

Las tabletas recubiertas les fueron perforados dos huecos con láser (un hueco en cada lado de la tableta).

(e) Recubrimiento de Color (Opcional)

Luego del recubrimiento de liberación sostenida, la tableta perforada con láser es recubierta con un recubrimiento de color utilizando Opadry White (24 mg/tableta) y encerada con polvo de cera de Candelilla (0,4 mg/tableta).

ESTUDIOS CLÍNICOS**Estudio 1**

En el estudio 1, un total de doce (12) sujetos saludables (seis machos, seis hembras) fueron aleatorizados para recibir una dosis oral simple de metmorfina XT, 850 mg, preparada de acuerdo con el ejemplo 2 o dosis b.i.d. de GLUCOPHAGE en periodos asignados de estudio que consistieron de uno de los

SEATRIZ SUSANA ALANCON GUTIERREZ
TITULO "BASE TECNICA" OFICIAL
RESOLUCION 2512 DE SEPT. 15/93 MINISTRO

siguientes grupos: El grupo A - metmorfina XT (tabletas 2 x 850 mg) tomadas aproximadamente 8:00 a.m., inmediatamente luego desayuno, Grupo B - metmorfina XT (tabletas 2 x 850) tomadas aproximadamente a las 6:00 p.m.; inmediatamente luego comida; y Grupo C - GLUCOPHAGE (tabletas 1 x 850 mg) tomada a aproximadamente 8:00 a.m., inmediatamente luego desayuno, y aproximadamente a las 6:00 p.m. inmediatamente luego comida. Cada administración de la droga se separó por un periodo de lavado de siete días. En este estudio, un sujeto masculino se removió del estudio antes del periodo II debido a monucleosis no relacionada con el tratamiento. De esta forma, 11 sujetos (cinco machos y seis hembras) completaron el estudio.

Para la metmorfina XT, se obtuvieron muestras de plasma de sujetos a las 0 (predosis), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, y 24 hora(s) después de la dosificación. Para GLUCOPHAGE, se obtuvieron muestras de plasma para sujetos a las 0 (predosis), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 22, 24, hora(s) después de la primer dosis en la mañana. Las concentraciones de plasma de la metmorfina se determinaron utilizando un método HPLC validado. El

BEATRIZ EUGENIA BLANCON GUTIERREZ
TRANSPORTES E INGENIERIA S.A. DE CV
RESOLUCION 2519 DE SEPT. 15/93 MINISTERIO

límite de cuantificación inferior de este método es de 10 mg/ml. Los perfiles de tiempo de concentración medio de plasma son mostrados en la figura 1 y los valores medios de los parámetros farmacocinéticos de metmorfinina obtenidos de este estudio se presentan en la tabla 1.

Tabla 1

Valores medios ($\pm$ SD, n = 11) de parámetros farmacocinéticos de metmorfinina (ejemplo 2) en 11 sujetos saludables (metmorfinina XT, 2 x 850 mg q. d. o GLUCOPHAGE, 1 x 850 mg b.i.d.)

Tratamiento	AUC _{0-∞} (ng-hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr.)	T _{lag} (hr)	t _{1/2} (hr)	Proporción geométrica media*	
						AUC _{0-∞}	C _{max}
Metmorfinina XT después de desayuno	18156 (4183)	2045 (567)	6 (2)	0,18 (0,40)	4,4 (0,7)	1,00	1,36
Metmorfinina XT después de comida	18277 (2961)	1929 (333)	7 (2)	0,09 (0,30)	3,6 (0,8)	1,02	1,32
GLUCOPHAGE	18050 (3502)	1457 (217)	5 (3)	0 (0)	3,5 (0,9)	-	-

*Proporción = metmorfinina XT/GLUCOPHAGE

Como se muestra en la Figura 1 y la Tabla 1, cuando la metmorfina XT fue administrada inmediatamente después de cada desayuno o comida, la biodisponibilidad relativa de la formulación de metmorfina XT a GLUCOPHAGE es de aproximadamente el 100%.

Los resultados del estudio 1 se utilizaron para calcular el grado aproximadamente de fluctuación ($C_{\max} - C_{\min}/C_{\text{avg}}$) de las formulaciones.

La $C_{\max}$ fue obtenida directamente del estudio (ver tabla 1). La C_{avg} se obtuvo al dividir el valor AUC por el intervalo de dosificación, es decir, 24 horas. El valor para $C_{\min}$ fue extrapolado de la figura 1.

Los resultados se establecen en la tabla 2 siguiente:

Tabla 2

Valores medios ($\pm$ SD, n = 12) de parámetros farmacocinéticos de metmorfina XT en 12 sujetos

saludables (metmorfina XT, 2 x 850 mg q. d. y GLUCOPHAGE, 850 mg b.i.d.)

TRATAMIENTO	AUC _{0-∞} (NG-HR/ML)	C _{MAX} (NG/ ML)	C _{MIN} (NG/ML)	C _{AVE} (NG/ML)	grado de fluctuación
Metmorfina XT después de desayuno	18156 (4183)	2045 (567)	143	756	2,51
Metmorfina XT después de comida	18277 (2961)	1929 (333)	107	761	2,39
GLUCOPHAGE	18050 (3502)	1457 (217)	214 (en 24 horas)	752	1,65
			393 (entre dosis)	752	1,41

Como se muestra en la Figura 1 y la Tabla 2, la administración simple de una formulación de metmorfina XT proporciona un índice de fluctuación media mayor en el plasma que una dosis sustancialmente igual de GLUCOPHAGE administrada en dos dosis divididas iguales, una dosis dividida al inicio del intervalo de dosificación y otra dosis dividida administrada 12 horas más tarde.

Estudio 2

El diseño de estudio del Estudio 2 es igual que el estudio 1 excepto para la formulación y la dosis (4 x 500 mg q.d., dosis total 2000 mg, para metmorfina XT preparada de acuerdo con el ejemplo 1 y 2 x 500 mg b.i.d., dosis total 2000 mg, para GLUCOPHAGE en el segundo estudio). En este estudio, 12 voluntarios saludables (cinco machos y siete hembras) fueron aleatorizados para recibir tratamientos y completaron el estudio. Los perfiles de tiempo de concentración media de plasma y valores medios de los parámetros farmacocinéticos de metmorfina obtenidos de este estudio se presentaron en la Figura 2 y la Tabla 3.

Como se muestra en la Figura 2 y la Tabla 3, cuando la formulación de metmorfina XT (500 mg) se administró inmediatamente después de la comida, la biodisponibilidad relativa de esta formulación a GLUCOPHAGE es aproximadamente el 100%, mientras que el valor C_{max} medio es aproximadamente el mismo. La biodisponibilidad relativa de metmorfina XT, sin embargo, es de aproximadamente 80% cuando se administre inmediatamente después de desayuno. Un perfil prolongado, junto con un

T_{max} posterior y un C_{max} similar de metmorfina luego de la administración de metmorfina XT inmediatamente después de comida comparado con GLUCOPHAGE indicaron que la metmorfina fue liberada in vivo en una forma sostenida (Figura 2).

Tabla 3

Valores medios ($\pm$ SD, n = 12) de parámetros farmacocinéticos de metmorfina del Ejemplo 1 en 12 sujetos saludables (metmorfina XT, 4 x 500 mg q. d. o GLUCOPHAGE, 2 x 500 mg b.i.d.)

Tratamiento	Proporción*					Medio geométrico	
	AUC _{0-∞} (ng-hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr.)	T _{lag} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞}	C _{max}
Metmorfina XT después de desayuno	17322 (4984)	2127 (545)	5 (1)	0 (0)	6,1 (1,8)	1,80	1,15
Metmorfina XT después de comida	20335 (4360)	2053 (447)	7 (2)	0,08 (0,29)	3,9 (0,6)	0,96	1,12
GLUCOPHAGE	21181 (4486)	1815 (302)	4 (3)	0 (0)	3,6 (0,8)	-	-

*Proporción = metmorfina XT/GLUCOPHAGE

Los resultados del estudio 2 fueron utilizados para calcular el grado aproximado de fluctuación de las formulaciones de acuerdo con los cálculos utilizados en el estudio 1 (utilizando la Figura 2 para obtener el valor extrapolado para C_{min}).

Los resultados se establecieron en la tabla 4 siguiente:

Tabla 4

Valores medios ($\pm$ SD, n = 12) de parámetros farmacocinéticos de metmorfina XT en 12 sujetos saludables (metmorfina XT, 4 x 500 mg q. d. o GLUCOPHAGE, 2 x 500 mg b.i.d.)

TRATAMIENTO	AUC _{0-∞} (NG-HR/ML)	C _{max} (NG/ ML)	C _{min} (NG/ML)	C _{avg} (NG/ML)	GRADO DE FLUCTUACIÓN
Metmorfina XT después de desayuno	17322 (4984)	2127 (545)	143	721	2,9

Metmorfina XT después de comida	20335 (4360)	2053 (447)	143	847	2,25
GLUCOPHAGE	21181 (4486)	1815 (302)	214 (en 24 horas)	882	1,8
			357 (entre dosis)	882	1,65

Como se muestra en la Figura 2 y la Tabla 4, la administración simple de una formulación de metmorfina XT proporciona un índice de fluctuación media mayor en el plasma que una dosis equivalente de GLUCOPHAGE administrada como dos dosis divididas iguales, una dosis dividida al inicio del intervalo de dosificación y otra dosis dividida administrada 12 horas más tarde.

Estudio 3

En el Estudio 3, se condujo un estudio de dosis múltiple, de etiqueta abierta, de un periodo para evaluar la tolerabilidad a corto plazo y la farmacocinética de estado constante de la formulación de metmorfina XT de 500 mg utilizada en el Estudio 2. En este estudio, ocho voluntarios saludables (cuatro machos y cuatro hembras)

se aleatorizaron para recibir 2000 mg de metmorfinina XT (tabletas 4 x 500 mg) aproximadamente a las 6:00 p.m., inmediatamente luego de la comida, durante 14 días.

Se obtuvieron muestras de sangre de cada sujeto a las 0 (predosis), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 38, y 48 hora(s) luego de la primer dosis en el día 1 y a las 0 (predosis), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 38, y 48 hora(s) luego de la dosis final en el día 14. También fueron extraídas muestras de sangre de cada sujeto inmediatamente antes de la dosificación en los días 10 - 13. Se recolectaron muestras de orina de cada sujeto en los siguientes intervalos de tiempo: seis horas antes de la primer dosificación: 0 - 6, 6 - 12 y 12 - 24 horas después de la primer dosificación; y 0 - 6, 6 - 12, 12 - 24 y 24 - 48 horas después de la última dosificación.

Los perfiles medios de plasma y los valores de los parámetros farmacocinéticos de metmorfinina se presentan en la Tabla 5 siguiente:

promedio, las concentraciones de plasma mínimas de metmorfina fueron aproximadamente constantes, variando de 188,8 a 205,1 ng/ml en los días 10 -14, que indican que el estado constante de metmorfina fue logrado rápidamente. La proporción de acumulación media fue de 1,01, indicando que un régimen de dosis de una vez diaria de metmorfina XT da como resultado la no acumulación.

Luego de la administración oral de una dosis simple (4 x 500 mg) de metmorfina XT, aproximadamente 31% de las dosis fueron excretadas en la orina dentro de las primeras 24 horas. En promedio, la evacuación renal de la metmorfina fue de 366 ml/min. Se encontró una evacuación renal ligeramente mayor (454 ml/min) después de la administración de dosis múltiple de 4 x 500 mg q. d. de metmorfina XT.

Síntomas gastrointestinales (diarrea, náusea, vómito, hinchamiento abdominal, flatulencia y anorexia) son las reacciones adversas más comunes al GLUCOPHAGE. En ensayos controlados, el GLUCOPHAGE fue iniciado a dosis bajas, no terapéuticas y gradualmente titulado a mayores dosis. A pesar de esta titulación gradual, el GLUCOPHAGE fue descontinuado debido a las reacciones

gastrointestinales en aproximadamente el 4% de los pacientes. Como contraste, en un estudio de dosis múltiple, la metmorfina XT se inició a una dosis inicial terapéutica de 2000 mg una vez al día con la comida fue bien tolerada por todos los voluntarios saludables. La diarrea y la náusea fueron las reacciones gastrointestinales más comunes probablemente o posiblemente relacionadas con la metmorfina XT. Estas reacciones, sin embargo, fueron medias o moderadas. Esto sugiere que es posible iniciar tratamiento de metmorfina XT con dosis efectivas en lugar de utilizar titulación lenta de dosis no terapéutica requerida para GLUCOPHAGE.

Estudio 4

El Estudio 4 fue un estudio diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinéticas y farmacodinámicas de metmorfina XT comparada con GLUCOPHAGE después de tratamiento de dosis múltiple en pacientes con NIDDM. Las tabletas de metmorfina XT preparadas de acuerdo con el Ejemplo 3 fueron utilizadas en este estudio. Este estudio tuvo un diseño cruzado de dos vías de centro simple, aleatorizado. Un total de 24 pacientes NIDDM que estaban en una dosis estable de

GLUCOPHAGE, entre 1000 y 2550 mg/día, durante al menos 12 semanas fueron seleccionados para el estudio. Un periodo de pretatamiento de al menos 3 semanas precedida en la aleatorización para estudiar el tratamiento. Al inicio del periodo de tratamiento, todos los pacientes pararon de tomar cualquier otro agente hipoglicémico además de GLUCOPHAGE, y la dosis de GLUCOPHAGE fue ajustada a 1000 mg b.i.d. (con desayuno y con comida). Luego del periodo de pretratamiento, los pacientes iniciaron periodo de tratamiento I, que duró cuatro semanas. Durante el periodo I, un total de 12 pacientes fueron aleatorizados para recibir dos tabletas de 1000 - mg de metmorfin XT q..d. (inmediatamente después de comida), a aproximadamente las 6 pm, y 12 fueron aleatorizados para recibir una tableta de 1000 - mg de GLUCOPHAGE b.d.i. (inmediatamente después de desayuno e inmediatamente después de comida). Inmediatamente después luego del periodo I, cada paciente fue cambiado a la medicación alternativa durante 4 semanas en el periodo II. No hubo lavado entre los periodo de tratamiento.

Las concentraciones de metmorfin en el plasma fueron determinadas durante un periodo de 24 horas al final de los periodos de tratamiento I y II como sigue:

inmediatamente antes de la dosificación y a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22 y 24 horas después de la dosis nocturna. Un sujeto se retiró del estudio por razones personales después de dos semanas de tratamiento en el periodo de tratamiento I, de tal forma que los datos farmacocinéticos fueron obtenidos de 23 pacientes.

Los perfiles de plasma medio y los valores de los parámetros farmacocinéticos de metmorfina se presentan en la Figura 4 y la Tabla 6. Como se muestra en la Figura 4 y la Tabla 6, cuando se administra metmorfina XT inmediatamente después de la comida, la biodisponibilidad de la metmorfina existe con relación al GLUCOPHAGE en estado constante es aproximadamente 100%. Aunque la dosis de metmorfina XT era dos veces tan grande como la dosis de GLUCOPHAGE a la comida, el valor C_{max} medio fue de solo el 32% mayor.

Tabla 6

Valores medios ($\pm$ SD) parámetros farmacocinéticos de metmorfina del ejemplo 3 en 23 pacientes NIDDM

(metmorfina XT, 2 x 1000 mg q. d. con la comida o GLUCOPHAGE, 1 x 1000 mg b.i.d.)

Medio geométrico						
Proporción*						
Tratamiento C _{max}	AUC _{0-24 hr} (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr.)	T _{lag} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ C _{max}
Metmorfina XT después de comida	26818 (7052)	2849 (797)	6 (2)	0 (0)	5,4	0,96 1,32
GLUCOPHAGE	27367 (5759)	2131 (489)	14 (6)	0 (0)	4,4 (0,8)	- -

*Proporción = metmorfina XT/GLUCOPHAGE

Cuando la metmorfina XT se administró inmediatamente después de la comida, la biodisponibilidad de la metmorfina XT con relación al GLUCOPHAGE ha estado constante muy cercana al 100%. Sin embargo, cuando la metmorfina XT se administró inmediatamente después del desayuno, la biodisponibilidad relativa correspondiente de metmorfina XT fue de aproximadamente el 80%. El perfil de seguridad de la metmorfina XT, 2000 mg dada una vez al día o después de comida o después de desayuno fue comparable con aquella de una dosis igual de GLUCOPHAGE dado b.i.d. El perfil de eficacia de la metmorfina XT, 2000 mg dada una diariamente después de comida fue similar a aquella de una dosis igual de GLUCOPHAGE dado

b.i.d. La eficacia de la metmorfin XT, 200 mg dada una vez diariamente después del desayuno, sin embargo, pareció ser comparable o ligeramente menor que la de GLUCOPHAGE dada b.d.i.

Cuando ciertas modalidades preferidas y alternativas de la invención han sido establecidas para propósitos de la descripción de la invención, se pueden presentar modificaciones a las modalidades descritas para aquellos que son expertos en la técnica. De acuerdo con esto, las reivindicaciones finales pretenden cubrir todas las modalidades de la invención y las modificaciones de esta las cuales no se separan del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir los niveles de glucosa en la sangre en pacientes humanos necesitados de tratamiento para diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), que comprende administrar oralmente a un paciente humano una base de una vez al día al menos una forma de dosis de liberación controlada que comprende una dosis efectiva de al menos un agente antihiper glucémico adecuado o una sal aceptable farmacéuticamente de esta y un portador de liberación controlada, en donde la forma de dosis suministra un tiempo medio para la concentración de plasma máxima (T_{max}) de metmorfina desde 5,5 a 7,5 horas después de administración.

2. La forma de dosis de liberación controlada de la reivindicación 1 en donde dicho, al menos, un agente antihiper glucémico es biguanida.

3. La forma de dosis de liberación controlada de la reivindicación 2 en donde dicha biguanida es metmorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

4. El método de la reivindicación 3, en el cual la administración de el al menos una forma de dosis de metmorfina suministra un tiempo medio de concentración de plasma máximo (T_{max}) de metmorfina de 6,0 a 7,0 horas después de la administración.

5. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina ocurre a la hora de la comida y proporciona un tiempo medio de concentración de plasma máximo (T_{max}) de metmorfina de aproximadamente 5,5 a 7,0 horas después de la administración.

6. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina ocurre al desayuno y proporciona un tiempo medio de concentración de plasma máximo (T_{max}) de metmorfina de aproximadamente 6,0 a 7,5 horas después de la administración.

7. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona una amplitud del 50% del peso de

una concentración de plasma media/curva de tiempo de la droga de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 13 horas.

8. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona una amplitud del 50% del peso de una concentración de plasma media/curva de tiempo de la droga de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 10 horas.

9. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona una concentración de plasma media máxima (C_{max}) de metmorfina que es más de aproximadamente 7 veces el nivel medio de plasma de dicha metmorfina a 24 horas después de la administración.

10. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona una concentración de plasma media máxima (C_{max}) de metmorfina que es de aproximadamente 7 veces a aproximadamente 14 veces el nivel medio de plasma de dicha metmorfina a aproximadamente 24 horas después de la administración.

11. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona una concentración de plasma media máxima (C_{max}) de metmorfina que es más de aproximadamente 8 veces a aproximadamente 12 veces el nivel medio de plasma de dicha metmorfina a 24 horas después de la administración.

12. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona una concentración de plasma media máxima (C_{max}) de metmorfina de aproximadamente 1500 ng/ml a aproximadamente 3000 ng/ml, basado en la administración de una dosis de metmorfina de 2000 mg una vez al día.

13. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona una concentración de plasma media máxima (C_{max}) de metmorfina de aproximadamente 1700 ng/ml a aproximadamente 2000 ng/ml, basado en la administración de una dosis de metmorfina de 2000 mg una vez al día.

14. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis proporciona

un $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ medio de al menos 80% del AUC_{0-24} medio proporcionado por la administración de un estándar de referencia de liberación inmediata dos veces al día, en donde la dosis diaria del estándar de referencia es sustancialmente igual a la dosis de una vez al día de metmorfina administrada en la forma de dosis oral de liberación controlada.

15. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona un $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ medio que es de al menos 90% del AUC_{0-24} medio proporcionado por la administración de un estándar de referencia de liberación inmediata dos veces al día, en donde la dosis diaria del estándar de referencia es sustancialmente igual a la dosis de una vez al día de metmorfina administrada en la forma de dosis oral de liberación controlada.

16. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de la dosis de una vez diaria de metmorfina se administra en la comida.

17. El método de la reivindicación 16, en el que la administración de la dosis de una vez diaria de metmorfina se administra en estado de alimentación.

18. El método de la reivindicación 16, en el que la administración de la dosis de una vez diaria de metmorfina es de aproximadamente 200 mg, que se proporciona por dos formas de dosis de liberación controlada que contienen aproximadamente 1000 mg de metmorfina cada uno.

19. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona un $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ medio de aproximadamente 17200 ng.hr/ml a aproximadamente 33900 ng.hr/ml basado en la administración de una dosis de una vez diaria de 2000 mg de metmorfina.

20. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona un $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ medio de aproximadamente 17200 ng.hr/ml a aproximadamente 26500 ng.hr/ml basado en la administración de una dosis de una vez diaria de 2000 mg de metmorfina.

230
688

21. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona un AUC_{0-24} hr medio de aproximadamente 19800 ng.hr/ml a aproximadamente 33900 ng.hr/ml basado en la administración de una dosis de una vez diaria de 2000 mg de metmorfina.

22. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona un perfil de tiempo de concentración medio de plasma de metmorfina sustancialmente como se estableció en la figura 1, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 1700 mg de metmorfina.

23. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfina proporciona un perfil de tiempo de concentración medio de plasma de metmorfina sustancialmente como se estableció en la figura 2, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfina.

24. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfinina proporciona un perfil de tiempo de concentración medio de plasma de metmorfinina sustancialmente como se estableció en la figura 4, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfinina a la comida.

25. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfinina proporciona un perfil de tiempo de concentración medio de plasma de metmorfinina sustancialmente como se estableció en la figura 6, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfinina al desayuno.

26. El método de la reivindicación 3, en el que la administración de al menos una forma de dosis de metmorfinina proporciona un perfil de tiempo de concentración medio de glucosa sustancialmente como se estableció en la figura 5, con base en la administración de una dosis de una vez al día de 2000 mg de metmorfinina a la comida.

230
390

27. El método de la reivindicación 3, comprende adicionalmente a dichos pacientes humanos al menos un ingrediente activo farmacéuticamente adicional para el tratamiento de NIDDM.

28. El método de la reivindicación 3, comprende adicionalmente a dichos pacientes humanos al menos un ingrediente activo farmacéuticamente adicional para el tratamiento de NIDDM, dicho ingrediente activo farmacéuticamente adicional seleccionado del grupo que consiste de una sulfonilúrea, una glitazona o una segunda biguanida.

29. El método de la reivindicación 3, en el que la dosis de metmorfinina comprende hidrocloreuro de metmorfinina.

30. El método de la reivindicación 29, en el que la dosis de una vez al día de hidrocloreuro de metmorfinina es aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2500 mg.

31. El método de la reivindicación 29, en el que la dosis de una vez al día de hidrocloreuro de metmorfinina es aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 2500 mg de metmorfinina.

283
611

32. Un método para reducir los niveles de glucosa en la sangre en pacientes humanos necesitados de tratamiento para diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), comprende administrar oralmente al menos una biguanida o sal aceptable farmacéuticamente de esta y un portador de liberación controlada en donde la administración sencilla de dicha forma de dosis un índice de fluctuación medio superior en el plasma que una dosis equivalente de una composición de liberación inmediata administrada como dos dosis divididas iguales, una dosis dividida al comienzo del intervalo de dosis y la otra dosis dividida administrada 12 horas después.

33. El método de la reivindicación 32 en donde dicha forma de dosis mantiene biodisponibilidad de al menos 80% de la composición de liberación inmediata.

34. El método de la reivindicación 32 en donde dicha forma de dosis mantiene biodisponibilidad de al menos 90% de la composición de liberación inmediata.

289
692RESUMEN

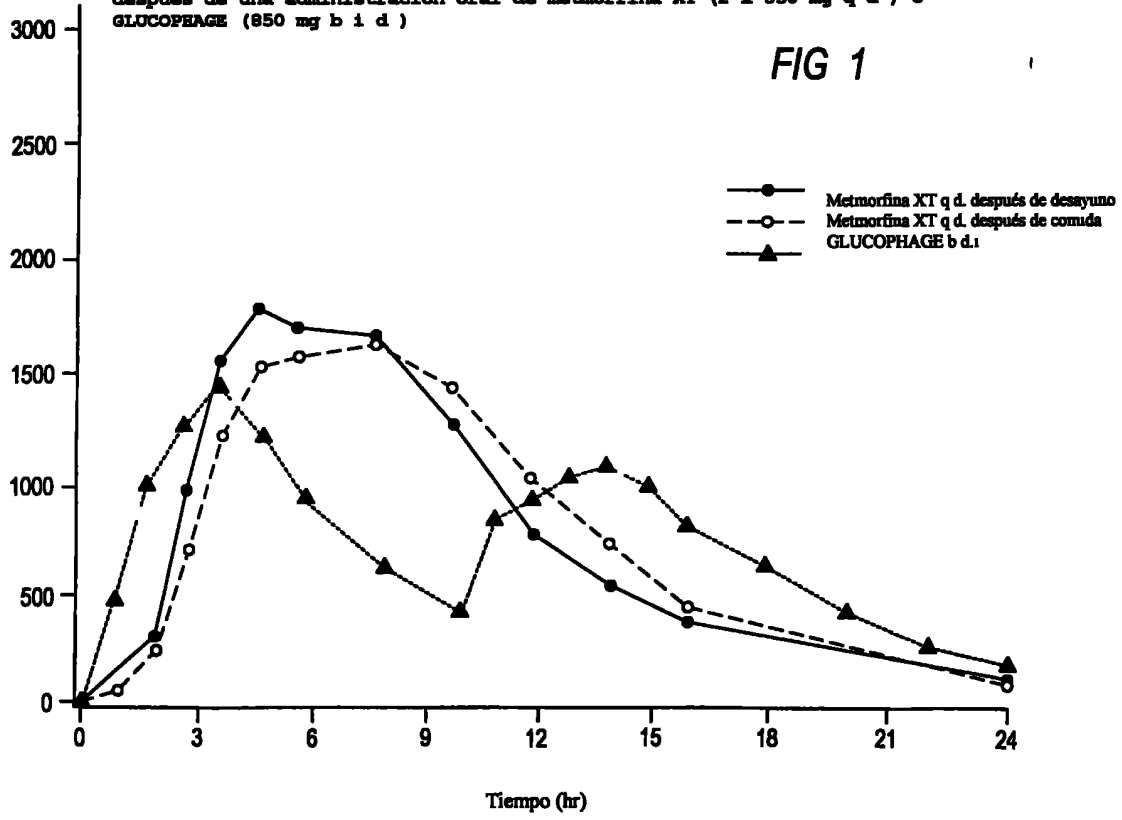
Un método para tratar pacientes que tienen diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) mediante la administración de una forma de dosis sólida oral de liberación controlada que contiene preferiblemente una droga de biguanida tal como metmorfinas, sobre la base de una vez al día. La forma de dosis proporciona un tiempo medio a concentración de plasma máximo (T_{max}) de la droga que ocurre a 5,5 a 7,5 horas después de la administración oral sobre una base de una vez al día a pacientes humanos. Preferiblemente, la dosis de metmorfinas se administra al momento de la comida a una paciente en estado de alimentación.

perfiles de tiempo de concentración medio de plasma de metmorfinas en 11 sujetos
después de una administración oral de metmorfinas XT (2 x 850 mg q d) o
GLUCOPHAGE (850 mg b i d)

1/8

FIG 1

Conc de
Plasma (ng/ml)



REACTIV EMBRION ALUMINUM OBTENIDA
T. 0.1.0.0.0. N. 0.0.0.0.0.0.
RESOLUCION 2012 DE 1971 14/03 RESOLUCION

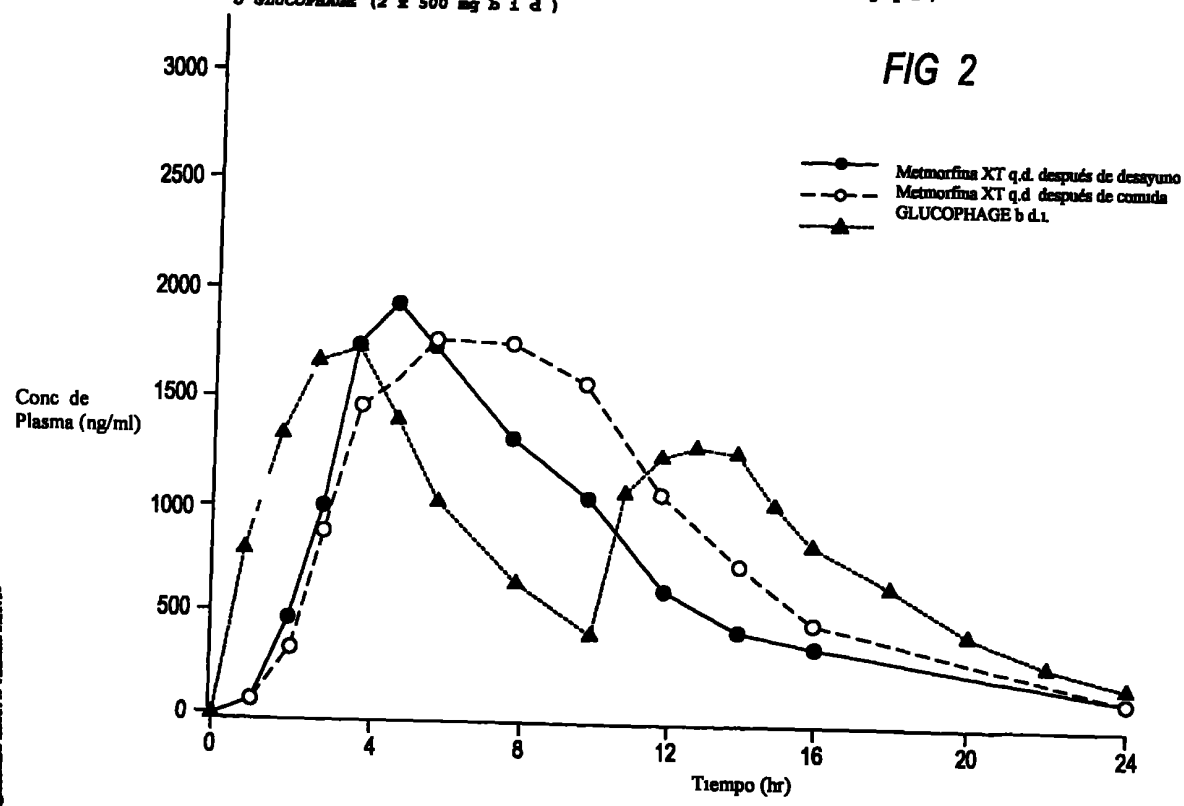
285

694

perfiles de tiempo de concentración medio de plasma de metformina en 12 sujetos
después de una administración oral de metformina XT (4 x 500 mg q d)
o GLUCOPHAGE (2 x 500 mg b i d)

2/8

FIG 2

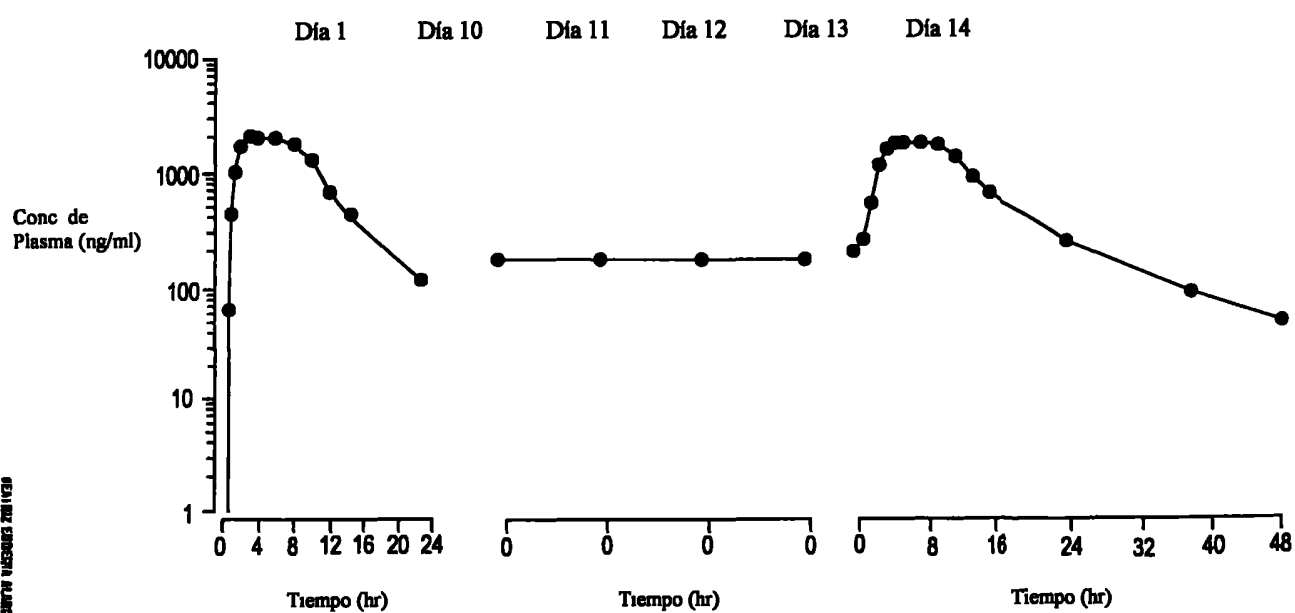


SEALIZADO EN LA OFICINA DE REGISTRO
FARMACIA E. J. R. S. S. S.
BOGOTÁ, D. C. 14/05/90

787

FIG 3

Perfiles de tiempo de concentración de medio de plasma de metmorfina en 8 sujetos saludables después de múltiples dosis orales de metmorfina XT (4 x 500 mg q d)



06A112Z ENDFRGA ALABAMA CONTINUED
TRADITIONAL & IN EXERCISE OF CIVIL
DISOBEDIENCE 2512 DE SEPT 1978 KENDALL

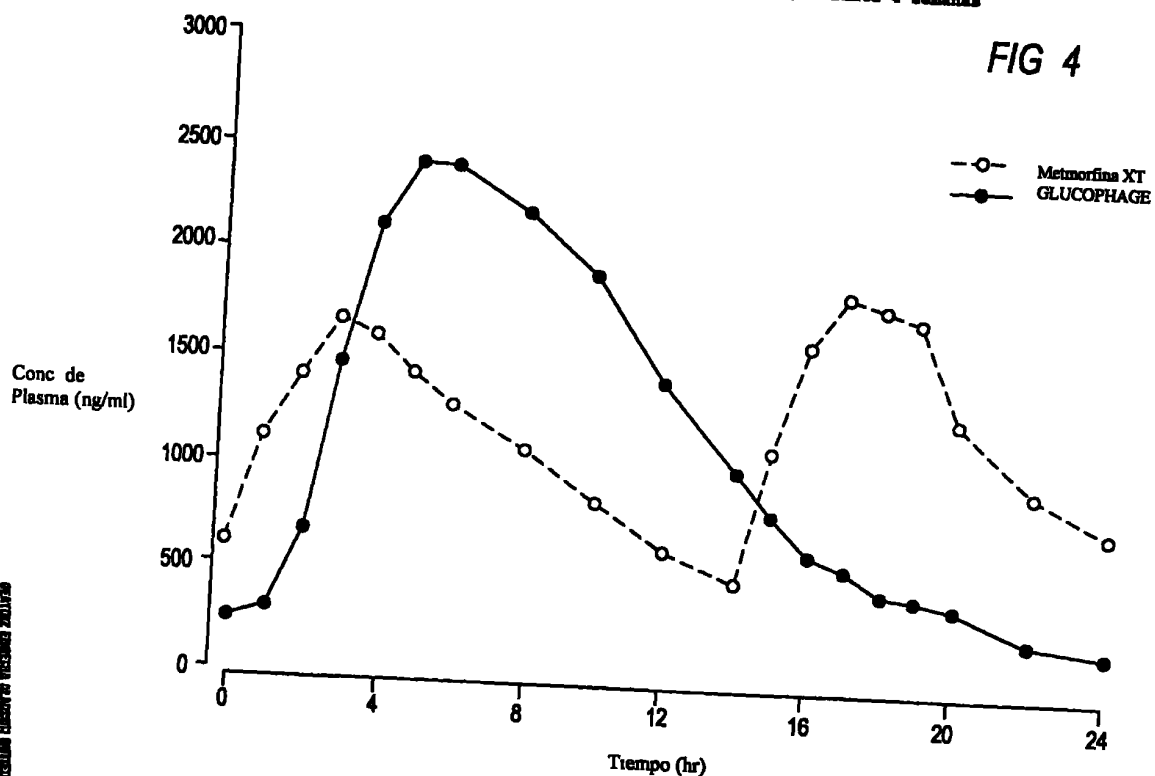
~~47~~

Perfiles de tiempo de concentración de medio de plasma de estado constante de metformina en pacientes NIDDM (n = 23) después de múltiples dosis orales de metformina XT (2 x 1000 mg q d) con la comida o GLUCOPHAGE (1 x 100 mg b i d) durante 4 semanas

696

4/8

FIG 4



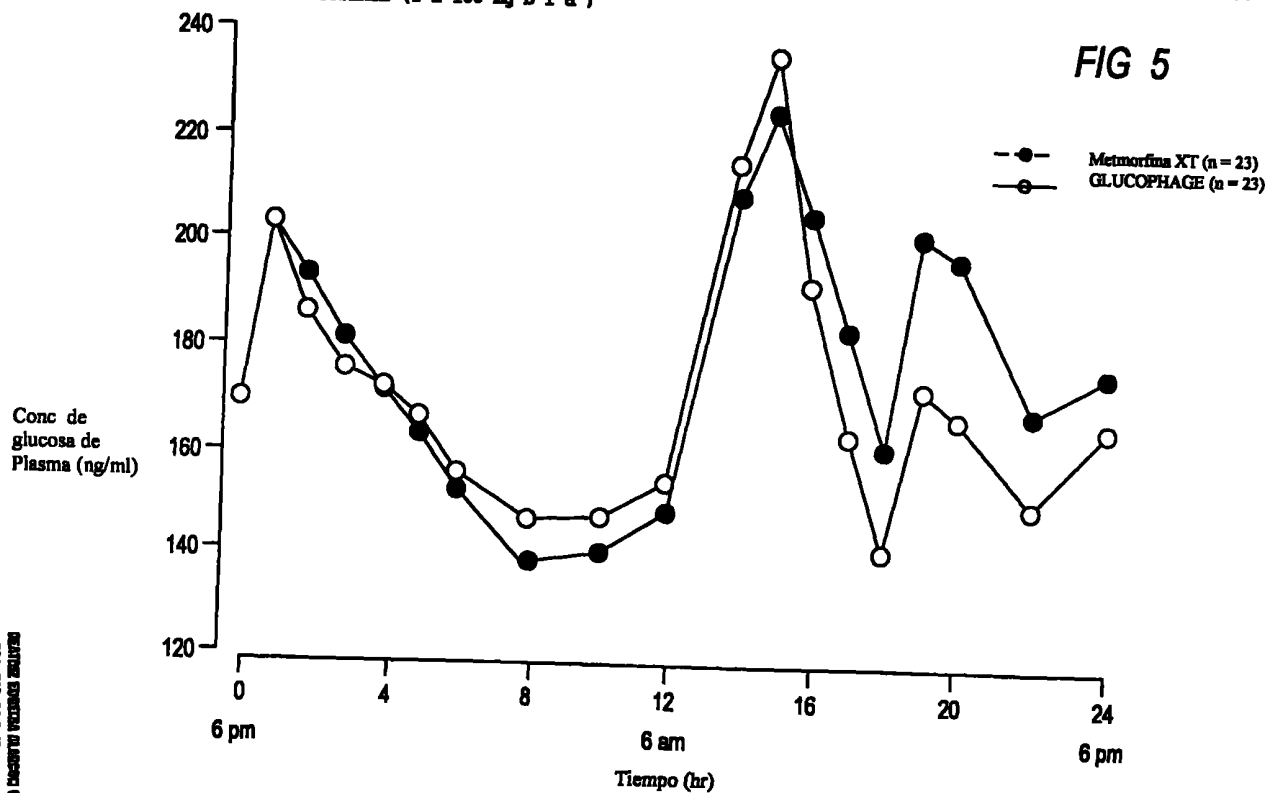
GRATIA LUCASIA ALABAMA UNIVERSITY
TRANSMISSION E. H. GENTILE OFFICE
CONSUMPTION 2010 BY 2021 15/10/2021

282

Perfiles de tiempo de concentración medio de glucosa de plasma después de 4 semanas de tratamiento con metmorfina XT (2 x 1000 q d con la comida) o GLUCOPHAGE (1 x 100 mg b i d)

5/8

FIG 5



REPORTE DE RESULTADOS DE LA INVESTIGACION
TRANSACCION E IN
CONTRATACION 2511 DE 2001 14/03 RESULTADO

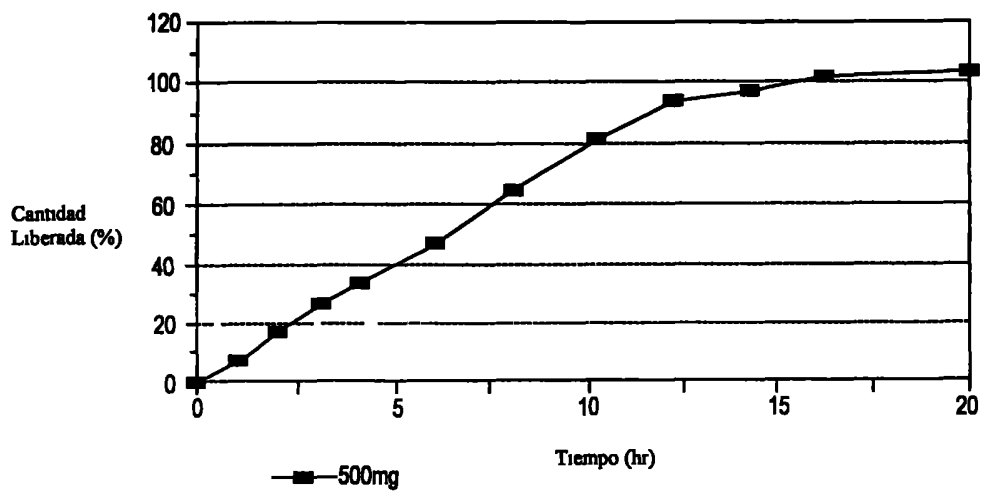
289



FIG 6

698

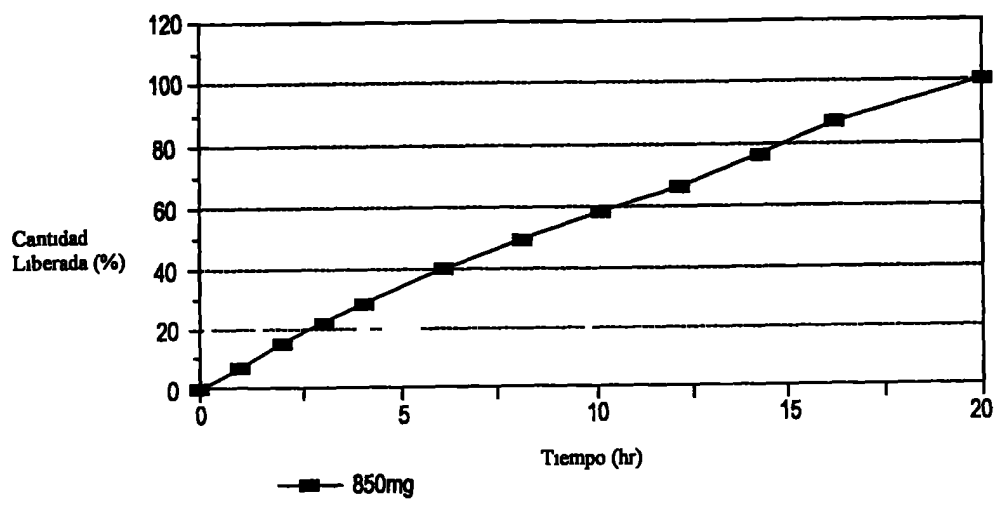
SECRETOR GENERAL DE LOS SECRETOS
TRABAJOS Y PROYECTOS DE
SECRETOS JUN 25 1973 DE 1973



Perfiles de disolución de metmorfina HCl

FIG 7

Paleta a 75 rpm, en pH 7,5



RE. 72 23322 VARIAN 600002
17 1 17 4 100 E 0751
RECEIVED 11/1/72

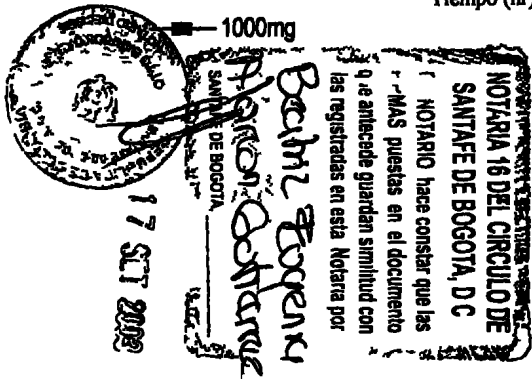
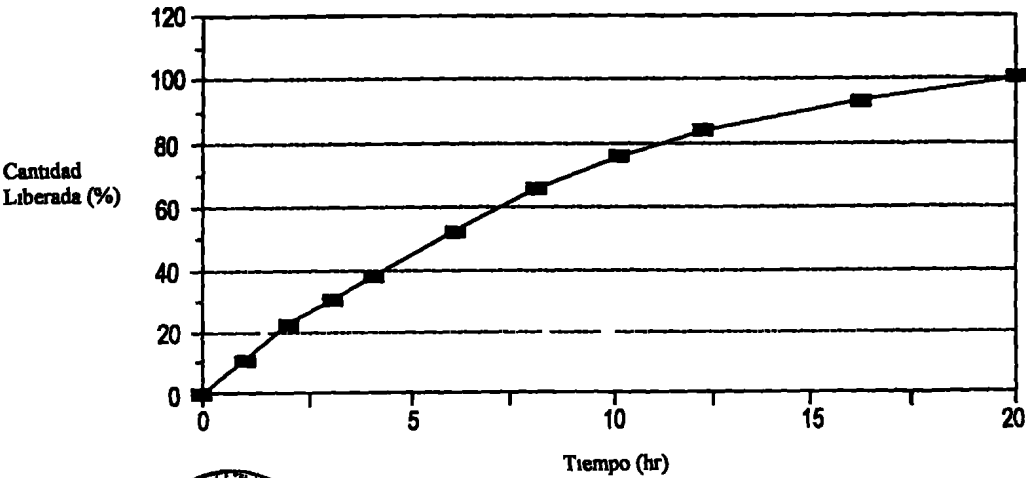
24

Perfiles de disolución de metmorfina HCl

8/8

Paleta a 75 rpm, en pH 7,5

FIG 8



20453

REPORTE DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

TRABAJOS DE INVESTIGACION Y DESARROLLO

REPORTE DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

REPORTE DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS