



No. 06-009524- -00003-0000

Fecha: 2007/07/30 16:18:25 Dep: 20.0 NUEVAS CREACIONES  
Tra: 11 PATENTE/II Eve: 378 FASE NACIONAL I  
Adj: 13 PETICION Folios: 4

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Ref.: Expediente N° 06-009.524

**Solicitud de Patente de Invención Titulada: "FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORALES DE LIBERACIÓN CONTROLADA QUE CONTIENEN UNA BASE DÉBIL CORRESPONDIENTE A 5-[4-(2-(N-METIL-N-(2-PIRIDIL)AMINO)ETOXI)BENCIL] TIAZOLIDIN-2,4-DIONA Y QUE SE LIBERA AL MENOS A DOS VELOCIDADES DIFERENTES".**

**Solicitante: SB PHARMCO PUERTO RICO INC.**

**SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN**  
**EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 577**

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado sustituto, tal como consta en la sustitución adjunta, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Adjunto recibo por el monto de \$404.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 36155 de 28 de diciembre 2006.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK  
C.C. 79.376.996 de Bogotá  
T.P. 135.799

Anexo: Sustitución  
Recibo por \$404.000 pesos

LMB/P2006/000008 070723 Sol exam

27/12

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Ref.: Expediente N° 06-009.524

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORALES DE LIBERACIÓN CONTROLADA QUE CONTIENEN UNA BASE DÉBIL CORRESPONDIENTE A 5-[4-(2-(N-METIL-N-(2-PIRIDIL)AMINO)ETOXI)BENCIL] TIAZOLIDIN-2,4-DIONA Y QUE SE LIBERA AL MENOS A DOS VELOCIDADES DIFERENTES".

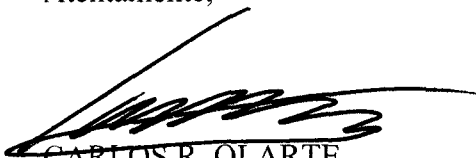
Solicitante: SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

**SUSTITUCIÓN DE PODER**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor J. IAN RAISBECK LLINAS, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 135.799 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE  
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295 del C. S. de la J.

PERSONAL Y  
FIRMA

En custodia y Comerao

Carlos Olaf

79782747

Pla dp 7429505

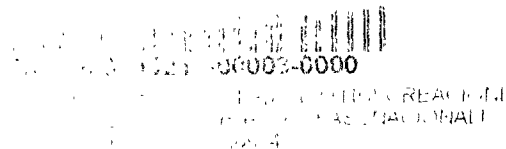


28 JUN. 2007

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA  
NOTARIA  
Notaria 27 Bogotá D.C.



9 114



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 58,318  
FECHA : JULIO 18 DE 2007

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE     | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-----------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISBECK | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 67532135 | 17/07/2007 | 5,688,000.00 |

## \*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD | 202,000.00     |
|                           | TOTAL :                                 | \$ 202,000.00  |

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-09524

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **577** DE

FECHA **29 DE JUNIO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **27 DE SEPTIEMBRE DE 2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI \_\_\_\_\_

NO       X



US006183778B1

D1  
H6  
116

(12) **United States Patent**  
**Conte et al.**

(10) **Patent No.:** **US 6,183,778 B1**  
(45) **Date of Patent:** **Feb. 6, 2001**

(54) **PHARMACEUTICAL TABLET CAPABLE OF  
LIBERATING ONE OR MORE DRUGS AT  
DIFFERENT RELEASE RATES**

(75) Inventors: **Ubaldo Conte**, Busto Arisizio; **Aldo  
LaManna**; **Lauretta Maggi**, both of  
Pavia, all of (IT)

(73) Assignee: **Jagotec AG**, Hergiswil (CH)

(\*) Notice: Under 35 U.S.C. 154(b), the term of this  
patent shall be extended for 0 days.

(21) Appl. No.: **09/009,672**

(22) Filed: **Jan. 20, 1998**

#### Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 08/406,873, filed as appli-  
cation No. PCT/EP93/02556 on Sep. 24, 1992, now Pat. No.  
5,738,874.

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> ..... **A61K 9/24**; **A61K 9/28**;  
A61K 9/36

(52) U.S. Cl. .... **424/472**; 424/468; 424/470;  
424/473; 424/474; 424/479; 514/777

(58) Field of Search ..... 424/472, 468,  
424/479, 481, 482, 473, 474, 470

(56) **References Cited**

#### U.S. PATENT DOCUMENTS

|           |         |                |         |
|-----------|---------|----------------|---------|
| 4,122,157 | 10/1978 | Huber          | 424/21  |
| 4,140,755 | 2/1979  | Sheth et al.   | 424/21  |
| 4,160,020 | 7/1979  | Ayer et al.    | 424/15  |
| 4,218,433 | 8/1980  | Kooichi et al. | 424/15  |
| 4,432,966 | 2/1984  | Zeitoun et al. | 424/21  |
| 4,483,846 | 11/1984 | Koide et al.   | 424/19  |
| 4,756,911 | 7/1988  | Drost et al.   | 424/468 |
| 4,839,177 | 6/1989  | Colombo et al. | 424/482 |

|             |         |                   |         |
|-------------|---------|-------------------|---------|
| 4,865,849   | 9/1989  | Conte et al.      | 424/466 |
| 4,898,733   | 2/1990  | DePrince et al.   | 424/425 |
| 5,188,840   | 2/1993  | Iida et al.       | 424/468 |
| 5,213,808 * | 5/1993  | Bar-Shalom et al. | 424/473 |
| 5,366,738   | 11/1994 | Rork et al.       | 424/473 |
| 5,422,123   | 6/1995  | Conte et al.      | 424/479 |
| 5,455,046   | 10/1995 | Baichwal          | 424/457 |
| 5,484,609   | 1/1996  | Ko                | 424/470 |
| 5,487,901   | 1/1996  | Conte et al.      | 424/472 |
| 5,738,874 * | 4/1998  | Conte et al.      | 424/472 |

#### FOREIGN PATENT DOCUMENTS

|         |        |      |
|---------|--------|------|
| 1300016 | 5/1992 | (CA) |
| 230654  | 8/1987 | (EP) |
| 888038  | 1/1962 | (GB) |
| 1022171 | 3/1966 | (GB) |
| 1346609 | 2/1974 | (GB) |
| 9104015 | 4/1991 | (WO) |

#### OTHER PUBLICATIONS

Multi-layered Hydrophillic Matrices as Constant  
Release Devices (Gemoatrix™ Systems), Conte, U., Maggi,  
P., & La Manna, A., Journal of Controlled Release, vol. 26,  
pp. 39-47, 1993.

\* cited by examiner

Primary Examiner—James M. Spear

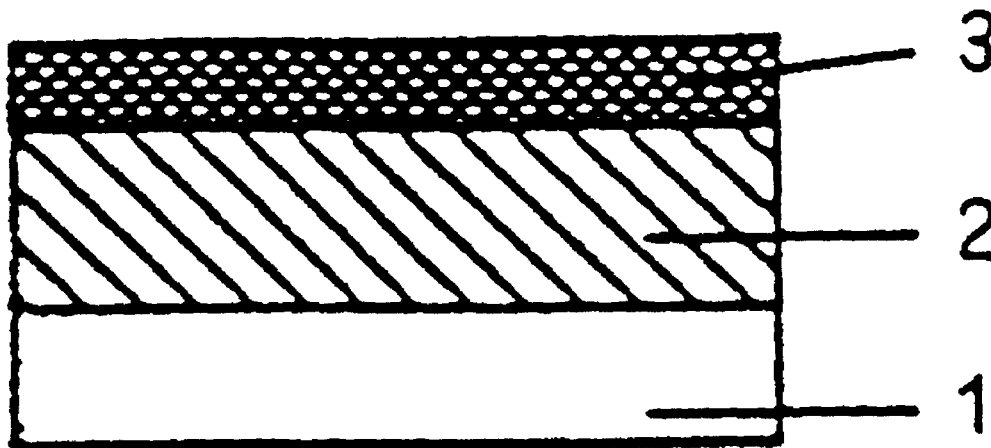
(74) Attorney, Agent, or Firm—Leydig, Voit & Mayer, Ltd.

(57)

#### ABSTRACT

Pharmaceutical tablet consisting of a first layer containing  
one or more drugs with immediate or controlled release  
formulation, a second layer containing one or more drugs,  
either equal to or different from the first layer, with slow  
release formulation, and a low-permeability barrier-type  
layer coating said second layer or, alternatively, placed  
between the first and second layer and, if necessary, con-  
taining a drug.

6 Claims, 1 Drawing Sheet



## 3

## SUMMARY

it has been found a new pharmaceutical tablet containing one or more drugs and liberating same at different release rates. This achievement solves the problems encountered so far. Said tablet allows the administration of:

a single drug, a portion thereof being released within a short time and the remaining portion being released over a longer period;

two drugs or drug combinations, which are released at different rates. The tablet as per the present invention consists of three layers, i.e.:

a first layer containing one or more drugs with immediate or controlled release formulation, composed of rapidly swelling and/or soluble and/or erodible polymeric substances by contact with aqueous fluids, and adjuvants;

a second layer containing one or more drugs, either equal to or different from those of the first layer, with slow release formulation, composed of swelling and/or gelable and/or erodible polymeric substances by contact with aqueous fluids, and adjuvants;

a low-permeability barrier-type layer coating said second layer, consisting of polymeric materials, adjuvants, plasticizing agents.

The tablet may be enteric coated.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The following detailed description sets forth the characteristics of and advantages offered by the claimed pharmaceutical tablets, which are capable of releasing one or more drugs at different rates. Said tablet consists of:

a first layer containing one or more drugs with immediate or controlled release formulation.

a second layer containing one or more drugs, either equal to or different from those of the first layer, with slow release formulation, and

a third layer, which is a low-permeability barrier coating said second layer. This layer serves the purpose of limiting the drug release surface of the adjacent layer. Preferred embodiments of the invention are shown in FIGS. 1 and 2.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1: 1 immediate or controlled release layer; 2 slow release layer; 3 barrier-type layer.

FIG. 2: 4 immediate or controlled release layer; 5 slow release layer; 6 barrier-type layer.

#### DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENT

An immediate or controlled release layer formulation consists of rapidly swelling and/or soluble and/or erodible polymeric substances by contact with aqueous fluids and convenient adjuvants. Said polymeric substances are selected from the group consisting of cross-linked polyvinylpyrrolidone, low- and medium-molecular-weight hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose, cross-linked sodium carboxymethylcellulose, carboxymethyl starch, potassium methacrylate-divinylbenzene copolymer, polyvinyl alcohols, starches, starch derivatives, microcrystalline cellulose and cellulose derivatives,  $\beta$ -cyclodextrin and dextrin derivatives. The amount of said polymeric substances in the layer is 1.0 to 90% by wt., preferably 20 to 70% by wt. Said

## 4

adjuvants are selected from the categories of substances currently used in the typical pharmaceutical practice, such as diluents, buffers, adsorbents, etc., and in particular starch, pregelated starch, calcium phosphate, mannitol, lactose, saccharose, glucose, sorbitol, microcrystalline cellulose, and binding agents, such as gelatin, polyvinylpyrrolidone, methylcellulose, starch solution, ethylcellulose, arabic gum, tragacanth gum.

Other excipients of typical pharmaceutical practice can be used as adjuvants, such as for example magnesium stearate, stearic acid, colloidal silica, glyceryl monostearate, hydrogenated castor oil, waxes, and mono-, bi-, and trisubstituted glycerides. A slow release layer formulation consists of rapidly swelling and/or gelable and/or erodible polymeric substances by contact with aqueous fluids and convenient adjuvants. Said polymeric substances are selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose having molecular weight from 1,000 to 4,000,000, hydroxypropyl cellulose having molecular weight from 2,000 to 2,000,000, carboxyvinyl polymers, polyvinyl alcohols, glucans, scleroglucans, mannans, xanthans, alginic acid and derivatives thereof, poly(methyl vinyl ethers/maleic anhydride) carboxymethylcellulose and derivatives thereof, ethylcellulose, methylcellulose, and cellulose derivatives. The amount of said polymeric substances, in respect of the layer total weight, is 5 to 90% by wt. and preferably 5 to 50% by wt.

Various types of all aforesaid polymers, characterized by different physico-chemical, solubility and gelling properties, are commercially available. In particular, various types of hydroxypropyl methylcellulose having different molecular weight (from 1,000 to 4,000,000) and different degree of substitution can be used. They show different characteristics because, depending on the degree of substitution of the polymeric chain, they are either prevalently erodible or prevalently gelable. Said adjuvants of the slow release layer are selected from the same group as reported for the immediate or controlled release layer. The barrier-type layer formulation consists of polymeric substances, adjuvants, and plasticizers. The polymeric substances of the barrier-type layer are selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose having molecular weight from 1,000 to 4,000,000, hydroxypropyl cellulose having molecular weight from 2,000 to 2,000,000, glucans, scleroglucans, mannans, xanthans, carboxymethylcellulose and derivatives thereof, ethylcellulose, methylcellulose. The amount of said polymeric substances, in respect of the layer total weight, is 5 to 90% by wt. and preferably 50 to 85% by wt.

Adjuvants are selected from the group consisting of glyceryl monostearate and semisynthetic triglyceride derivatives, semisynthetic glycerides, hydrogenated castor oil, glyceryl palmitostearate, glyceryl behenate, polyvinylpyrrolidone, gelatin, ethylcellulose, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, as well as other natural or synthetic substances well known to those skilled in the pharmaceutical art, i.e. magnesium stearate, stearic acid, sodium stearate, talc, sodium benzoate, boric acid, polyoxyethylene glycols, and colloidal silica.

As will be illustrated in more detail in the examples reported hereinafter, also diluents, lubricants, buffers, anti-block and gliding agents, and other substances capable of bringing about the desired characteristics in said layer may be used, as described in the following examples. Plasticizing agents are selected from this group consisting of hydrogenated castor oil, fatty acids, substituted triglycerides and glycerides, polyoxyethylene glycols and derivatives thereof having a different molecular weight generally ranging from

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 03/007919 A1**

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: **A61K 9/36**
- (21) International Application Number: PCT/GB02/03286
- (22) International Filing Date: 18 July 2002 (18.07.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
0117618.9 19 July 2001 (19.07.2001) GB
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): **PHOQUS LIMITED** [GB/GB]; 10 Kings Hill Avenue, Kings Hill, West Malling, Kent ME19 4PQ (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): **LANGRIDGE, John, Richard** [GB/GB]; Yale Cottage, The Pant, Llan-degla, Denbighshire LL11 3AE (GB). **COLLINS, Janine, Clare** [GB/GB]; 28 Pennycress Road, Saxon View, Minster, Kent, ME12 3AN (GB). **TIAN, Wei** [GB/GB]; Grey Gables, 53 School Lane, Little Melton, Norfolk NR9 3AE (GB).
- (74) Agent: **BOWMAN, Paul, Alan**; Lloyd Wise, Tregear & Co., Commonwealth House, 1-19 New Oxford Street, London WC1A 1LW (GB).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

— with international search report

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

WO 03/007919 A1

(54) Title: CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEMS PROVIDING VARIABLE RELEASE RATES

(57) Abstract: A controlled release dosage form with variable release rates comprising: 1) a bilayer or multilayer tablet core in which at least one of the layers contains one or more pharmaceutically active ingredients and at least one of the layers contains one or more rate controlling polymers; 2) a substantially insoluble casing extended over the tablet core covering the majority of tablet surface but leaving a portion of one layer of the table core exposed (exposed layer), the casing resulting from electrostatic deposition of a powder comprising fusible particles onto the tablet core and fusing the particles to form a thin film.

119  
119

WO 921445 discloses that electrostatic deposition may be used to apply a coating of controlled thickness and may be employed for a medicinal product containing a drug that is to be instantaneously released when administered or that is to be the subject of controlled or modulated release, such control of modulation being achieved from the nature of the coating and/or from the nature of core. Where the desired form of release is to be achieved by characteristics of the coating, it may be preferred to leave one portion of the product uncoated or coated with different material. In the case of a tablet having faces at opposite ends connected by a cylinder side wall, the portion that is uncoated or coated with different material may be one of the faces of the tablet, a small portion of one of the faces or a side wall of the tablets. However, there is no disclosure as to whether or how variable release rates profile can be achieved.

15

In accordance with the present invention there is provided controlled release dosage form with variable release rates comprising:

1) a bilayer or multilayer tablet core in which at least one of the layers contains one or more pharmaceutically active ingredients and one or more of the layers contains one or more rate controlling polymers

20

2) a substantially insoluble casing extended over the tablet core covering the majority of tablet surface but leaving a portion of one layer of the tablet core exposed, the casing resulting from electrostatic deposition of a

120  
120

CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEMS PROVIDING VARIABLE  
RELEASE RATES

- 5 The present invention relates to a drug delivery system that releases one or more active materials at controlled and variable rates into a biological fluid, in particular, the fluid of the gastrointestinal tract.

Tablets are often the preferred means of administering medicine to a patient.

- 10 A conventional immediate release tablet releases the drug active in the body, rapidly reaching a maximum concentration then decaying expeditiously until the next administration. This method often leads to the peaks and troughs of drug concentration in the blood and requires frequent administration of tablets. Consequently, this could lead to either exacerbated harmful side
- 15 effects at high concentrations or diminished therapeutic effects at low concentrations. These effects can become acute with actives of relatively short biological half life. Another disadvantage of immediate release dosage form is that a frequent dosing regime is required, thereby causing problems of patient compliance. To counter these, controlled release dosage forms that
- 20 release actives at a constant rate over a defined period of time (zero order release) have been frequently employed. A range of matrix forming natural and synthetic polymers is employed to prolong drug release, for example, xanthan gum, galactomannan polymers, alginate, cellulose derivatives (methycellulose, hydroxypropylcellulose and hydroxy propyl methyl cellulose
- 25 etc.), acrylic and methacrylic co-polymers and combinations thereof. The diverse range of polymers enables formulators to obtain the desired release

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau



D-12  
121

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| (51) International Patent Classification <sup>7</sup> :<br><b>A61K 31/353, 31/4439, 9/32, 9/52</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  | <b>A1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | (11) International Publication Number: <b>WO 00/28990</b>   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | (43) International Publication Date: 25 May 2000 (25.05.00) |
| (21) International Application Number: PCT/EP99/09031                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  | SmithKline Beecham Pharmaceuticals, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). SKINNER, Janet, Louise [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                             |
| (22) International Filing Date: 12 November 1999 (12.11.99)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                             |
| (30) Priority Data:<br>9824870.1 12 November 1998 (12.11.98) GB<br>9912189.9 25 May 1999 (25.05.99) GB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                             |
| (71) Applicants (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB). SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                             |
| (72) Inventors; and<br>(75) Inventors/Applicants (for US only): GLINECKE, Robert [US/US]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). MILOSOVICH, Susan, Marie [US/US]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426-0989 (US). MULDOON, William [US/US]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). RE, Vincenzo [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). SAUER, Joseph [US/US]; |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  | (74) Agent: RUTTER, Keith; SmithKline Beecham Corporate Intellectual Property, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  | (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). |                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  | Published<br>With international search report.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                             |
| (54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR MODIFIED RELEASE INSULIN SENSITISER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                             |
| (57) Abstract<br><br>A pharmaceutical composition which composition comprises an insulin sensitiser and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the composition is arranged to provide a modified release of the insulin sensitiser and the use of such composition in medicine.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                             |

11. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the sustained release is provided by a sustained release matrix selected from disintegrating, non-disintegrating and eroding matrices.
- 5 12. A composition according to claim 11, wherein the disintegrating matrix tablet formulation is provided by incorporating methacrylates, methylcellulose and Methocel K4M into the matrix.
- 10 13. A composition according to claim 11, wherein the non disintegrating matrix tablet formulation is provided by incorporating Eudragit RS, methacrylates, cellulose acetates, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, Carbopol 971P or HPMCP-HP-55S into the matrix.
- 15 14. A composition according to any one of claims 1 to 13, wherein the insulin sensitiser is Compound (I) or a derivative thereof.
- 15 15. A composition according to any one of claims 1 to 13, wherein the insulin sensitiser is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (pioglitazone) or  
20 (+) -5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (troglitazone);  
or a derivative thereof.
- 25 16. A process for preparing a pharmaceutical composition, which composition comprises an insulin sensitiser and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, which process comprises formulating the insulin sensitiser and the pharmaceutically acceptable carrier so as to enable a modified release of the insulin sensitiser.
- 30 17. A process for preparing a modified release pharmaceutical composition, which composition comprises an insulin sensitiser and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, which process comprises formulating the insulin sensitiser and the pharmaceutically acceptable carrier, wherein the carrier is arranged so as to enable a modified release of the insulin sensitiser.

~~123~~  
123

Abogado  
**J.IAN RAISBECK LLINAS**

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicación | 06009524 |
|        | Trámite    | 011      |
|        | Evento     | 379      |
|        | Actuación  | 430      |
|        | Oficio     |          |
|        | Folios     | 012      |

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/008843

Fecha de Presentación Internal.      Febrero 17 de 2005.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

## 1. Documentos estudiados

- |      |                          |                                                                     |                             |
|------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1.1. | <u>Descripción:</u>      | Folios: 37 a 71                                                     | como se radicó inicialmente |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 72 a 76                                                     | como se radicó inicialmente |
| 1.3. | <u>Prioridad:</u>        | Julio 7 de 2003, US, 60/485.322<br>Agosto 7 de 2003, US, 60/493.388 |                             |

## 2. Objeto de la invención

**Título de la invención: Formas de dosificación orales de liberación controlada que contienen una base débil correspondiente a 5-[4-(2-(N-Metil-N-(2-piridil)amino)etoxi)bencil] Tiazolidin-2,4-diona y que se libera al menos a dos velocidades diferentes.**

**Problema Técnico Planteado:** Es la necesidad de una forma de dosificación oral para administrar una vez diaria.

124/24

Solución: Proporciona una forma de dosificación oral que compre dos composiciones que corresponden el fármaco, para ser liberado a diferentes velocidades tras su administración, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

IPC: A61K9/00, A61K9/22, A61K9/24.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1, que se refiere a una forma de dosificación oral que comprende dos composiciones, se caracteriza a demás por un resultado a alcanzar (liberación a diferentes velocidades).

Las reivindicaciones 2-5, que dependen de la 1, se caracterizan por un resultado a alcanzar (liberación a diferentes velocidades).

La reivindicación 9-13, están caracterizadas por un resultado a alcanzar.

La reivindicación 19, que se refiere a un procedimiento de fabricación, no esta caracterizada por etapas, condiciones de proceso, ni materias primas, ni reactivos sino por un resultado a alcanzar (velocidades de liberación).

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal d))

La reivindicación 21 se refiere a método de tratamiento.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Julio 7 de 2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

| Nº | Documento  | Título                                                                                   | Fecha de publicación* |
|----|------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1 | US6183778  | Pharmaceutical tablet capable of liberating one or more drugs at different release rates | Febrero 06 de 2001    |
| D2 | WO03007919 | Controlled drug delivery systems providing variable release rates                        | Enero 30 de 2003      |
| D3 | WO0028990  | Pharmaceutical composition for modified release insulin sensitiser                       | Mayo 25 de 2000       |

D1 (folios 116-117); D2 (folios 118-120); D3 (folios 121-122)

## 6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

125  
125

### 6.1 Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1, se refiere a una forma de dosificación oral, que comprende una primera composición y una segunda composición que comprenden: el fármaco y un vehículo; para entregar fármacos de forma inmediata y controlada.

Respecto al estado de la Técnica:

D1, divulga: Una forma farmacéutica, tableta, que esta formada por tres capas (folio 117, columna 3, líneas 11-25):

La primera capa que contiene una o más principios activos y coadyuvantes, que pueden ser entregados por liberación inmediata o controlada.

Una segunda capa que contiene uno ó más principios activos y coadyuvantes, que se entregan por liberación modificada (lenta).

Una tercera capa ó cubierta entérica.

Por lo tanto las reivindicaciones 1-7, 9-13, no son nuevas.

La reivindicación 8, dependiente de la 1, comprende una ó más aberturas en la tercera capa, exponiendo a la primera y segunda capas, al entorno.

D2, Una forma farmacéutica, tableta, que esta formada por una ó varias capas que en la superficie (tercera capa) de la tableta hay porciones sin cubierta, exponiendo las capas anteriores (primera y segunda) a los fluidos (por ejemplo gastrointestinal) (folios 118, abstract; folio 119, líneas 6-8; folio 120, línea 7).

Por lo anterior, la reivindicación 8, no es nueva a la luz del D2.

La reivindicación 19, se refiere a un proceso de obtención de la forma de dosificación oral de la reivindicación 1, el cual comprende: formular el fármaco.

D3 divulga, un proceso de obtención de una composición farmacéutica para entrega modificada el cual se comprende formular el fármaco (folio 122, reivindicaciones 16 y 17).

Por lo tanto la reivindicación 19, no es nueva.

### 6.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 14, se refiere a una forma de dosificación oral, que comprende un núcleo erosionable, un revestimiento con aberturas; en donde el núcleo comprende una primera composición y una segunda composición que comprenden: el fármaco y un vehículo; para entregar fármacos de forma inmediata y controlada.

D1, divulga: Una forma farmacéutica, tableta, que esta formada por tres capas (folio 117, columna 3, líneas 11-25):

La primera capa que contiene una o más principios activos y coadyuvantes, que pueden ser entregados por liberación inmediata o controlada.

Una segunda capa que contiene uno ó más principios activos coadyuvantes, que se entregan por liberación modificada (lenta).

126  
y 126/56

Una tercera capa ó cubierta entérica.

La diferencia entre la materia reclamada y D1, es que la forma de dosificación oral de la solicitud presenta un revestimiento con aberturas y un núcleo erosionable.

Efecto técnico: No existe evidencia de un efecto logrado, cuando la forma de dosificación oral tiene el revestimiento con aberturas y un núcleo erosionable.

D2, divulga Una forma farmacéutica, tableta, que esta formada por una ó varias capas que en la superficie (tercera capa) de la tableta hay porciones sin cubierta, exponiendo las capas anteriores (primera y segunda) a los fluidos (por ejemplo gastrointestinal) (folios 118, abstract; folio 119, líneas 6-8; folio 120, línea 7).

El problema técnico objetivo en esta solicitud que es: obtener una composición, forma de dosificación oral, alternativa, para entregar fármacos a diferentes velocidades de liberación.

Por esta razón se considera que para una persona versada en la materia es evidente combinar la solución propuesta por **D2**, con la forma farmacéutica, tableta, de D1; para obtener la forma de dosificación oral, que comprende un núcleo erosionable y un revestimiento con aberturas; de esta solicitud.

La reivindicación 20, reclama un proceso de fabricación según la reivindicación 14, que comprende formular el fármaco de la forma de dosificación oral que comprende: un núcleo erosionable y un revestimiento erosionable con aberturas.

D3 divulga, un proceso de obtención de una composición farmacéutica para entrega modificada, de una composición con una matriz erosionable, el cual se comprende formular el fármaco (folio 122, reivindicaciones 11, 16 y 17)

La diferencia entre la materia reclamada y D3, es que la forma de dosificación oral de la solicitud presenta un revestimiento con aberturas.

Efecto técnico: No existe evidencia de un efecto logrado, cuando la forma de dosificación oral tiene el revestimiento con aberturas.

D2, Una forma farmacéutica, tableta, que esta formada por una ó varias capas que en la superficie (tercera capa) de la tableta hay porciones sin cubierta, exponiendo las capas anteriores (primera y segunda) a los fluidos (por ejemplo gastrointestinal) (folios 118, abstract; folio 119, líneas 6-8; folio 120, línea 7).

El problema técnico objetivo en esta solicitud que es: como obtener una composición, forma de dosificación oral, para entregar fármacos a diferentes velocidades de liberación.

Por esta razón se considera que para una persona versada en la materia es evidente combinar la solución propuesta por D2, con la forma farmacéutica, tableta, de D3; para lograr el proceso de obtención de la forma de dosificación de la reivindicación 14.

Como resultado del análisis anterior, se concluye que las reivindicaciones de 14-17 y 20, **no tienen Nivel Inventivo**.

127 129

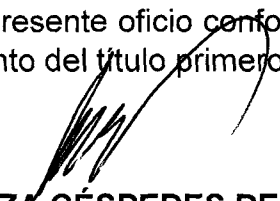
**7. Conclusión:**

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| N° | Documento N° | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta       |
|----|--------------|----------------------------|----------------------------|
| D1 | US6183778    | 1-7,9-13<br>14-18          | Novedad<br>Nivel Inventivo |
| D2 | WO03007919   | 8<br>14-18, 20             | Novedad<br>Nivel Inventivo |
| D3 | WO0028990    | 19<br>20                   | Novedad<br>Nivel Inventivo |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha  
\_\_\_\_\_ 26 JUN. 2009

|                          |                                        |
|--------------------------|----------------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO No.1743 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código No.202078 |
|--------------------------|----------------------------------------|