



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATE NTE DE INVENCIÓN



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-9524

TITULO: FORMAS DE DOSIFICACION ORALES DE
LIBERACION CONTROLADA QUE CONTIENE UNA
BASE DEBIL CORRESPONDIENTE A 5-[4-(2(N-
METIL-N-(2-PIRIDIL) AMINO) ETOXI) BENZIL]
THIAZOLIDIN-2,4-DIONA Y QUE SE LIBERA
AL MENOS A DOS VELOCIDADES DIFERENTES

SOLICITANTE: SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 9/00, 9/22, 9/24.

DIRECCION: The prentice may Corp. System of P.R. Inc. c/o FRG Corporate
Services Inc. BBV Tower, 8th Floor 254 Munoz Rivera, Avenue San Juan,
Puerto Rico 00918

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Febrero 1 de 2006

06/08

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 0608/524 06080804
Fecha (AR): 2006-02-01 17:06:08
Trámite: 011 PCT-PATENT 378 FASE NAI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2928 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 05

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

07/03/2006

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

Dirección: The Prentice Hall Corp. System of P.R.
Inc. c/o FGR Corporate Services Inc. BBV Tower, 8th
Floor 254 Munoz Rivera, Avenue San Juan, Puerto
Rico 00918

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: _____

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008843 Fecha Agosto 6, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/013935 Fecha Febrero 17, 2005

6

Título (54) COMPOSICION DE LA LIBERACION DE UNA BASE DEBIL POR UN PERIODO
DE TIEMPO EXTENDIDO. Ver folio # 88

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/00, 9/22, 9/24.

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Agosto, 2003

Julio 7, 2003

(31) Número de Solicitud

0308208.8 Ver Folio
60/485.322 # 89

9

Comprobante de pago No. 06-7,861

Fecha Enero 31, 2006

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☒

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

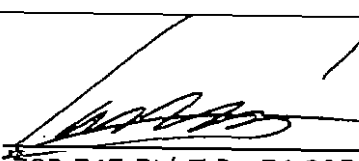
☒

Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2004/008843

JOHN FRANCIS HOKE
GlaxoSmithKline
Five Moore Drive
Research Triangle Park
North Carolina 27709
United States of America
Nacionalidad: Americana

LUIGI MARTINI
GlaxoSmithKline
New Frontiers Science Park South
Third Avenue
Harlow
Essex
CM19 5AW, GB
Nacionalidad: Britanica

VINCENZO RE
GlaxoSmithKline
New Frontiers Science Park South
Third Avenue
Harlow
Essex
CM19 5AW, GB
Nacionalidad: Britanica

MARK EDWARD SALE
GlaxoSmithKline
Five Moore Drive
Research Triangle Park
North Carolina 27709
United States of America
Nacionalidad: Americana

7
9

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 86097324 00000000 Folios: 85
Fecha (APO): 2006-02-01 17:06:00
Tramite : 011 PCI-MILUNT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 7,861
FECHA : ENERO 31 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832368	31/01/2006	3,201,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

Certificado de Notario De Pinna en español sobre funciones de Peter John Giddings, apoderado de SB Pharmco Puerto Rico Inc., quien firma el poder. Firmado el 20 noviembre 2003 por el Notario Público de Londres, Inglaterra: James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 21 noviembre 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G293253
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de L.D. Wait- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

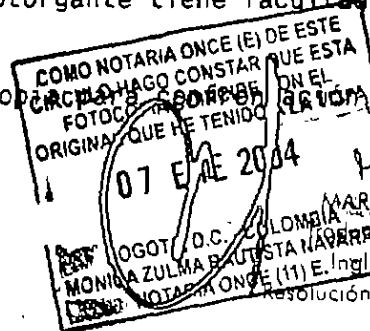
PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español firmado por Peter John Giddings, apoderado de SB Pharmco Puerto Rico Inc., el 19 noviembre 2003, en Brentford, Middlesex, Gran Bretaña

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, El notario certifica las funciones de Peter John Giddings, apoderado de SB Pharmco Puerto Rico Inc., con sede principal ubicada en Hato Rey, Puerto Rico, y que el otorgante tiene facultad para suscribir el poder.

Es traducción fiel del inglés, con copia certificada, en Bogotá, 19-12-03.



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

C E R T I F I C O:

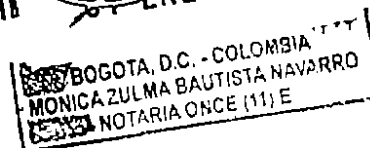
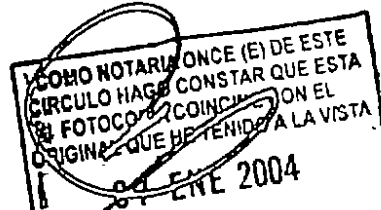
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad denominada "**SB PHARMCO PUERTO RICO INC**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Pensilvania, e inscrita bajo el número **66-0489427**, con domicilio social en 105 Ponce de Leon Avenue, Hato Rey, Puerto Rico 00917, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista;

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

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veinte de noviembre del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



SCRIVENER
NOTARIES

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le 21 November 2003

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

Number/sous No

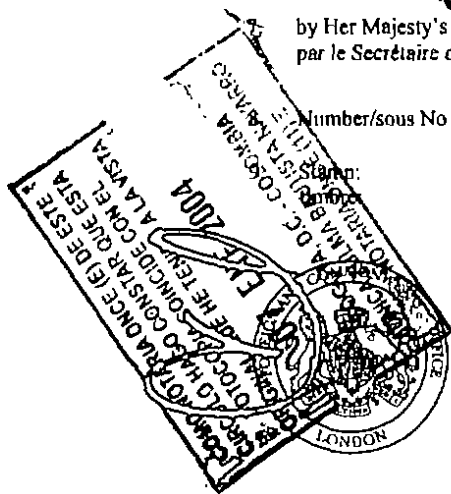
G293253

10. Signature **L. D. Walt**



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

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

PI4826

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

CSC, The United States Corporation Company, 105 Ponce de Leon Avenue, One Comptroller Plaza, Hato Rey, Puerto Rico 00917, USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models, Industrial Designs and Obtainer's Certificates in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Date/Fecha: 19 November 2003

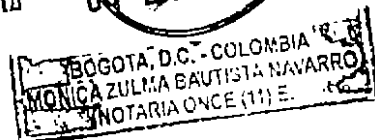
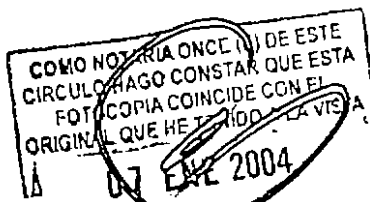
City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, GB

El suscrito,

SB Pharmco Puerto Rico Inc

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad, Diseños Industriales y Certificados de Obtentor** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as attorney of SB Pharmco Puerto Rico Inc.

3. That SB Pharmco Puerto Rico Inc. having its principal place of business located in Hato Rey, Puerto Rico

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

LISTED EACH DOCUMENT SEPARATELY PROVIDING DATE OF EXECUTION AND ITS ORIGIN OR SOURCE (e.g. Minutes of 02 July 2003 Board Meeting, Amended Bylaws 01 February 1996)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter John GIDDINGS

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

4. Que

con sede principal ubicada en

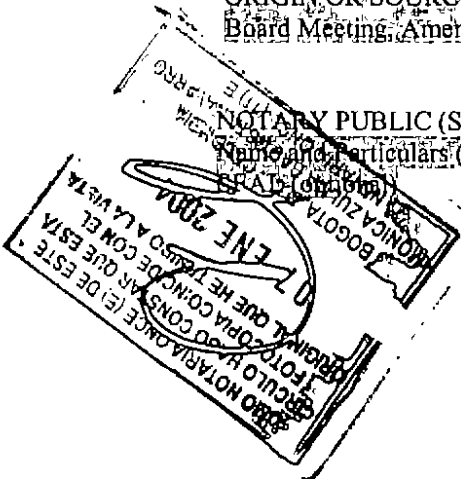
está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
3, rue de la Harpe, 1205 Yverdon, Switzerland
Tel. (41) 26 30 69 11, Fax (41) 26 30 69 00
E-mail: wipo@wipo.int, Internet: www.wipo.int

(43) International Publication Date
17 February 2005 (17.02.2005)

PCT

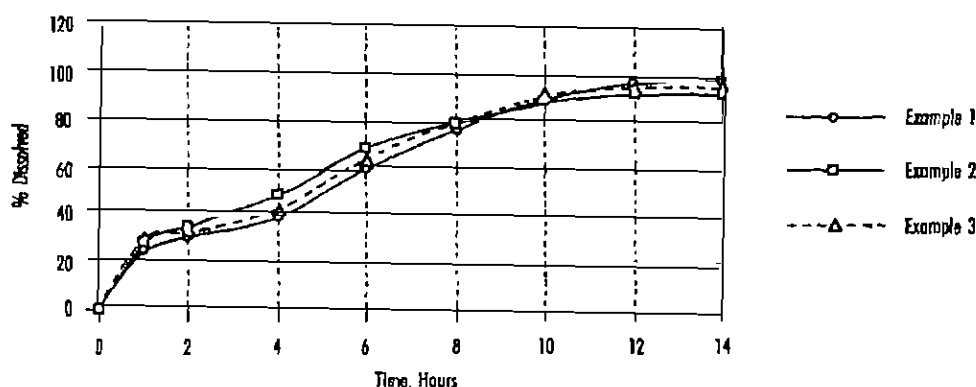
(10) International Publication Number
WO 2005/013935 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00 (74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).
- (21) International Application Number: PC1/EP2004/008843
- (22) International Filing Date: 6 August 2004 (06.08.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/493,388 7 August 2003 (07.08.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): SB PHARMCO PUERTO RICO INC. [US/US]; The Prentice Hall Corp. System of P.R. Inc., c/o I-GR Corporate Services Inc., BBV Tower, 8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue (PR).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL COMPOSITION

Dissolution profiles for examples 1, 2 and 3



(57) Abstract: An oral dosage form comprising a first composition and a second composition, each composition comprising a pharmaceutically acceptable weak base, especially Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, (the drug) and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the first and second compositions are arranged to release drug at differing release rates on administration such that the rate of release of the drug from the dosage form is substantially independent of pH; a process for preparing such a dosage form and the use of such a dosage form in medicine.

WO 2005/013935 A2

1. The following information is for informational purposes only and is not intended to be used for any other purpose.

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.

9
10Novel Composition

5 The present invention relates to an oral dosage form comprising a pharmaceutically acceptable weak base, especially 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2 pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (hereinafter 'Compound A') or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, to a process for preparing
10 such a dosage form and to the use of such a dosage form in medicine.

 The use of a coating to control the rate of release of an active agent has received considerable attention and many different devices have been developed for such a purpose. For example, International Patent Application, Publication Number WO 01/05430 describes a drug delivery device that enables the delivery
15 of drug substances which exhibit pH dependent solubility, in particular compounds that are more soluble at low pH levels (less than pH 2) than at near neutral levels (greater than about pH 5). Such delivery devices are characterised by the presence of a coating that is impermeable and insoluble in the fluid of the environment of use.

20 International patent application, Publication Number WO 95/30422 describes a series of controlled-release dosage forms of azithromycin. In particular, there is described a series of dosage forms that reduce the exposure of the upper GI tract (e.g. the stomach) to high concentrations of azithromycin, by the use of a pH dependent coating. Such dosage forms do not feature openings
25 through which release of the drug substance may occur.

 US Patent Number 6,099,859 describes a controlled release tablet for the delivery of an antihyperglycaemic drug, which comprises an osmotically active drug-containing core and a semipermeable membrane, wherein the semipermeable membrane is permeable to the passage of water and biological
30 fluids and is impermeable to the passage of the drug substance. The semipermeable membrane contains at least one passageway for the release of the antihyperglycaemic drug.

 US Patent Number 5,543,155 describes a diffusion-osmotic controlled drug release pharmaceutical composition comprising a one- or two-layer tablet core

containing hydroxypropyl methylcellulose, said core having a film-coat comprising an ammonium methacrylate copolymer.

Additional devices that utilise a coating to control the rate of release of an active agent are discussed in US Patent Number 5,004,614. This patent
5 describes a tablet core provided with an outer coating that is substantially impermeable to environmental fluid. The said outer coating may be prepared from materials that are either insoluble or soluble in the environmental fluids. Where a soluble material is used, the coating is of sufficient thickness that the core is not exposed to environmental fluid before the desired duration of the controlled
10 release of the active agent has passed. Through this impermeable outer coating, one or more opening(s) has been created, so as to provide environmental fluids with an access route to the core. Therefore, upon ingestion of the coated tablet, gastro-intestinal fluid can enter the opening(s) and contact or penetrate the core, to release the active agent. The result is that the active agent is released in a
15 controlled manner out of the opening(s) only. The preferred geometry is such that there is a circular hole on the top and bottom face of the coated tablet. The opening(s) in question have an area from about 10 to 60 percent of the face area of the coated tablet. The rate of drug release is found to be directly related to the diameter of the opening(s) and to the solubility of the matrix core and active agent,
20 allowing the possibility for a variety of drug release profiles be it zero or first order release.

The substantially impermeable coatings of US 5,004,614 are not suitable for the controlled release of all active agents, especially pharmaceutically active weak bases or pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof. Such
25 active agents exhibit a marked pH dependent solubility, *i.e.* they are more soluble at around pH 2, associated with regions found in the stomach, compared to their solubility in the generally neutral conditions of the small intestine, around pH 7.

International Patent Application, Publication Number WO 03/068195 discloses an oral dosage form comprising an erodable core which contains a
30 pharmaceutically active weak base or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, such as Compound A, the core having a coating with one or more openings leading to the core, and the coating being erodable under predetermined pH conditions. This provides a beneficial means for administration of a

4
12

pharmaceutically active weak base or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, such as Compound A, where it is desirable that release of the active compound takes place in more than one pH environment, based on the finding that it is also beneficial for the coating to be erodable or soluble in a pH dependent manner.

European Patent Application, Publication Number 0 306 228 A1 relates to certain thiazolidinedione derivatives disclosed as having antihyperglycaemic and hypolipidaemic activity. One particular thiazolidinedione disclosed in EP 0 306 228 A1 is Compound A. International Patent Application, Publication Number WO 94/05659 discloses certain salts of Compound A including the maleate salt at Example 1 thereof. Compound A or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, may be prepared using known methods, for example those disclosed in EP 0 306 228 and WO 94/05659. The disclosures of EP 0 306 228 and WO 94/05659 are incorporated herein by reference.

Compound A and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof have useful pharmaceutical properties. In particular, Compound A or a salt or solvate thereof is indicated to be useful for the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof; Alzheimer's Disease, psoriasis, asthma, atherosclerosis, metabolic syndrome, impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose.

International Patent Application, Publication Number WO 00/28990 describes various modified release pharmaceutical compositions comprising insulin sensitisers, including Compound A and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

International Patent Application, Publication Number WO 00/28990 describes a method of treating Type 2 diabetes mellitus and conditions associated with diabetes mellitus, using certain pharmaceutical compositions, including modified release compositions, which provide a Threshold Plasma Concentration of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Compound A is a pharmaceutically acceptable weak base.

Compound A and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, in particular the maleate salt, have been found to exhibit marked pH dependent

12
13

solubility, i.e. they are more soluble in the acidic conditions of the stomach (around pH 2) than in the near neutral conditions of the lower intestine (around pH 7).

It is an object of the present invention to provide an oral dosage form comprising a pharmaceutically acceptable weak base, especially Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which provides a maximised beneficial effect on glycaemic control for an extended period of time. Such a dosage form is considered to be suitable for once daily administration. Such a dosage form is also indicated for administration in both fasted and fed states, with substantially no clinically relevant food effect.

Accordingly, the present invention provides an oral dosage form comprising a first composition and a second composition, each composition comprising a pharmaceutically acceptable weak base, especially Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, ('the drug') and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the first and second compositions are arranged to release drug at differing release rates on administration such that the rate of release of the drug from the dosage form is substantially independent of pH.

Suitably, the release rate of the drug from the first composition is substantially greater than from the second composition. It is envisaged that, the first composition is an immediate release composition. It is also envisaged that, the second composition is a modified release composition.

Suitably, the rate of release of the first and/or second composition(s) from the dosage form is a modified release. Preferably, said modified release is effected by a third composition, which third composition typically comprises substantially no drug substance. Said third composition is suitably an enteric composition, preferably a coating enteric layer, most preferably a non-permeable enteric coating layer, covering substantially all of the outer surface of the dosage form. In a preferred form said third composition comprises one or more openings extending substantially completely through the third composition, thereby exposing at least one surface of the first and/or second composition(s) to the environment of use.

In one aspect, the first composition is arranged so that in use it releases substantially all of the pharmaceutically acceptable weak base, such as

Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the stomach.

In a further aspect, the second composition is arranged so that in use it releases substantially all of the pharmaceutically acceptable weak base, such as
5 Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the small intestine.

Suitably, the dosage form is a tablet form.

During human trials of an embodiment of the oral dosage form of the invention we have found that, release of the drug is such that the mean maximum
10 plasma level concentration (" C_{max} ") value of the drug is maintained substantially independent of food during use, i.e. the observed C_{max} value is substantially similar in both fasted and fed states during use. Accordingly, in one aspect the oral dosage form is arranged to release the pharmaceutically acceptable weak base, for example Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate
15 thereof, such that the mean maximum plasma level concentration (" C_{max} ") value of the drug is maintained substantially independent of food during use, i.e. the observed C_{max} value is substantially similar in both fasted and fed states during use.

In addition it has also been found that the oral dosage form releases the
20 drug such that the mean area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval at steady state ("AUC") observed on administration is maintained substantially independent of food during use, i.e. the observed AUC is substantially similar in both fasted and fed states during use. Accordingly in one aspect the oral dosage form is arranged to release the pharmaceutically
25 acceptable weak base, for example Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, such that the mean area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval at steady state ("AUC") is maintained substantially independent of food during use, i.e. the observed AUC is substantially similar in both fasted and fed states during use.

Thus, in a preferred aspect in operation the oral dosage form releases the
30 pharmaceutically acceptable weak base, for example Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, so that both the C_{max} value and AUC observed on administration are maintained substantially independent of

13
19

food during use, i.e. the observed C_{max} value and AUC are substantially similar in both fasted and fed states during use.

As is indicated herein, Compound A is a pharmaceutically acceptable weak base. It is anticipated that the dosage form of the present invention may be used to administer other pharmaceutically acceptable weak bases having similar physicochemical properties to Compound A, such as other weak bases.

As used herein the term "weak base" shall mean any base the conjugate acid of which has a pK_a of less than 11.5; in accordance with *The Pharmaceutical Handbook*, 19th Edition, 1980, page 232. The term "pharmaceutically acceptable weak base" shall be interpreted accordingly. Suitable pharmaceutically acceptable weak bases or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof for use in the present invention include those compounds that exhibit a marked pH dependent solubility. Preferred pharmaceutically acceptable weak bases or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof for use in the present invention are more soluble in the pH range from 1 to 3 than in the pH range from 4.5 to 8, i.e. they are more soluble in the acidic conditions found in the mammalian stomach than in the near neutral conditions of the mammalian intestines.

In a preferred embodiment the present invention provides an oral dosage form comprising,

(i) an erodable core, which core comprises a pharmaceutically acceptable weak base, especially Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor; and

(ii) an erodable coating around said core, which coating comprises one or more openings extending substantially completely through said coating but not penetrating said core and communicating from the environment of use to said core, wherein release of pharmaceutically acceptable weak base, especially Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, from the erodable core occurs substantially through the said opening(s) and through erosion of said erodable coating under pre-determined pH conditions;

wherein the core comprises a first composition and a second composition, each composition comprising a pharmaceutically acceptable weak base, especially Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, ('the drug') and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the first and second

15
16

compositions are arranged to release drug at differing release rates on administration such that the rate of release of the drug from the dosage form is substantially independent of pH.

Suitably, the first composition is formulated so that it provides immediate
5 release of the pharmaceutically acceptable weak base, for example Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, on contact with aqueous media. Suitably, the second composition is formulated so that it provides modified release of a pharmaceutically acceptable weak base, for example Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, on contact with aqueous
10 media.

The compositions can be formed in any shape or mutual conformation providing the required objective of the invention is met but generally each composition comprises a single layer of drug.

The above reference to the core being erodable includes the situation
15 where the core disintegrates partially or wholly, or dissolves, or becomes porous, on contact with the relevant environmental fluid so as to allow the fluid to contact the active agent. Suitably, the core disintegrates partially. Suitably, the core disintegrates wholly. Suitably, the core dissolves. Suitably, the core becomes porous.

Whilst the preferred embodiment of this invention provides that erosion of
20 the coating is pH dependent, the core may release the pharmaceutically acceptable weak base, such as Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, by eroding in a non-pH dependent manner.

Most suitably, although the pharmaceutically acceptable weak base, such
25 as Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is more soluble in the stomach than the intestines, the core is formulated so as to release drug to substantially the same extent in both the stomach and the intestines, i.e. the core is formulated to compensate for the pH dependency of the pharmaceutically acceptable weak base, for example Compound A.

30 The above reference to the coating being erodable includes the situation where the coating disintegrates partially or wholly, or dissolves, or becomes porous, on contact with an environmental fluid so as to allow the fluid to contact the core. Suitably, the coating disintegrates partially. Suitably, the coating

disintegrates wholly. Suitably, the coating dissolves. Suitably, the coating becomes porous. Preferably, the erodable coating is an enteric coating, i.e. it has a defined, pre-determined pH threshold at which it dissolves. Preferably, the coating erodes at pH greater than 4.5. More preferably, the coating erodes in the pH range from 4.5 to 8. Most preferably, the coating erodes in the pH range 5 to 7. Preferably, the enteric coating is non-permeable.

Materials and their blends suitable for use as a pH-dependent erodable coating material in this invention include various polymethacrylate polymers, co-processed polyvinylacetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, cellulose acetate phthalate, shellac, hydroxypropylmethylcellulose phthalate polymers and their copolymers. Suitably, the coating material is selected from cellulose acetate trimellitate (CAT), polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate 50, hydroxypropylmethylcellulose phthalate 55, Acryl-eze™, Aquateric™, cellulose acetate phthalate, Eudragit™ L30 D, Eudragit™ L, Eudragit™ S and shellac. Most preferably, the coating material is Eudragit™ L30 D.

When necessary, the erodable coating may be modified by addition of plasticisers or anti-tack agents. Suitable materials for this purpose include waxy materials such as glycerides, for example glyceryl monostearate.

Typical sizes for the opening(s), when circular, to be formed in the coating are in the range 0.5 mm – 8 mm of diameter, such as 1, 2, 3 or 4 mms in diameter, depending on the overall size of the tablet and the desired rate of release. The opening(s) may have any convenient geometrical shape, but a rounded shape, e.g. substantially circular or elliptical, is generally preferred. More elaborate shapes, such as text characters or graphics, may also be formed, provided that the release rate can be made uniform in individual dosage forms. Typical sizes of non-circular openings are equivalent in area to the above mentioned sizes for circular openings, thus in the range of from about 0.19 to about 50.3 mm².

For the purposes of the present invention, the term "opening" is synonymous with hole, aperture, orifice, passageway, outlet etc. The opening(s) may be formed by methods disclosed in US 5,004,614. Typically opening(s) may be formed by drilling, for example using mechanical drill bits or laser beams, or by punches that remove the cut area. The formation of the opening(s) may by default remove a small portion of the exposed core. It is also possible to purposely form a

cavity below the aperture as a release rate controlling device, the cavity exposing a greater initial surface area of core than a flat surface. Suitably, the opening(s) extend through the entire erodable coating such that there is immediate exposure of the core to the environmental fluid when the device is placed in the desired environment of use.

Also it is possible to form the opening(s) *in situ* when the dosage form is administered, by forming a coating containing pore-forming agents *i.e.* material that will dissolve in the stomach to create pores in the coating. Typically the pore forming agent is erodable in the pH range from 1 to 3.

In US 5,004,614, the opening(s) preferably comprise about 10 - 60 % of the total face area of the tablet *i.e.* the upper and lower surfaces of a biconvex tablet. In the present invention, the opening(s) may comprise 0.25 to 70%, such as 10 - 70% of the total face area.

Alternatively, it may be useful to characterise the rate controlling effect of the opening(s) by reference to the area of the opening(s) relative to the total surface area of the coated tablet. Additionally, especially in cases where the core erodes by undercutting of the edges of the opening(s), the rate controlling effect may be related to the total circumference of the opening(s).

A particularly unexpected finding is that two openings, for example one on each primary surface of a biconvex tablet, release an active agent from the core at a rate marginally greater than that of a single opening of the same overall area. It is also indicated that the variability of the release rate from the two openings is less than the variability of release rate from the corresponding single opening. Accordingly, in one embodiment of the invention, the coating of the core is provided with two or more openings. More preferably, the erodable coating surrounding the core is provided with two or more openings extending substantially completely through said coating but not penetrating said core and communicating from the environment of use to said core.

Where more than one opening is provided, the openings may be located on the same surface of the oral dosage form, or on different surfaces. Suitably, the oral dosage form has two openings, for example one on each of opposing surfaces. Suitably, the oral dosage form is a tablet having two opposed primary surfaces, each surface having one opening through the coating, preferably

19

substantially completely through the coating. The core is suitably arranged so that one opening provides access to the first composition and the or another opening provides access to the second composition.

As a protection for the core material, to prevent contamination via the opening(s) before dosing, it may be desirable to provide a conventional seal coating to either the core, or to the dosage form after formation of the opening(s). The seal coat may be a sub-coat or over-coat to the erodable coating.

According to yet a further aspect of the present invention, there is provided a process for preparing an oral dosage form which dosage form comprises a first composition and a second composition, each composition comprising a pharmaceutically acceptable weak base, such as Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, ('the drug') and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the first and second compositions are arranged to release drug at differing release rates on administration such that the rate of release of the drug from the dosage form is substantially independent of pH;

which process comprises at least the steps of sequentially or simultaneously:

- (i) formulating the drug into the first composition; and
- (ii) formulating the drug into the second composition;

whereby the first and second compositions are formulated to release drug at differing release rates on administration such that the rate of release of the drug from the dosage form is substantially independent of pH.

In a preferred aspect, there is provided a process for the preparation of an oral dosage form comprising (i) an erodable core, which core comprises a pharmaceutically acceptable weak base, such as Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier therefor; and (ii) an erodable coating around said core, which coating comprises one or more openings extending substantially completely through said coating but not penetrating said core and communicating from the environment of use to said core, wherein release of a pharmaceutically acceptable weak base, such as Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof from the erodable core occurs substantially through the said opening(s) and through erosion of said erodable coating under pre-determined pH conditions;

18
20

characterised in that the core comprises a first composition and a second composition, each composition comprising the pharmaceutically acceptable weak base, such as Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof ('the drug') and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the first and second compositions are arranged to release drug at differing release rates on administration such that the rate of release of the drug from the dosage form is substantially independent of pH; which process comprises:

- (a) formulating an erodable core comprising the pharmaceutically acceptable weak base, such as Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier therefor;
- (b) coating the said core with an erodable coating; and
- (c) creating one or more openings in the coating, said openings extending substantially completely through said coating but not penetrating said core and communicating from the environment of use to said core.

The first and second compositions may be prepared by compressing suitable ingredients in conventional manner to form a compacted mass in multiple layers, which comprises the core of the dosage form (also referred to herein as "tablet core"). The tablet core may be prepared using conventional tablet excipients and formulation compression methods. Thus, the core typically comprises the active agent or agents along with excipients that impart satisfactory processing and compression characteristics such as diluents, binders and lubricants. Additional excipients that may form part of the core of the device include disintegrants, flavourants, colorants, release modifying agents and/or solubilising agents such as surfactants, pH modifiers and complexation vehicles. Typically, the active agent and excipients are thoroughly mixed prior to compression into a solid core. The core of the device may be formed by wet granulation methods, dry granulation methods or by direct compression. The core may be produced according to any desired pre-selected shape such as bi-convex, hemi-spherical, near hemi-spherical, round, oval, generally ellipsoidal, oblong, generally cylindrical or polyhedral, e.g. a triangular prism shape. The term "near hemi-spherical" is intended to be construed in the manner described in US 5,004,614. Suitably, the core is formulated into a bi-convex shape, e.g. having two domed opposite surfaces.

21

The core may be coated with a suitable pH dependent erodable material by any pharmaceutically acceptable coating method. Examples include coating methods disclosed in US 5,004,614 and film coating, sugar coating, spray coating, dip coating, compression coating, electrostatic coating. Typical methods include spraying the coating onto the tablet core in a rotating pan coater or in a fluidised bed coater until the desired coating thickness is achieved. Suitably the coating is provided to add about 4 to 8 mg/ cm² or 5 - 7 mg/ cm² of dry polymer around the tablet surface area. Typically this results in an increase in weight (relative to the core) of from 3 - 10% or 5 - 10 % by weight. Suitably, the coating has a thickness in the range 0.05 to 0.5 mm.

As indicated above, the oral dosage form of the present invention is considered to be suitable for once daily administration and during use is indicated to provide a therapeutic effect over an extended period of time, such as up to 24 hours, for example, up to 12, 14, 16, 18, 20 and 24 hours, per unit dose.

As used herein, the term "modified release" means a composition which has been designed to produce a desired pharmacokinetic profile by choice of formulation. Modified release also includes modified release compositions in combination with non-modified release compositions. For example, the term "modified release" shall comprise delayed, pulsed and sustained release either alone or in any combination.

In one aspect the modified release composition provides delayed release of a pharmaceutically acceptable weak base, such as Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. Delayed release is conveniently obtained by use of a gastric resistant formulation such as an enteric formulation. Such an enteric formulation may comprise multi-particulates, such as multi-particulate spheres, coated with a gastric resistant polymer. Suitable, gastric resistant polymers include polymers derived from methacrylates, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate and hydroxypropyl methylcellulose phthalate. Examples of such polymers include Eudragit L100-55TM (Poly(methacrylic acid, ethyl acrylate) 1:1) for example as Eudragit L30D-55TM or Eudragit FS 30DTM, AquatericTM (cellulose acetate phthalate), SuretericTM

20
22

(polyvinyl acetate phthalate), HPMCP-HP-55S™ (hydroxypropyl methylcellulose phtahlate).

The multiparticulates include coated drug-coated non-pareil substrates, such as lactose spheres, or drug containing non-pareil substrates, such as drug
5 containing lactose spheres. Such multiparticulates are coated as required with an appropriate enteric formulation, for example a polymethacrylate polymer. An example of a suitable polymethacrylate polymer is Eudragit L100-55™ (Poly(methacrylic acid, ethyl acrylate) 1:1), for example as Eudragit L30D-55™ or Eudragit FS 30D™.

10 In a further aspect the modified release composition provides sustained release of a pharmaceutically acceptable weak base, such as Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for example providing release of the active agent over a time period of up to 26 hours; suitably in the range of 4 to 24 hours; preferably in the range of 12 to 24 hours.

15 Sustained release is typically provided by use of a sustained release matrix, usually in tablet form, such as disintegrating, non-disintegrating or eroding matrices.

Sustained release is suitably obtained by use of a non-disintegrating matrix tablet formulation. Suitable non disintegrating matrix tablet formulations are
20 provided by the incorporation of methacrylates, cellulose acetates, carbomers and hydroxypropyl methylcellulose phtahlate into the tablet. Examples of suitable materials include Eudragit RS™ (Poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, trimethylammonioethyl methacrylate chloride) 1:2:0.1), Eudragit RL™ (Poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, trimethylammonioethyl methacrylate chloride)
25 1:2:0.2), Carbopol 971P™ (carbomer), HPMCP-HP-55S™ (hydroxypropyl methylcellulose phtahlate).

Sustained release is further obtained by use of a disintegrating matrix tablet formulation, for example by incorporating methacrylates, methylcellulose or hydroxypropyl methylcellulose into the tablet. Examples of suitable materials
30 include Eudragit L™ (Poly(methacrylic acid, ethyl acrylate) 1:1) and Methocel K4M™ (hydroxypropyl methylcellulose).

21
23

Sustained release can also be achieved by using multiparticulates coated with semipermeable membranes. The multiparticulates include coated drug-coated non-pareil substrates, such as lactose spheres, or drug containing substrates, such as drug containing lactose/Avicel™ (microcrystalline cellulose) spheres. Such multiparticulates are coated as required with the appropriate semi-permeable membranes, such as ethylcellulose polymer.

In yet a further aspect the modified release composition provides pulsed release of a pharmaceutically acceptable weak base, such as Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for example providing up to 4, for example 2, pulses of active agent per 24 hours.

Suitable materials for an immediate release composition, such as the first composition, include saccharoses, for example lactose and maltose. Most suitably, the immediate release composition is predominantly lactose. More suitably, the immediate release composition consists essentially of lactose and magnesium stearate.

The quantity of the pharmaceutically active weak base or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof to be used in accordance with the present invention is a matter to be determined based upon typical pharmaceutical considerations, e.g. known dosages for the pharmaceutically active weak base or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and is not limited by the process of this invention.

In particular, where Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof is used in accordance with the present invention, a suitable dosage range is up to 12 mg, for example, 1 to 12 mg. Thus, suitable dosage forms comprise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Particular dosage forms comprise 2 to 4 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Particular dosage forms comprise 4 to 8 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Particular dosage forms comprise 8 to 12 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

One dosage form comprises 1 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

One dosage form comprises 2 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

5 Preferred dosage forms comprise 4 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Preferred dosage forms comprise 8 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

10 The amount of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof present in the first composition and the second composition may be varied in accordance with the desired dissolution profile.

For example, where the oral dosage form comprises 8 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, the tablet core suitably comprises a layer comprising 1 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof, and a layer comprising 7 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof. Alternatively, the tablet core may comprise a layer comprising 4 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof, and a layer comprising 4 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof. More suitably, the tablet core comprises a layer comprising 2 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof, and a layer comprising 6 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof. Preferably, the tablet core comprises a layer comprising 3 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof, and a layer comprising 5 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof.

25 Where the oral dosage form comprises 2 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, the tablet core suitably comprises a layer comprising 0.75 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof, and a layer comprising 1.25 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof.

30 Where the oral dosage form comprises 4 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, the tablet core suitably comprises a layer comprising 1.5 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or

23
25

solvate thereof, and a layer comprising 2.5 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof.

By adjustment of the release rates of the first and second compositions, and adjusting the other variables mentioned above and the surface area of the exposed core, the release rates in the different environmental conditions can be harmonised to obtain comparable release rates under different body environments, and so achieve more constant dosing to a patient.

Preferably the dissolution rates of the oral dosage forms of this invention are arranged, for example by routine adjustment of the erodable coating and dimensions of the opening(s), so that the rate of release is substantially similar in the different pH environments experienced by the dosage form on administration. Dissolution rates may be assessed by *in vitro* testing in solutions of the appropriate pHs. For example, when comparing dissolution in the stomach and intestine, tests may be carried out initially at pH 1.5 with a transfer to pH 6.8 after 2 hours or 4 hours, as an assumed time for residence in the stomach before emptying into the intestines of a notional patient in respectively fasted and fed conditions.

As mentioned above, Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof when administered in an oral dosage form of this invention is indicated to be useful for the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof; Alzheimer's Disease, psoriasis, asthma, atherosclerosis, metabolic syndrome, impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose (hereinafter referred to as the 'Disorders of the Invention'). Suitably, Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof when administered in an oral dosage form of this invention is indicated to be useful in the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof. Suitably, Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof when administered in an oral dosage form of this invention is indicated to be useful in the treatment and/or prophylaxis of Alzheimer's Disease. Suitably, Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof when administered in an oral dosage form of this invention is indicated to be useful in the treatment and/or prophylaxis of psoriasis. Suitably, Compound A or a

24
26

pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is indicated to be useful in the treatment and/or prophylaxis of asthma. Suitably, Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof when administered in an oral dosage form of this invention is indicated to be useful in the treatment and/or prophylaxis of atherosclerosis. Suitably, Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof when administered in an oral dosage form of this invention is indicated to be useful in the treatment and/or prophylaxis of metabolic syndrome. Suitably, Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is indicated to be useful in the treatment and/or prophylaxis of impaired glucose tolerance. Suitably, Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof when administered in an oral dosage form of this invention is indicated to be useful in the treatment and/or prophylaxis of impaired fasting glucose.

In a preferred embodiment the present invention provides a method for the treatment and/or prophylaxis of the Disorders of the Invention which method comprises administering an oral dosage form of this invention comprising Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, to a human or non-human mammal in need thereof.

In a further preferred embodiment the present invention provides an oral dosage form of the Invention comprising Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use in the treatment and/or prophylaxis of the Disorders of the Invention.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable" embraces compounds, compositions and ingredients for both human and veterinary use. For example the term "pharmaceutically acceptable salt" embraces a veterinarily acceptable salt. In particular, suitable pharmaceutically acceptable salted forms of Compound A include those described in European Patent Number 0 306 228 and International Patent Application, Publication Number WO 94/05659. A particularly preferred form of Compound A is the maleate salt.

Suitable pharmaceutically acceptable solvates include hydrates.

As used herein, the term " C_{max} " shall mean the mean maximum plasma level concentration.

28
27

As used herein the term "AUC" shall mean the mean area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval at steady state.

No adverse toxicological effects are indicated in the above mentioned treatments.

- 5 All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

- 10 In the following Examples, tablet cores were formed by conventional means by mixing together the active ingredients with excipients and compressing to form multilayer tablet core. These Examples are intended to be by way of illustration rather than limitation of the present invention, and Compound A is used simply as one example of a weak base suitable for use with the present invention.

- 15 Figure 1 is a graph of dissolution against time for formulations of oral dosage form in accordance with Examples 1, 2 and 3 of this application.

Example 1

A core was formed from the following compositions:

%w/w

20 First composition

Immediate Release Layer

Compound A (as maleate salt)	5.3
Lactose	94.17
Yellow Iron oxide	0.03
25 Magnesium stearate	0.5

Second composition

Modified Release layer

Compound A (as maleate salt)	5.3
30 HPMC	30.0
Lactose	62.7
Colloidal silicon dioxide	0.5
Magnesium stearate	1.5

26
28

by compression to form 7 mm normal concave bilayer tablets of 200 mg (50 mg of the immediate release layer and 150 mg of the modified release layer).

- 5 The tablet cores were coated with a HPMC-based sub-coat and a polymethacrylate resin soluble at pH 5.5 to a total weight of 217.3 mg.

An opening of diameter 3.0 mm was drilled through the coating in each of the two primary surfaces of the coated cores to expose the surface of the core.

10

Example 2

A core was formed from the following compositions:

%w/w

First composition

15 Immediate Release Layer

Compound A (as maleate salt)	5.3
Lactose	94.17
Yellow iron oxide	0.03
Magnesium stearate	0.5

20

Second composition

Modified Release layer

Compound A (as maleate salt)	5.3
HPMC	30.0
25 Lactose	62.7
Colloidal silicon dioxide	0.5
Magnesium stearate	1.5

30 by compression to form 7 mm normal concave bilayer tablets of 200 mg (50 mg of the immediate release layer and 150 mg of the modified release layer).

The tablet cores were coated with a HPMC-based sub-coat and a polymethacrylate resin soluble at pH 5.5 to a total weight of 217.3 mg.

27
29

An opening of diameter 4.0 mm was drilled through the coating in each of the two primary surfaces of the coated cores to expose the surface of the core.

5 **Example 3**

A core was formed from the following compositions:

%w/w

First composition

Immediate Release Layer

10	Compound A (as maleate salt)	7.95
	Lactose	91.52
	Yellow Iron oxide	0.03
	Magnesium stearate	0.5

15 Second composition

Modified Release layer

	Compound A (as maleate salt)	4.4
	HPMC	30.0
	Lactose	63.6
20	Colloidal silicon dioxide	0.5
	Magnesium stearate	1.5

by compression to form 7 mm normal concave bilayer tablets of 200 mg (50 mg of the immediate release layer and 150 mg of the modified release layer).

25

The tablet cores were coated with a HPMC-based sub-coat and a polymethacrylate resin soluble at pH 5.5 to a total weight of 217.3 mg.

30 An opening of diameter 3.0 mm was drilled through the coating in each of the two primary surfaces of the coated cores to expose the surface of the core.

Dissolution profiles for the dosage forms of Examples 1, 2 and 3 are shown in Figure 1 of the accompanying drawings.

28
30

A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Six Modified Release Formulations of Compound A (8 mg) in Healthy Volunteers After Repeat Dosing

5 **Primary Objective**

To compare the repeat dose pharmacokinetics of six modified release formulations of Compound A to those of an immediate release formulation of Compound A in the fasted state.

10 **Secondary Objectives**

To investigate the effect of food on the repeat dose pharmacokinetics of six modified release formulations of Compound A.

To compare the single dose pharmacokinetics of six modified release formulations of Compound A to those of an immediate release formulation of Compound A in the fasted state.

15 To investigate the pharmacokinetics of six modified release formulations and an immediate release formulation of Compound A under repeat dosing relative to single dosing.

To assess the tolerability of repeat oral doses of each of the six modified release formulations of Compound A.

20

Study Design

This was a randomized, open-label, three-period, crossover study with three parallel groups conducted in healthy volunteers. Each subject participated in three study sessions separated by a washout period of at least 48 hours. In each study session, subjects were randomized to receive either the immediate release formulation of Compound A (4 mg) twice daily, or two of six modified release formulations of Compound A (8 mg). The immediate release formulation of Compound A (4 mg) was given twice a day for six days and in the morning of the seventh day under fasted conditions. Each modified release formulation of Compound A (8 mg) was given once a day for seven days, under fasted conditions, then under fed conditions on the eighth day.

25

30

29
31**Number and nature of subjects**

A sufficient number of subjects were enrolled so that 42 evaluable subjects completed the study (i.e. at least 13 subjects per parallel group). Subjects were healthy adult male and female volunteers between 18 and 65 years of age (inclusive).

Treatment administration

During each study session, subjects in each of three parallel groups received either repeat oral doses of immediate release formulation of Compound A (4 mg) twice a day for seven days, or two of six modified release formulations of Compound A (8 mg) administered once a day for eight days.

Criteria for evaluation

Pharmacokinetics (AUC and C_{max}) for immediate release and modified release formulations were the primary pharmacokinetic parameters. The secondary pharmacokinetic parameters were t_{max} and $t_{1/2}$ of immediate release and modified release formulations. Plasma specimens for Compound A pharmacokinetic analysis were obtained prior to study medication administration every day in each study session; over a 12-hour interval on Days one and seven when dosed with the immediate release formulation of Compound A (Regimen A); and during a 24-hour interval on Days one, seven and eight when dosed with a modified release formulation of Compound A (Regimens B-G). Plasma concentrations for pharmacokinetic analysis of Compound A were determined by validated assay methodologies.

Safety Results

There were no deaths or serious adverse events reported during the study.

3p
32

Pharmacokinetic Results

Of the six Compound A modified release (MR) formulations (IR and MR components) tested, one formulation (Regimen F) was selected to carry forward into the confirmatory clinical study. The PK results for this modified release formulation in the fasted and fed state are provided in Table 1 below.

Table 1: Point Estimates and Confidence Intervals for AUC (ng.h/mL), Cmax (ng/mL), tmax (h) and t_{1/2} (h) of Compound A modified release formulation Compared to Compound A Immediate release Formulation on Day 1 and 7 In Fasted State, and Compound A modified release Formulation on Day 8 In Fed State

Compound A MR vs IR on Day 1			
Parameter	Comparison	Point Estimate	90% CI
AUC(0-∞) (ng.h/mL) ¹	MR (day 1) : IR (day 1)	1.00	(0.92, 1.09)
Cmax (ng/mL) ¹	MR (day 1) : IR (day 1)	0.88	(0.77, 1.01)
tmax (hr) ²	MR (day 1) : IR (day 1)	3.00	(2.75, 3.25)
t1/2 (hr) ¹	MR (day 1) : IR (day 1)	2.19	(1.87, 2.58)
Compound A vs IR on Day 7			
AUC(0-24) (ng.h/mL) ¹	MR (day 7) : IR (day 7)	0.99	(0.92, 1.08)
Cmax (ng/mL) ¹	MR (day 7) : IR (day 7)	0.94	(0.82, 1.08)
tmax (hr) ²	MR (day 7) : IR (day 7)	3.25	(3.00, 4.25)
t1/2 (hr) ¹	MR (day 7) : IR (day 7)	1.92	(1.63, 2.27)

<u>Compound A MR vs IR on Day 1</u>			
Parameter	Comparison	Point Estimate	90% CI
<u>Compound A MR Fed vs MR Fasted</u>			
AUC(0-24) (ng.h/mL) ¹	MR (day 8) : MR (day 7)	0.98	(0.90, 1.06)
C _{max} (ng/mL) ¹	MR (day 8) : MR (day 7)	1.04	(0.89, 1.21)
t _{max} (hr) ²	MR (day 8) : MR (day 7)	4.01	(3.00, 5.50)
t _{1/2} (hr) ¹	MR (day 8) : MR (day 7)	0.68	(0.57, 0.82)
1 – represents the ratio of adjusted geometric means.			
2 – represents the estimated median difference.			

Compared to the Compound A (4mg) twice daily, immediate release reference formulation, the 90% CI of the geometric mean ratio for AUC of the Compound A modified release formulation was within 80-125% following single (Day 1) and repeat dose (Day 7), and for C_{max} following repeat dose (Day 7). Furthermore, the 90% CI was within 80-125% for AUC and C_{max} when the MR formulation was administered with a high fat meal (Day 8) compared to the fasted state (Day 7). None of the other modified release formulations were bioequivalent to the immediate release formulation for both AUC and C_{max}, as well as no relevant effect of food.

A pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model was previously developed to describe the delayed and indirect effects of Compound A on fasting plasma glucose and hemoglobin A1c concentrations in diabetic patients (May 25, 2000 FDA Briefing Document submission to *Avandia* IND 43,468, Serial No. 266). The model estimated the concentration of Compound A associated with half-maximal stimulation (SC₅₀) of glucose utilization to be ~52ng/ml. The time above SC₅₀

was determined for the Compound A 4mg twice daily, immediate release and 8 mg modified release formulation and is shown in Table 2 below.

Table 2: Mean (SD) of Time (hrs) Above SC50 (~52ng/ml) for Compound A 4mg IR and Compound A 8mg MR on Days 1 and 7, and Compound A 8mg MR on Day 8 (Fed State)

	Day 1	Day 7	Day 8 (Fed)
4mg BID IR	15.7 (2.6)	16.3 (3.3)	
8mg MR	15.5 (4.2)	15.4 (3.3)	16.0 (3.5)

On single and repeat dosing, the time above SC50 was consistent between the 4 mg IR administered twice daily and the 8 mg MR Compound A formulation administered once daily. Furthermore, the presence of food appeared to have little impact on the time above SC50.

Conclusion

A once-a-day Compound A (8 mg) modified release tablet formulation (comprising an IR and MR component) has been identified that is bioequivalent to twice daily Compound A (4 mg) immediate release formulation during repeat dosing. After administration with a high-fat breakfast, the AUC and Cmax of the Compound A modified release formulation at steady-state was equivalent to those observed under fasting conditions.

Furthermore, the time above SC50 was consistent between the 4mg immediate release formulation administered twice daily and the 8mg modified release formulation administered once daily. The presence of food appeared to have little impact on the time above SC50.

Multiple doses of Compound A 4mg immediate release formulation or modified release formulations of Compound A (8 mg) administered under fasting conditions were generally safe and well-tolerated by healthy subjects.

Claims

33

- 5 1. An oral dosage form comprising a first composition and a second composition, each composition comprising a pharmaceutically acceptable weak base ('the drug') and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the first and second compositions are arranged to release drug at differing release rates on administration such that the rate of release of the drug from the dosage form is substantially independent of pH.
- 10 2. An oral dosage form according to claim 1, wherein the release rate of the drug from the first composition is substantially greater than from the second composition.
- 15 3. An oral dosage form according to claim 1 or claim 2, wherein the first composition is an immediate release composition.
4. An oral dosage form according to any preceding claim, wherein the second composition is a modified release composition.
- 20 5. An oral dosage form according to claim 1, wherein the rate of release of the first and/or second composition(s) from the dosage form is a modified release.
- 25 6. An oral dosage form according to claim 5, comprising a third composition comprising substantially no drug substance.
7. An oral dosage form according to claim 6, wherein said third composition is an enteric composition.
- 30 8. An oral dosage form according to claim 7, wherein said third composition comprises one or more openings extending substantially completely

36
36

through the third composition, thereby exposing at least one surface of the first and/or second composition(s) to the environment of use.

- 5 9. An oral dosage form according to claim 1, wherein the first composition is arranged so that in use it releases substantially all of the pharmaceutically acceptable weak base in the stomach.
- 10 10. An oral dosage form according to claim 1, wherein the second composition is arranged so that in use it releases substantially all of the pharmaceutically acceptable weak base in the small intestine.
- 15 11. An oral dosage form according to claim 1, which dosage form is arranged to release the pharmaceutically acceptable weak base such that the mean maximum plasma level concentration (" C_{max} ") value of the drug is maintained substantially independent of food during use.
- 20 12. An oral dosage form according to claim 1, which dosage form is arranged to release the pharmaceutically acceptable weak base such that the mean area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval at steady state ("AUC") is maintained substantially independent of food during use.
- 25 13. An oral dosage form according to claim 1, which dosage form is arranged to release the pharmaceutically acceptable weak base so that both the C_{max} value and AUC observed on administration are maintained substantially independent of food during use.
- 30 14. An oral dosage form according to claim 1, comprising,
 (i) an erodable core, which core comprises a pharmaceutically acceptable weak base and a pharmaceutically acceptable carrier therefor; and
 (ii) an erodable coating around said core, which coating comprises one or more openings extending substantially completely through said coating but not penetrating said core and communicating from the environment of use

37

to said core, wherein release of pharmaceutically acceptable weak base from the erodable core occurs substantially through the said opening(s) and through erosion of said erodable coating under pre-determined pH conditions;

5 wherein the core comprises a first composition and a second composition, each composition comprising a pharmaceutically acceptable weak base ('the drug') and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the first and second compositions are arranged to release drug at differing release rates on administration such that the rate of release of the drug
10 from the dosage form is substantially independent of pH.

15. An oral dosage form according to claim 14, wherein the first composition is formulated so that it provides immediate release of the pharmaceutically acceptable weak base on contact with aqueous media.

16. An oral dosage form according to claim 14 or claim 15, wherein the second composition is formulated so that it provides modified release of a pharmaceutically acceptable weak base on contact with aqueous media.

20 17. An oral dosage form according to claim 1, wherein the dosage form is a tablet form.

18. An oral dosage form according to any preceding claim, in which the pharmaceutically acceptable weak base is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2
25 pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

19. A process for preparing an oral dosage form comprising a first composition and a second composition, each composition comprising a
30 pharmaceutically acceptable weak base ('the drug') and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, according to claim 1, which process comprises at least the steps of sequentially or simultaneously:
(i) formulating the drug into the first composition; and

38
39

(ii) formulating the drug into the second composition;
whereby the first and second compositions are formulated to release drug
at differing release rates on administration such that the rate of release of
the drug from the dosage form is substantially independent of pH.

5

20. A process for the preparation of an oral dosage form comprising an
erodable core, which core comprises a pharmaceutically acceptable weak
base and a pharmaceutically acceptable carrier therefor; and an erodable
coating around said core, which coating comprises one or more openings
10 extending substantially completely through said coating but not penetrating
said core and communicating from the environment of use to said core,
wherein release of pharmaceutically acceptable weak base from the
erodable core occurs substantially through the said opening(s) and through
erosion of said erodable coating under pre-determined pH conditions,
15 according to claim 14, which process comprises:

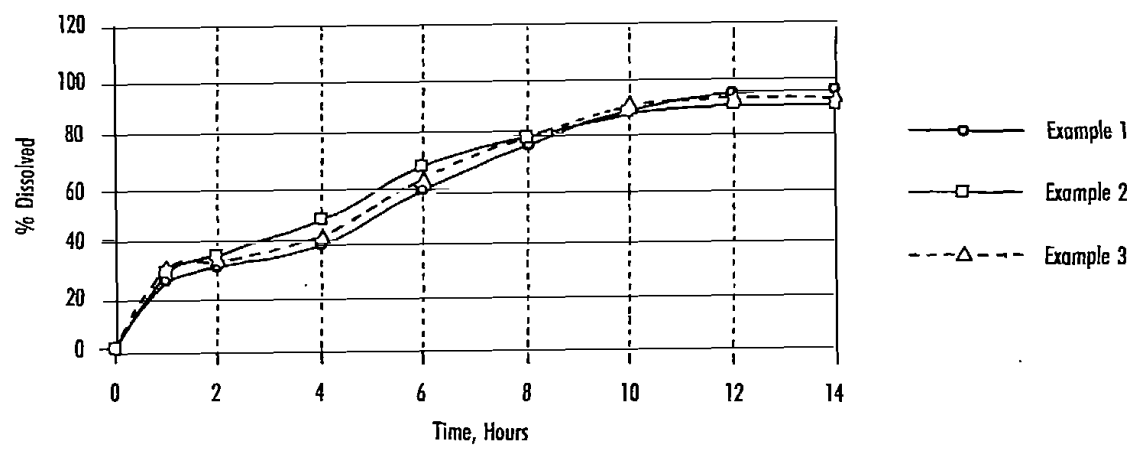
- (a) formulating an erodable core comprising the pharmaceutically
acceptable weak base and a pharmaceutically acceptable carrier therefor;
(b) coating the said core with an erodable coating; and
(c) creating one or more openings in the coating, said openings extending
20 substantially completely through said coating but not penetrating said core
and communicating from the environment of use to said core.

21. A method for the treatment and/or prophylaxis of the Disorders of the
Invention in a human or non-human mammal, which method comprises
25 administering an oral dosage form according to claim 1, comprising
Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, to a
human or non-human mammal in need thereof.

30

Fig. 1

Dissolution profiles for examples 1, 2 and 3



1/1

Nueva composición

La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende una base débil farmacéuticamente aceptable, especialmente 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (en lo sucesivo "Compuesto A") o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, a un procedimiento para preparar esta forma de dosificación y al uso de esta forma de dosificación en medicina.

El uso de un revestimiento para controlar la velocidad de liberación de un agente activo ha recibido una atención considerable y se han desarrollado muchos dispositivos diferentes para estos fines. Por ejemplo, la solicitud de patente internacional, número de publicación WO 01/05430 describe un dispositivo de suministro de fármacos que hace posible el suministro de sustancias de fármacos que exhiben una solubilidad dependiente del pH, en particular compuestos que son más solubles a los niveles bajos del pH (menos de pH 2) que a los niveles casi neutros (mayores que aproximadamente pH 5). Estos dispositivos de suministro se caracterizan por la presencia de un revestimiento que es impermeable e insoluble en el fluido del entorno de uso.

La solicitud de patente internacional, número de publicación 95/30422 describe una serie de formas de dosificación de liberación controlada de azitromicina. En particular, se describe una serie de formas de dosificación que reducen la exposición del tracto gastrointestinal superior (es decir, el estómago) a concentraciones elevadas de azitromicina, mediante el uso de un revestimiento dependiente del pH. Estas formas de dosificación no presentan aberturas a cuyo través se pueda producir la liberación de la sustancia del fármaco.

La patente de EE.UU. 6.099.859 describe un comprimido de liberación controlada para el suministro de un fármaco antihiper glucémico, que comprende un núcleo que contiene

fármaco osmóticamente activo y una membrana semipermeable, en el que la membrana semipermeable es permeable al paso de agua y fluidos biológicos y es impermeable al paso de la sustancia del fármaco. La membrana semipermeable contiene al menos una vía de paso para la liberación del fármaco antihiper glucémico.

La patente de EE.UU. número 5.543.155 describe una composición farmacéutica de liberación controlada de fármaco por difusión osmótica que comprende un núcleo del comprimido de una o dos capas que contiene hidroxipropilmetil-celulosa, y dicho núcleo tiene una capa de película que comprende un copolímero de metacrilato de amonio.

Dispositivos adicionales que utilizan un revestimiento para controlar la velocidad de liberación de un agente activo se exponen en la patente de EE.UU. número 5.004.614. Esta patente describe un núcleo del comprimido provisto con un revestimiento externo que es sustancialmente impermeable al fluido del entorno. Dicho revestimiento externo puede ser preparado a partir de materiales que sean insolubles o solubles en los fluidos del entorno. Cuando se usa un material soluble, el revestimiento es de grosor suficiente para que el núcleo no sea expuesto al fluido del entorno antes de que transcurra el período deseado de la liberación controlada del agente activo. A través de este revestimiento externo impermeable, han sido creadas una o más aberturas(s), de forma que se proporcionan fluidos del entorno con una vía de acceso al núcleo. Por lo tanto, tras la ingestión del comprimido revestido, el fluido gastrointestinal pueden entrar por la(s) abertura(s) y entrar en contacto con el núcleo o penetrar en él, para liberar el agente activo. El resultado es que el agente activo es liberado de una manera controlada fuera de la(s) abertura(s) solamente. La geometría preferida es tal que hay un orificio circular en la cara superior e inferior del comprimido revestido. La(s) abertura(s) en cuestión tienen un área de aproximada-

mente 10 a 60 por ciento del área superficial del comprimido revestido. La velocidad de liberación de fármaco se encuentra que está directamente relacionada con el diámetro de la(s) abertura(s) y de la solubilidad del núcleo de la matriz y el agente activo, permitiendo la posibilidad de que una diversidad de perfiles de liberación de fármaco sea cero o liberación de primer orden.

Los revestimientos sustancialmente impermeables del documento US 5.004.614 no son adecuados para la liberación controlada de todos los agentes activos, especialmente bases débiles farmacéuticamente activas y sus solvatos. Estos agentes activos exhiben una solubilidad apreciablemente dependiente del pH, es decir, son más solubles a aproximadamente pH 2, asociadas con regiones que se encuentran en el estómago, en comparación con su solubilidad en las condiciones generalmente neutras del intestino delgado, aproximadamente pH 7.

La solicitud de patente internacional, número de publicación WO 03/068195, describe una forma de dosificación oral que comprende un núcleo erosionable que contiene una base débil farmacéuticamente activa o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, como el Compuesto A, y el núcleo tiene un revestimiento con una o más aberturas que conducen al núcleo, y el revestimiento es erosionable bajo condiciones predeterminadas de pH. Esto proporciona un medio ventajoso para la administración de una base débil farmacéuticamente activa o una sal o solvato farmacéuticamente activo de la misma, como el Compuesto A, en el que es deseable que tenga lugar la liberación del compuesto activo en más de un entorno de pH, basado en el descubrimiento de que es también ventajoso para el revestimiento que sea erosionable o soluble de una manera dependiente del pH.

La solicitud de patente europea, número de publicación 0.306.228 A1 se refiere a ciertos derivados de tiazolidino-

diona que se describe que tienen una actividad antihiperglicémica e hipolipidémica. Una tiazolidinodiona particular descrita en el documento EP 0.306.228 A1 es el Compuesto A. La solicitud de patente internacional, número de publicación WO 94/05659 describe ciertas sales de Compuesto A que incluyen la sal de maleato en su Ejemplo 1. El Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser preparados usando métodos conocidos, por ejemplo, los descritos en los documentos EP 0.306.228 y WO 94/05659. Las descripciones de los documentos EP 0.306.228 y WO 94/05659 se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

El compuesto A y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables tienen propiedades farmacéuticas útiles. En particular, el Compuesto A o una sal o solvato del mismo está indicado que son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus, estados asociados con la diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma; enfermedad de Alzheimer, soriasis, asma, aterosclerosis, síndrome metabólico, tolerancia impedida a la glucosa y ayuno impedido de glucosa.

La solicitud de patente internacional, número de publicación 00/28990, describe diversas composiciones farmacéuticas de liberación modificada que comprenden sensibilizadores de insulina, que incluyen Compuesto A y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

La solicitud de patente internacional, número de publicación WO 00/28990 describe un método para tratar diabetes mellitus tipo 2 y estados asociados con la diabetes mellitus, usando ciertas composiciones farmacéuticas, que incluyen composiciones de liberación modificada, que proporcionan una concentración umbral en plasma de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

El Compuesto A es una base débil farmacéuticamente aceptable.

El Compuesto A y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en particular la sal de maleato, se ha encontrado que exhiben una solubilidad apreciablemente dependiente del pH, es decir, son mucho más solubles en las condiciones ácidas del estómago (aproximadamente pH 2) que en las condiciones casi neutras del intestino inferior (aproximadamente pH 7).

Es un objeto de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral que comprende una base débil farmacéuticamente aceptable, especialmente Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que proporciona un efecto ventajoso maximizado sobre el control glicémico durante un período de tiempo prolongado. Esta forma de dosificación se considera que es adecuada para una administración de una vez diaria. Esta forma de dosificación está indicada también para una administración en estados de ayunas o de alimentación, sustancialmente sin un efecto alimenticio clínicamente relevante.

Consecuentemente, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende una primera composición y una segunda composición, y cada composición comprende una base débil farmacéuticamente aceptable, especialmente Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("el fármaco") y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma, en donde la primera y segunda composiciones están dispuestas para liberar fármaco a diferentes velocidades de liberación tras la administración, de forma que la velocidad de liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación es sustancialmente independiente del pH.

Adecuadamente, la velocidad de liberación del fármaco a partir de la primera composición es sustancialmente mayor que a partir de la segunda composición. Está previsto que la primera composición sea una composición de liberación inmediata. Está previsto también que la segunda composición

sea una composición de liberación modificada.

Adecuadamente, la velocidad de liberación de la primera y/o segunda composición(es) a partir de la forma de dosificación es una liberación modificada. Preferentemente, dicha liberación modificada es efectuada mediante una tercera composición, tercera composición que normalmente no comprende ninguna sustancia de fármaco. Dicha tercera composición es adecuadamente una composición entérica, preferentemente una capa entérica de revestimiento, lo más preferentemente una capa de revestimiento entérico no permeable, que cubre sustancialmente la totalidad de la superficie externa de la forma de dosificación. En una forma preferida, dicha tercera composición comprende una o más aberturas que se extienden de forma sustancialmente completa a través de la tercera composición, exponiendo así al menos una superficie de la primera y/o segunda composición(es) al entorno de uso.

En un aspecto, la primera composición está dispuesta de forma que, en uso, libere sustancialmente toda la base débil farmacéuticamente aceptable, como el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el estómago.

En un aspecto adicional, la segunda composición está dispuesta de forma que, en uso, libera sustancialmente toda la base débil farmacéuticamente aceptable, como el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en el intestino delgado.

Adecuadamente, la forma de dosificación es una forma de comprimido.

Durante ensayos en seres humanos de una realización de la forma de dosificación oral de la invención, se ha encontrado que la liberación del fármaco es tal que el valor de la concentración del nivel medio máximo en plasma (" C_{max} ") del fármaco es mantenido de forma sustancialmente independiente de la alimentación durante el uso, es decir, el va-

46
H3

lor de C_{max} observado es sustancialmente similar tanto en estados de ayunas como de alimentación durante el uso. Consecuentemente, en un aspecto la forma de dosificación oral está dispuesta para liberar la base débil farmacéuticamente aceptable, por ejemplo el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de forma que el valor de la concentración del nivel medio máximo en plasma (" C_{max} ") del fármaco es mantenido de forma sustancialmente independiente de la alimentación durante el uso, es decir, el valor de C_{max} observado es sustancialmente similar tanto en estados de ayunas como de alimentación durante el uso.

Además, se ha encontrado también que la forma de dosificación oral libera el fármaco de forma que el área media bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo sobre el intervalo de dosificación en estado estacionario ("AUC") observada tras la administración se mantiene de forma sustancialmente independiente de la alimentación durante el uso, es decir, la AUC observada es sustancialmente similar en los estados tanto de ayunas como de alimentación durante el uso. Consecuentemente, en un aspecto, la forma de dosificación oral está dispuesta para liberar la base débil farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de forma que el área media bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo sobre el intervalo de dosificación en estado estacionario ("AUC") se mantiene de forma sustancialmente independiente de la alimentación durante el uso, es decir, la AUC observada es sustancialmente similar en los estados tanto de ayunas como de alimentación durante el uso.

Por tanto, en un aspecto preferido en funcionamiento, la forma de dosificación oral libera la base débil farmacéuticamente aceptable, por ejemplo el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de forma que tanto el valor de C_{max} como la AUC observados tras

la administración se mantienen de forma sustancialmente independiente de la alimentación durante el uso, es decir, el valor de C_{max} y la AUC son sustancialmente similares en los estados tanto de ayunas como de alimentación durante el uso.

Como se indica en la presente memoria descriptiva, el Compuesto A es una base débil farmacéuticamente aceptable. Está anticipado que la forma de dosificación de la presente invención puede ser usada para administrar otras bases débiles farmacéuticamente aceptables que tengan propiedades fisicoquímicas similares al Compuesto A, como otras bases débiles.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "base débil" debe indicar cualquier base cuyo ácido conjugado tenga un pK_a de menos que 11,5; de acuerdo con la publicación *The Pharmaceutical Handbook*, 19ª edición, 1980, página 232. La expresión "base débil farmacéuticamente aceptable" debe ser interpretada consecuentemente. Las bases débiles farmacéuticamente aceptables adecuadas o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para ser usados en la presente invención incluyen los compuestos que exhiben una solubilidad apreciablemente dependiente del pH. Las bases débiles farmacéuticamente aceptables preferidas o sus solvatos para ser usados en la presente invención son más solubles en el intervalo de pH de 1 a 3 que en el intervalo de pH de 4,5 a 8, es decir, son más solubles en las condiciones ácidas encontradas en el estómago de un mamífero que en las condiciones casi neutras de los intestinos de un mamífero.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende,

(i) un núcleo erosionable, núcleo que comprende una base débil farmacéuticamente aceptable, especialmente Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para

el mismo; y

(ii) un revestimiento erosionable alrededor de dicho núcleo, revestimiento que comprende una o más aberturas que se extienden de forma sustancialmente completa a través de dicho revestimiento pero sin penetrar en dicho revestimiento y que comunican desde el entorno de uso hasta dicho núcleo, en el que la liberación de una base débil farmacéuticamente aceptable, especialmente Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo desde el núcleo erosionable se produce sustancialmente a través de dicha(s) abertura(s) y a través de la erosión de dicho revestimiento erosionable bajo condiciones de pH predeterminadas; en donde el núcleo comprende una primera composición y una segunda composición, y cada composición comprende una base débil farmacéuticamente aceptable, especialmente Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("el fármaco") y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma, en donde las primera y segunda composiciones están dispuestas para liberar fármaco a diferentes velocidades de liberación tras la administración de forma que la velocidad de liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación es sustancialmente independiente del pH.

Adecuadamente, la primera composición es formulada de forma que proporcione la liberación inmediata de la base débil farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, por contacto con medios acuosos. Adecuadamente, la segunda composición es formulada de forma que proporcione una liberación modificada de una base débil farmacéuticamente aceptable, por contacto con medios acuosos.

Las composiciones pueden ser conformadas en cualquier forma o conformación mutua con la condición de que se cumpla el objetivo requerido de la invención, pero generalmente cada composición comprende una capa única de fármaco.

La referencia anterior a que el núcleo sea erosionable incluye la situación en la que el núcleo se disgrega parcial o completamente, o se disuelve o se hace poroso, por contacto con el fluido relevante del entorno de forma que permita que el fluido entre en contacto con el agente activo. Adecuadamente, el núcleo se disgrega parcialmente. Adecuadamente, el núcleo se disuelve. Adecuadamente, el núcleo se hace poroso.

Aunque la realización preferida de esta invención proporciona que la erosión del revestimiento es dependiente del pH, el núcleo puede liberar la base débil farmacéuticamente aceptable, como el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, erosionándose de una forma no dependiente del pH.

Lo más adecuadamente, aunque la base débil farmacéuticamente aceptable, como el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es más soluble en el estómago que en los intestinos, el núcleo es formulado de forma que libere fármaco sustancialmente hasta la misma medida tanto en el estómago como en los intestinos, es decir, el núcleo es formulado para compensar la dependencia del pH de la base débil farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el Compuesto A.

La referencia anterior a que el revestimiento es erosionable incluye la situación en la que el revestimiento se disgrega parcial o completamente, o se disuelve, o se hace poroso, por contacto con un fluido del entorno de forma que permite que el fluido entre en contacto con el núcleo. Adecuadamente, el revestimiento se disgrega parcialmente. Adecuadamente, el revestimiento se disgrega completamente. Adecuadamente, el revestimiento se disuelve. Adecuadamente, el revestimiento se hace poroso. Preferentemente, el revestimiento erosionable es un revestimiento entérico, es decir, tiene un umbral del pH definido predeterminado al que se disuelve. Preferentemente, el revestimiento se erosiona

59
H

a un pH mayor que 4,5. Más preferentemente, el revestimiento se erosiona en el intervalo de pH de 4,5 a 8. Lo más preferentemente, el revestimiento se erosiona en el intervalo del pH de 5 a 7. Preferentemente, el revestimiento entérico es no permeable.

Los materiales y sus mezclas adecuados para ser usados como un material de revestimiento erosionable dependiente del pH en esta invención incluyen diversos polímeros de polimetacrilatos, poli(acetato-ftalato de vinilo) conjuntamente tratado, acetato-trimelitato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, goma laca, polímeros de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y sus copolímeros. Adecuadamente, el material de revestimiento es seleccionado entre acetato-trimelitato de celulosa (CAT), poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa 50, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa 55, Acryl-eze®, Aquateric®, acetato-ftalato de celulosa, Eudragit® L30 D, Eudragit® L, Eudragit® S y goma laca. Lo más preferentemente, el material de revestimiento es Eudragit® L30 D.

Cuando sea necesario, el revestimiento erosionable puede ser modificado mediante la adición de plastificantes o agentes anti-espesantes. Los materiales adecuados para estos fines incluyen materiales céreos como glicéridos, por ejemplo, monoestearato de glicerilo.

Los tamaños normales para la(s) abertura(s), cuando son circulares, que van a ser formadas en el revestimiento, están en el intervalo de 0,5 mm - 8 mm de diámetro, como 1, 2, 3 ó 4 mm de diámetro, dependiendo del tamaño global del comprimido y de la velocidad de liberación deseada. La(s) abertura(s) puede(n) tener también cualquier forma geométrica conveniente, pero generalmente es preferida una forma redondeada, por ejemplo, sustancialmente circular o elíptica. Puede ser formadas también formas más elaboradas, como caracteres de texto o gráficos, con la condición de que la

velocidad de liberación pueda hacerse uniforme en las formas de dosificación individuales. Los tamaños normales de las aberturas no circulares son equivalentes en área a los tamaños anteriormente mencionados para las aberturas circulares, por tanto, en el intervalo de aproximadamente 0,19 a aproximadamente 50,3 mm².

Para los fines de la presente invención, el término "abertura" es sinónimo de orificio, perforación, poro, vía de paso, salida, etc. La(s) abertura(s) puede(n) estar formada(s) mediante métodos descritos en el documento US 5.004.614. Normalmente la(s) abertura(s) pueden formarse por perforación, por ejemplo, usando cabezas de perforación o haces de láser, o mediante punzones que retiren el área cortada. La formación de la(s) abertura(s) puede retirar por defecto una pequeña parte del núcleo expuesto. Es posible también formar a propósito una cavidad debajo de la abertura como un dispositivo de control de la velocidad de liberación, en que la cavidad expone una superficie mayor que la inicial de núcleo que la superficie lisa. Adecuadamente, la(s) abertura(s) se extiende(n) a través del revestimiento erosionable completo de forma que hay una exposición inmediata del núcleo al fluido del entorno cuando el dispositivo es colocado en el entorno deseado de uso.

También es posible formar la(s) abertura(s) in situ cuando la forma de dosificación es administrada, formado un revestimiento que contenga agentes formadores de poros, es decir, un material que se disuelva en el estómago para crear poros en el revestimiento. Normalmente, el agente formador de poros es erosionable en el intervalo de pH de 1 a 3.

En el documento US 5.004.614, la(s) abertura(s) comprenden preferentemente de forma aproximada 10-60% del área superficial total del comprimido, es decir, las superficies superior e inferior de un comprimido biconvexo. En la presente invención, la(s) abertura(s) puede(n) comprender 0,25

a 70%, como 10-70% del área superficial total.

Alternativamente, puede ser útil caracterizar el efecto de control de la velocidad de la(s) abertura(s) mediante la referencia al área de la(s) abertura(s) con relación al
5 área superficial total del comprimido revestido. Adicionalmente, de forma especial en los casos en que el núcleo se erosiona cortando por debajo los bordes de la(s) abertura(s), el efecto de control de la velocidad puede estar relacionado con la circunferencia total de la(s) abertura(s).

10 Un descubrimiento particularmente inesperado es que dos aberturas, por ejemplo una en cada superficie principal de un comprimido biconvexo, liberan un agente activo a partir del núcleo a una velocidad marginalmente mayor que una única abertura de la misma área global. Está indicado también que la variabilidad de la velocidad de liberación a
15 partir de las dos aberturas es menor que la variabilidad de la velocidad de liberación a partir de la correspondiente abertura única. Consecuentemente, en una realización de la invención, el revestimiento del núcleo está provisto con
20 dos o más aberturas. Más preferentemente, el revestimiento erosionable que rodea al núcleo está provisto con dos o más aberturas que se extienden de forma sustancialmente completa a través de dicho revestimiento pero sin penetrar en dicho núcleo y comunican desde el entorno de uso hasta dicho
25 núcleo.

Cuando se proporciona más de una abertura, las aberturas pueden estar ubicadas en la misma superficie de la forma de dosificación oral, o en superficies diferentes. Adecuadamente, la forma de dosificación oral tiene dos aberturas,
30 ras, por ejemplo, una en cada una de las superficies opuestas. Adecuadamente, la forma de dosificación oral es un comprimido que tiene dos superficies principales opuestas, y cada superficie tiene una abertura a través del revestimiento, preferentemente de forma sustancialmente completa a
35 través del revestimiento. El núcleo está adecuadamente dis-

puesto de forma que una abertura proporciona acceso a la primera composición y la otra u otra abertura proporciona acceso a la segunda composición.

5 Como una protección para el material del núcleo, para evitar la contaminación a través de la(s) abertura(s) antes de la dosificación, puede ser deseable proporcionar un revestimiento de sellado convencional al núcleo o bien a la forma de dosificación después de la formación de la(s) abertura(s). La capa de sellado puede ser una subcapa o una
10 sobre-capa del revestimiento erosionable.

Todavía, según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar una forma de dosificación oral, forma de dosificación que comprende una primera composición y una segunda composición, y cada com-
15 posición comprende una base débil farmacéuticamente aceptable, como Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("el fármaco") y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma, en donde la primera y segunda composiciones están dispuestas para liberar fármaco
20 a diferentes velocidades de liberación tras la administración, de forma que la velocidad de liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación es sustancialmente independiente del pH;

procedimiento que comprende al menos las etapas se-
25 cuenciales o simultáneas de:

- (i) formular el fármaco en la primera composición; y
- (ii) formular el fármaco en la segunda composición;

con lo que la primera y segunda composiciones son formuladas para liberar fármaco a diferentes velocidades de
30 liberación tras la administración, de forma que la velocidad de liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación es sustancialmente independiente del pH.

En un aspecto preferido, se proporciona un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación
35 oral que comprende (i) un núcleo erosionable, núcleo que

comprende una base débil farmacéuticamente aceptable, como Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo; y (ii) un revestimiento erosionable alrededor de

5 dicho núcleo, revestimiento que comprende una o más aberturas que se extienden de forma sustancialmente completa a través de dicho revestimiento pero sin penetrar en dicho núcleo y que comunican desde el entorno de uso hasta dicho núcleo, con lo que la liberación de una base débil farma-

10 céuticamente aceptable, como Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo desde el núcleo erosionable se produce sustancialmente a través de dicha(s) abertura(s) y a través de la erosión de dicho revestimiento erosionable bajo condiciones de pH predeterminadas; caracterizado porque el núcleo comprende una primera composición

15 y una segunda composición, y cada composición comprende la base débil farmacéuticamente aceptable, como compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("el fármaco") y un vehículo farmacéuticamente aceptable

20 para el mismo, en donde la primera y segunda composiciones están dispuestas para liberar fármaco a diferentes velocidades de liberación tras la administración, de forma que la velocidad de liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación es sustancialmente independiente del pH, procedimiento que comprende:

25 (a) formular un núcleo erosionable que comprende la base débil farmacéuticamente aceptable, como Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo;

30 (b) revestir dicho núcleo con un revestimiento erosionable; y

(c) crear una o más aberturas en el revestimiento, en que dichas aberturas se extienden de forma sustancialmente completa a través de dicho revestimiento sin penetrar en

35 dicho núcleo y comunican desde el entorno de uso hasta di-

cho núcleo.

La primera y segunda composiciones puede ser preparadas comprimiendo los ingredientes adecuados de una manera convencional para formar una masa compactada en múltiples 5 capas, que comprenden el núcleo de la forma de dosificación (también denominado en la presente memoria descriptiva "núcleo del comprimido"). El núcleo del comprimido puede ser preparado usando excipientes convencionales para comprimidos y métodos de compresión de formulaciones. Por tanto, el 10 núcleo comprende normalmente el agente o agentes activos junto con excipientes que confieren características satisfactorias de tratamiento y compresión como diluyentes, aglutinantes y lubricantes. Los excipientes adicionales que pueden formar parte del núcleo del dispositivo incluyen 15 disgregantes, sabores, colorantes, agentes modificadores de la liberación y/o agentes solubilizantes como tensioactivos, modificadores del pH y vehículos complejantes. Normalmente, el agente activo y los excipientes se mezclan a fondo antes de la compresión en forma de un núcleo sólido. El 20 núcleo del dispositivo puede ser formado por métodos de granulación en húmedo, métodos de granulación en seco o por compresión directa. El núcleo puede ser producido según cualquier forma pre-seleccionada deseada como una forma bi-convexa, hemiesférica, casi hemiesférica, redonda, oval, 25 generalmente elipsoidal, rectangular, generalmente cilíndrica o poliédrica, por ejemplo, una forma una forma de prisma triangular. La expresión "casi hemiesférica" debe ser interpretada de la manera descrita en el documento US 5.004.614. Adecuadamente, el núcleo es formulado en una 30 forma bi-convexa, por ejemplo, que tenga dos superficies opuestas en forma de cúpula.

El núcleo puede estar revestido con un material erosionable adecuado dependiente del pH mediante cualquier método de revestimiento farmacéuticamente aceptable. Ejemplos 35 incluyen los métodos de revestimiento descritos en el docu-

mento US 5.004.614 y el revestimiento con películas, revestimiento con azúcares, revestimiento por pulverización, revestimiento por inmersión, revestimiento por compresión o revestimiento electrostático. Los métodos típicos incluyen pulverizar el revestimiento sobre el núcleo del comprimido en un dispositivo de revestimiento de bandejas rotatorias o en un dispositivo de revestimiento de lecho fluidizado hasta que se alcance el grosor de revestimiento deseado. Adecuadamente, el revestimiento es proporcionado para añadir aproximadamente 4 a 8 mg/cm² o 5-7 mg/cm² de polímero seco alrededor del área superficial del comprimido. Normalmente esto da lugar a un aumento de peso (con relación al núcleo) de 3-10% ó 5-10% en peso. Adecuadamente, el revestimiento tiene un grosor en el intervalo de 0,05 a 0,5 mm.

Como se indicó anteriormente, la forma de dosificación oral de la presente invención se considera que es adecuada para una administración de una vez al día y durante el uso se indica que proporciona in efecto terapéutico durante un período de tiempo prolongado, como hasta 24 horas, por ejemplo, hasta 12, 14, 16, 18, 20 y 24 horas por dosis unitaria.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "liberación modificada" significa una composición que ha sido diseñada para producir un perfil farmacocinético deseado mediante la elección de la formulación. La liberación modificada incluye también composiciones de liberación modificada en combinación con composiciones de liberación no modificada. Por ejemplo, la expresión "liberación modificada" debe comprender una liberación retardada, por impulsos y sostenida sola o en cualquier combinación.

En un aspecto, la composición de liberación modificada proporciona la liberación retardada de una base débil farmacéuticamente aceptable, como compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La liberación retardada es convenientemente obtenida mediante el uso de

una formulación resistente a jugos gástricos como una formulación entérica. Esta formulación entérica puede comprender multi-partículas, como esferas en forma de multi-partículas, revestidas con polímeros resistentes a los jugos gástricos. Adecuadamente, los polímeros resistentes a los jugos gástricos incluyen polímeros suministrados a partir de metacrilatos, acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo) y ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. Ejemplos de estos polímeros incluyen Eudragit L30D-55® (poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1) por ejemplo Eudragit L30D-55® o Eudragit FS 30D®, Aquateric® (acetato-ftalato de celulosa), Suretic® (poli(acetato-ftalato de vinilo)), HPMCP-HP-55S® (ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa).

Las multipartículas incluyen sustratos revestidos desiguales revestidos con fármacos, como esferas de lactosa, o sustratos desiguales que contienen fármacos, como esferas de lactosa que contienen fármacos. Estas multipartículas están revestidas en la medida necesaria con una formulación entérica apropiada, por ejemplo, un polímero de polimetacrilato. Un ejemplo de un polímero de polimetacrilato adecuado es Eudragit L100-55® (poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1), por ejemplo, Eudragit L30D-55® o Eudragit FS 30D®.

En un aspecto adicional, la composición de liberación modificada proporciona la liberación sostenida de una base débil farmacéuticamente aceptable, como Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, proporcionando a liberación del agente activo durante un periodo de tiempo hasta 26 horas; adecuadamente en el intervalo de 4 a 24 horas; preferentemente en el intervalo de 12 a 24 horas.

La liberación sostenida es proporcionada normalmente mediante el uso de una matriz de liberación sostenida,

habitualmente en forma de comprimido, como matrices disgregantes, no disgregantes o erosionables.

La liberación sostenida es adecuadamente obtenida mediante el uso de una formulación para comprimidos de matriz no disgregante. Las formulaciones de comprimidos de matrices no disgregantes son proporcionadas mediante la incorporación de metacrilatos, acetatos de celulosa, carbomeros y ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa en el comprimido. Ejemplos de materiales adecuados incluyen Eudragit RS® (poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato-cloruro de trimetilaminioetilo) 1:2:0,1), Eudragit RL® (poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato-cloruro de trimetilamonioetilo 1:2:0,2), Carbopol 971P® (carbomero), HPMCP-HP-55S® (ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa).

La liberación sostenida es adicionalmente obtenida mediante el uso de una formulación de comprimidos de matriz disgregante, por ejemplo, incorporando metacrilatos, metil-celulosa o hidroxipropil-metil-celulosa en el comprimido. Ejemplos de materiales adecuados incluyen Eudragit L® (poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1) y Methocel K4M® (hidroxipropil-metil-celulosa).

La liberación sostenida puede ser conseguida también usando multipartículas revestidas con membranas semipermeables. Las multipartículas incluyen sustratos revestidos desiguales revestidos con fármacos, como esferas de lactosa, o sustratos que contienen fármacos, como esferas de lactosa que contienen fármacos/Avicel® (celulosa microcristalina). Estas multipartículas están revestidas en la medida necesaria con las membranas semipermeables apropiadas, como un polímero de etil-celulosa.

Todavía, en un aspecto adicional, la composición de liberación modificada proporciona la liberación por impulsos de una base débil farmacéuticamente aceptable, como

Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, proporcionando hasta 4, por ejemplo 2, impulsos de agente activo por 24 horas.

Los materiales adecuados para una composición de liberación inmediata, como la primera composición, incluyen sacarosas, por ejemplo, lactosa y maltosa. Lo más adecuadamente, la composición de liberación inmediata es predominantemente lactosa. Más adecuadamente, la composición de liberación inmediata consiste esencialmente en lactosa y estearato de magnesio.

La cantidad de base débil farmacéuticamente activa o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma que va a ser usada de acuerdo con la presente invención es una cuestión que debe ser determinada basándose en consideraciones farmacéuticas típicas, por ejemplo, las dosificaciones conocidas de la base débil farmacéuticamente activa o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y no está limitada por el procedimiento de esta invención.

En particular, cuando el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo es usado de acuerdo con la presente invención, un intervalo de dosificación adecuado es hasta 12 mg, por ejemplo, 1 a 12 mg. Por tanto, las formas de dosificación adecuadas comprenden 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las formas de dosificación particulares comprenden 2 a 4 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las formas de dosificación particulares comprenden 4 a 8 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las formas de dosificación particulares comprenden 8 a 12 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente

aceptable del mismo.

Una forma de dosificación comprende 1 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Una forma de dosificación comprende 2 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Las formas de dosificación preferidas comprenden 4 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las formas de dosificación preferidas comprenden 8 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 La cantidad de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo presentes en la primera composición y la segunda composición se pueden hacer variar de acuerdo con el perfil de disolución deseado.

- 20 Por ejemplo, cuando la forma de dosificación oral comprende 8 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el núcleo del comprimido comprende adecuadamente una capa que comprende 1 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende 7 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 Alternativamente, el núcleo del comprimido puede comprender una capa que comprende 4 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende 4 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Más adecuadamente, el núcleo
- 30 del comprimido comprende una capa que comprende 2 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende 6 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 Preferentemente, el núcleo del comprimido comprende una capa que comprende 3 mg de Compuesto A o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende 5 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Cuando la forma de dosificación oral comprende 2 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el núcleo del comprimido comprende adecuadamente una capa que comprende 0,75 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende 1,25 mg de Compuesto A o una sal o solvato
10 farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando la forma de dosificación oral comprende 4 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el núcleo del comprimido comprende adecuadamente una capa que comprende 1,5 mg de Compuesto A o una sal o
15 solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende 2,5 mg de Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Mediante el ajuste de las velocidades de liberación de la primera y segunda composiciones, y ajustando las demás
20 variables anteriormente mencionadas y el área superficial del núcleo expuesto, las velocidades de liberación en las diferentes condiciones del entorno pueden ser armonizadas para obtener velocidades de liberación comparables bajo diferentes entornos corporales, y conseguir así una dosifica-
25 ción más constante a un paciente.

Preferentemente, las velocidades de disolución de las formas de dosificación oral de esta invención son dispuestas, por ejemplo, mediante un ajuste rutinario del revestimiento erosionable y las dimensiones de la(s) abertura(s),
30 de forma que la velocidad de liberación es sustancialmente similar en los diferentes entornos de pH experimentados por la forma de dosificación tras la administración. Las velocidades de disolución pueden ser valoradas mediante ensayo *in vitro* en las soluciones de los valores apropiados del
35 pH. Por ejemplo, cuando se compara la disolución en el es-

tómago y los intestinos, se pueden llevar a cabo ensayos inicialmente a pH 1,5 con una transferencia hasta pH 6,8 después de 2 horas o 4 horas, y un tiempo supuesto para la residencia en el estómago antes de vaciarse en los intesti-
5 nos de un paciente teórico en estados de ayunas y alimentación, respectivamente.

Como se mencionó anteriormente, el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando es administrado en una forma de dosificación oral de esta
10 invención, está indicado para que sea útil para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, estados asociados con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma; enfermedad de Alzheimer, soriasis, asma, aterosclerosis, síndrome metabólico, tolerancia dificultada a la
15 glucosa y ayuno impedido de glucosa (en lo sucesivo denominados "trastornos de la invención"). Adecuadamente, el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando es administrado en una forma de dosificación oral de esta invención, está indicado para que sea
20 útil en el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus, estados asociados con la diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma. Adecuadamente, el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando es administrado en una forma de dosificación oral de
25 esta invención está indicado para que sea útil en el tratamiento y/o profilaxis de la soriasis. Adecuadamente, el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo está indicado para que sea útil en el tratamiento y/o profilaxis del asma. Adecuadamente, el Compuesto A o
30 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando es administrado en una forma de dosificación oral de esta invención, está indicado para que sea útil en el tratamiento y/o profilaxis de la aterosclerosis. Adecuadamente, el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente
35 aceptable del mismo, cuando es administrado en una forma de

dosificación oral de esta invención, está indicado para que sea útil en el tratamiento y/o profilaxis del síndrome metabólico. Adecuadamente, el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo está indicado para
5 que sea útil en el tratamiento y/o profilaxis de la tolerancia dificultada a la glucosa. Adecuadamente, el Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando es administrado en una forma de dosificación oral de esta invención, está indicado para que sea útil en
10 el tratamiento y/o profilaxis del ayuno dificultado de glucosa.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos de la invención, método que comprende administrar una forma de dosificación oral de esta invención
15 que comprende Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano o un mamífero no humano que lo necesite.

En una realización preferida adicional, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral de la invención que comprende Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para ser usado en el
20 tratamiento y/o profilaxis de los trastornos de la invención.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "farmacéuticamente aceptable" abarca compuestos, composiciones e ingredientes para un uso tanto en seres humanos como veterinario. Por ejemplo, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" abarca una sal aceptable en
30 veterinaria. En particular las formas de sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto A incluyen las descritas en la patente europea número 0.306.228 y la solicitud de patente internacional, número de publicación WO 94/05659. Una forma particularmente preferida del Compuesto A es la
35 sal de maleato.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los hidratos.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término " C_{max} " significa la concentración del nivel medio
5 máximo en plasma.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, "AUC" significa el área media bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo sobre el intervalo de dosificación en estado estacionario.

10 No están indicados efectos toxicológicos adversos en los tratamientos anteriormente mencionados.

Todas las publicaciones, incluidas, pero sin limitación, las patentes y solicitudes de patentes citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la misma como referencia como si cada publicación individual estuviera específica e individualmente incorporada como referencia a la
15 presente memoria descriptiva, como si se expusiera en su totalidad.

En los siguientes ejemplos, se formaron núcleos de comprimidos por medios convencionales mezclando conjuntamente los ingredientes activos con excipientes y comprimiendo para formar un núcleo de comprimido multicapas. Estos ejemplos están concebidos para que sean una ilustración en lugar de una limitación de la presente invención, y el
20 Compuesto A es usado simplemente como un ejemplo de base débil adecuada para ser usada en la presente invención.

La Figura 1 es un gráfico de la disolución frente al tiempo para formulaciones de una forma de dosificación oral de acuerdo con los Ejemplos 1, 2 y 3 de esta solicitud.

30 **Ejemplo 1**

Se formó un núcleo a partir de las siguientes composiciones:

65
62
60

% p/p

Primera composición

Capa de liberación inmediata

	Compuesto A (como sal de maleato)	5,3
5	Lactosa	94,17
	Óxido de hierro amarillo	0,03
	Estearato de magnesio	0,5

Segunda composición

Capa de liberación modificada

10	Compuesto A (como sal de maleato)	5,3
	HPMC	30,0
	Lactosa	62,7
	Dióxido de silicio coloidal	0,5
	Estearato de magnesio	1,5

15 mediante compresión para formar comprimidos bicapas cóncavos normales de 7 mm de 200 mg (50 mg de la capa de liberación inmediata y 150 mg de la capa de liberación modificada).

20 Los núcleos de los comprimidos fueron revestidos con una subcapa basada en HPMC y una resina de polimetacrilato soluble a pH 5,5 hasta un peso total de 217,3 mg.

25 Se perforó una abertura de 3,0 mm de diámetro a través del revestimiento en cada una de las dos superficies principales de los núcleos revestidos para exponer la superficie del núcleo.

Ejemplo 2

Se formó un núcleo a partir de las siguientes composiciones:

66

% p/p

Primera composición

Capa de liberación inmediata

	Compuesto A (como sal de maleato)	5,3
5	Lactosa	94,17
	Óxido de hierro amarillo	0,03
	Estearato de magnesio	0,5

Segunda composición

Capa de liberación modificada

10	Compuesto A (como sal de maleato)	5,3
	HPMC	30,0
	Lactosa	62,7
	Dióxido de silicio coloidal	0,5
	Estearato de magnesio	1,5

15 mediante compresión para formar comprimidos bicapas cóncavos normales de 7 mm de 200 mg (50 mg de la capa de liberación inmediata y 150 mg de la capa de liberación modificada).

20 Los núcleos de los comprimidos fueron revestidos con una subcapa basada en HPMC y una resina de polimetacrilato soluble a pH 5,5 hasta un peso total de 217,3 mg.

25 Se perforó una abertura de 4,0 mm de diámetro a través del revestimiento en cada una de las dos superficies principales de los núcleos revestidos para exponer la superficie del núcleo.

Ejemplo 3

Se formó un núcleo a partir de las siguientes composiciones:

% p/p

30 Primera composición

Capa de liberación inmediata

	Compuesto A (como sal de maleato)	7,95
	Lactosa	91,52
	Óxido de hierro amarillo	0,30
35	Estearato de magnesio	0,5

67
64

Segunda composición

Capa de liberación modificada

	Compuesto A (como sal de maleato)	4,4
	HPMC	30,0
5	Lactosa	63,6
	Dióxido de silicio coloidal	0,5
	Estearato de magnesio	1,5

mediante compresión para formar comprimidos bicapas cóncavos normales de 7 mm de 200 mg (50 mg de la capa de liberación inmediata y 150 mg de la capa de liberación mo-
10 dificada).

Los núcleos de los comprimidos fueron revestidos con una subcapa basada en HPMC y una resina de polimetacrilato soluble a pH 5,5 hasta un peso total de 217,3 mg.

15 Se perforó una abertura de 3,0 mm de diámetro a través del revestimiento en cada una de las dos superficies principales de los núcleos revestidos para exponer la superficie del núcleo.

Los perfiles de disolución para las formas de dosifi-
20 cación de los Ejemplos 1, 2 y 3 se muestran en la Figura 1 de los dibujos que se acompañan.

Un estudio para evaluar las características farmacoci-
néticas de seis formulaciones de liberación modificada de
Compuesto A (8 mg) en voluntarios sanos después de dosifi-
25 caciones repetidas

Objetivo principal

Comparar las características farmacocinéticas de seis formulaciones de liberación modificada de Compuesto A con las de una formulación de liberación inmediata de Compuesto
30 A en estado de ayunas.

Objetivos secundarios

Investigar el efecto de la alimentación sobre las ca-
racterísticas farmacocinéticas de dosis repetidas de seis formulaciones de liberación modificada de Compuesto A.

35 Comparar las características farmacocinéticas de dosis

única de seis formulaciones de liberación modificada de Compuesto A con las de una formulación de liberación inmediata de Compuesto A en estado de ayunas.

Investigar las características farmacocinéticas de seis formulaciones de liberación modificada y una formulación de liberación inmediata de Compuesto A bajo una dosificación repetida con relación a una dosificación única.

Valorar la tolerancia de dosis orales repetidas de cada una de las seis formulaciones de liberación modificada de Compuesto A.

Diseño del estudio

Este fue un estudio cruzado, en tres períodos, de etiqueta abierta y al azar con los tres grupos paralelos realizado en voluntarios sanos. Cada sujeto participó en tres sesiones de estudio separadas por un período de descanso de al menos 48 horas. En cada sesión de estudio, los sujetos se dispusieron al azar para recibir la formulación de liberación inmediata de Compuesto A (4 mg) dos veces al día, o bien dos de seis formulaciones de liberación modificada de Compuesto A (8 mg). La formulación de liberación inmediata de Compuesto A (4 mg) fue proporcionada dos veces al día durante seis días y en la mañana del séptimo día bajo condiciones de ayuno. Cada formulación de liberación modificada de Compuesto A (8 mg) fue proporcionada una vez al día durante siete días, bajo condiciones de ayuno, y seguidamente bajo condiciones de alimentación en el octavo día.

Número y naturaleza de los sujetos

Se reclutó un número suficiente de sujetos de forma que 42 sujetos evaluables completaron el estudio (es decir, al menos 13 sujetos por grupo paralelo). Los sujetos eran voluntarios masculinos y femeninos sanos con edades entre 18 y 65 años (inclusive).

Administración del tratamiento

Durante cada sesión de estudio, los sujetos en cada uno de los tres grupos paralelos recibieron dosis orales

69
LF

repetidas de formulación de liberación inmediata de Compuesto A (4 mg) dos veces al día durante siete días, o bien dos de seis formulaciones de liberación modificada de Compuesto A (8 mg) administradas una vez al día durante ocho días.

Criterios de evaluación

Las características farmacocinéticas (AUC y C_{max}) para la formulaciones de liberación inmediata y liberación modificada fueron los parámetros farmacocinéticos principales. Los parámetros farmacocinéticos secundarios fueron t_{max} y $t_{1/2}$ de formulaciones de liberación inmediata y liberación modificada. Las muestras de plasma para el análisis farmacocinético del Compuesto A se obtuvieron antes de la administración de la medicación en estudio todos los días en cada sesión de estudio: sobre un intervalo de 12 horas los días uno y siete, cuando se dosificó con la formulación de liberación inmediata de Compuesto A (Régimen A); y durante un intervalo de 24 horas los días uno, siete y ocho cuando se dosificó con una formulación de liberación modificada de Compuesto A (Regímenes B-G). Las concentraciones en plasma para los análisis farmacocinéticos de Compuesto A se determinaron por metodologías de ensayos validados.

Resultados de seguridad

No hubo muertes ni acontecimientos adversos graves durante el estudio.

Resultados farmacocinéticos

De las seis formulaciones de liberación modificada (MR) de Compuesto A (componentes de IR y MR) ensayadas, una formulación (Régimen F) fue seleccionada para proseguir el estudio clínico de confirmación. Los resultados de PK para esta formulación de liberación modificada en estado en ayunas y de alimentación se proporcionan en la Tabla 1 siguiente.

20
67

5 Tabla 1: Estimaciones puntuales de intervalos de confianza para AUC (ng.h/ml), C_{max} (ng/ml), t_{max} (h) y t_{1/2} (h) de formulación de liberación modificada de Compuesto A en comparación con formulación de liberación inmediata de Compuesto A en los días 1 y 7 en estado de alimentación, y formulación de liberación modificada de Compuesto A en el día 8 en estado de alimentación

<u>MR de compuesto A frente a IR en el día 1</u>			
Parámetro	Comparación	Estimación puntual	90% CI
AUC (0-∞) (ng.h/ml) ¹	MR (día 1): IR (día 1)	1,00	(0,92, 1,09)
C _{max} (ng/ml) ¹	MR (día 1): IR (día 1)	0,88	(0,77, 1,01)
t _{max} (h) ²	MR (día 1): IR (día 1)	3,00	(2,75, 3,25)
t _{1/2} (h) ¹	MR (día 1): IR (día 1)	2,19	(1,87, 2,58)
<u>Compuesto A frente a IR en el día 7</u>			
AUC (0-24) (ng.h/ml) ¹	MR (día 7): IR (día 7)	0,99	(0,92, 1,08)
C _{max} (ng/ml) ¹	MR (día 7): IR (día 7)	0,94	0,82, 1,08)
t _{max} (h) ²	MR (día 7): IR (día 7)	3,25	(3,00, 4,25)
t _{1/2} (h) ¹	MR (día 7): IR (día 7)	1,92	(1,63, 2,27)

71
ES

<u>MR de compuesto A frente a IR en el día 1</u>			
Parámetro	Comparación	Estimación puntual	90% CI
<u>MR en alimentación de Compuesto A frente a MR en ayunas</u>			
AUC (0-24) (ng.h/ml) ¹	MR (día 8): IR (día 7)	0,98	(0,90, 1,06)
C _{max} (ng/ml) ¹	MR (día 8): IR (día 7)	1,04	(0,89, 1,21)
t _{max} (h) ²	MR (día 8): IR (día 7)	4,01	(3,00, 5,50)
t _{1/2} (h) ¹	MR (día 8): IR (día 7)	0,68	(0,57, 0,82)
1 - representa la relación de medias geométricas ajustadas.			
2 - representa la diferencia mediana estimada.			

En comparación con el Compuesto A (4 mg) dos veces al día, la formulación de referencia de liberación inmediata, el 90% de CI para la relación media geométrica para AUC de la formulación de liberación modificada de Compuesto A estaba dentro de 80-125% a continuación de dosis única (día 1) y repetida (día 7). Además de ello, el 90% de CI estaba dentro de 80-125% para AUC y C_{max} cuando la formulación de MR fue administrada con una comida de elevado contenido de grasas (día 8) en comparación con el estado de alimentación (día 7). Ninguna de las demás formulaciones de liberación modificada fue bioequivalente a la formulación de liberación inmediata en cuanto a AUC así como en cuanto a C_{max}, como tampoco hubo un efecto relevante de la alimentación.

Se desarrolló previamente un modelo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) para describir los efectos retardado e indirecto de Compuesto A sobre las concentraciones en plasma en ayunas de glucosa y de hemoglobina Alc en pacientes diabéticos (25 de mayo de 2000, Documentación de

72
GA

la Sesión de la FDA presentada a Avandia IND 43, 468, n° de serie 266). El modelo estimó que la concentración de Compuesto A asociada con la estimulación máxima media (SC50) de utilización de glucosa era ~52 ng/ml. El tiempo por encima de SC50 se determinó para el Compuesto A 4 mg dos veces al día, liberación inmediata y 8 mg de formulación de liberación modificada como se muestra en la Tabla 2 siguiente.

10 **Tabla 2: Media (SD) del tiempo (h) por encima de SC50 (~52 ng/ml) para IR de 4 mg de Compuesto A y MR de 8 mg de compuesto A en los días 1 y 7, y MR de 8 mg de Compuesto A en el día 8 (estado de ayunas)**

	Día 1	Día 7	Día 8 (Alimentación)
IR de 4 mg de BID	15,7 (2,6)	16,3 (3,3)	
MR de 8 mg	15,5 (4,2)	15,4 (3,3)	16,0 (3,5)

15 En una dosificación única y repetida, el tiempo por encima de SC50 era congruente entre la IR de 4 mg administrada dos veces al día y la MR de 8 mg de formulación de Compuesto A administrada una vez al día. Además de ello, la presencia de alimentación parecía tener poco impacto sobre
20 el tiempo por encima de SC50.

Conclusión

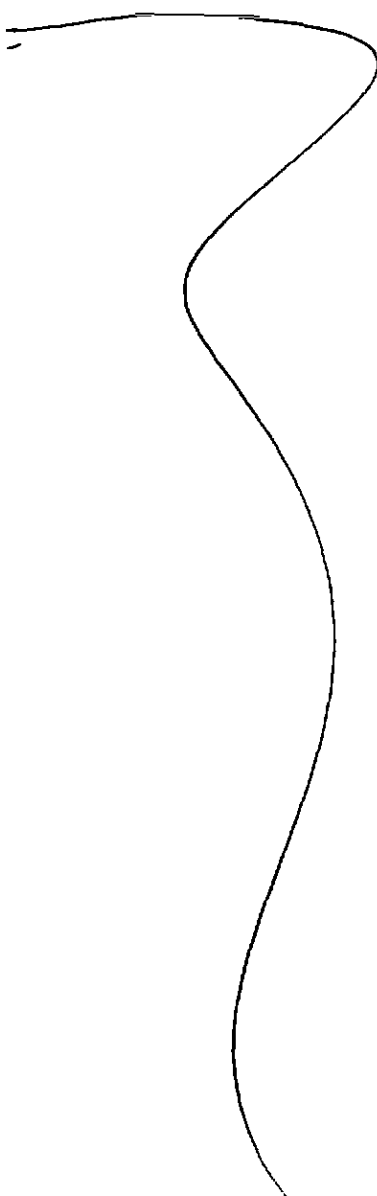
Una formulación de comprimido de liberación modificada (8 mg) de Compuesto A una vez al día (que comprendía un componente de IR y de MR) se identificó que era bioequivalente una formulación de liberación inmediata de Compuesto
25 A dos veces al día (4 mg) durante una dosificación repetida. Después de la administración con un desayuno de elevado contenido en grasas, la AUC y la C_{max} de la formulación de liberación modificada de Compuesto A en estado estacionario
30 era equivalente a la observada bajo condiciones de ayunas.

Además de ello, el tiempo por encima de SC50 era con-

73
71

gruente entre la formulación de liberación inmediata de 4 mg administrada dos veces al día y la formulación de liberación modificada de 8 mg administrada una vez al día. La presencia de alimentos parecía tener poco impacto sobre el tiempo por encima de SC50.

Las dosis múltiples de formulación de liberación inmediata de 40 mg de compuesto A o formulación de liberación modificada de Compuesto A (8 mg) administrada bajo condiciones de ayunas fueron generalmente seguras y bien toleradas por sujetos sanos.



C

C

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral, que comprende una primera composición y una segunda composición, y cada composición comprende una base débil farmacéuticamente aceptable ("el fármaco") y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma, en la que la primera y segunda composiciones están dispuestas para liberar fármaco a diferentes velocidades de liberación tras la administración, de forma que la velocidad de liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación es sustancialmente independiente del pH.

2. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 1, en la que la velocidad de liberación del fármaco a partir de la primera composición es sustancialmente mayor que a partir de la segunda composición.

3. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en la que la primera composición es una composición de liberación inmediata.

4. Una forma de dosificación oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la segunda composición es una composición de liberación modificada.

5. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 1, en la que la velocidad de liberación de la primera y/o segunda composición(es) a partir de la forma de dosificación es una liberación modificada.

6. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 5, que comprende una tercera composición que no comprende sustancialmente ninguna sustancia de fármaco.

7. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 6, en la que dicha tercera composición es una composición entérica.

8. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 7, en la que dicha tercera composición comprende una o más aberturas que se extienden de forma sustancialmente completa a través de la tercera composición, exponiendo así

al menos una superficie de la primera y/o segunda composición(es) al entorno de uso.

9. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 1, en la que la primera composición está dispuesta de forma que en uso libere sustancialmente la totalidad de la base débil farmacéuticamente aceptable en el estómago.

10. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 1, en la que la segunda composición está dispuesta de forma que en uso libere sustancialmente la totalidad de la base débil farmacéuticamente aceptable en el intestino delgado.

11. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 1, forma de dosificación que está dispuesta para liberar la base débil farmacéuticamente aceptable de forma que el valor de la concentración del nivel medio máximo en plasma (" C_{max} ") del fármaco se mantenga de forma sustancialmente independiente de la alimentación durante el uso.

12. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 1, forma de dosificación que está dispuesta para liberar la base débil farmacéuticamente aceptable de forma que el área media bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo durante el intervalo de dosificación en estado estacionario (" AUC ") es mantenida de forma sustancialmente independiente de la alimentación durante el uso.

13. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 1, forma de dosificación que está dispuesta para liberar la base débil farmacéuticamente aceptable de forma que tanto el valor de C_{max} como la AUC observados tras la administración son mantenidos de forma sustancialmente independiente de la alimentación durante el uso.

14. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 1, que comprende,

(i) un núcleo erosionable, núcleo que comprende una base débil farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma; y

76
7/11

(ii) un revestimiento erosionable alrededor de dicho núcleo, revestimiento que comprende una o más aberturas que se extienden de forma sustancialmente completa a través de dicho revestimiento pero sin penetrar en dicho núcleo y que comunican desde el entorno de uso hasta dicho núcleo, en donde la liberación de la base débil farmacéuticamente aceptable desde el núcleo erosionable se produce sustancialmente a través de dicha(s) abertura(s) y a través de la erosión de dicho revestimiento erosionable bajo condiciones de pH predeterminadas;

en donde el núcleo comprende una primera composición y una segunda composición, y cada composición comprende una base débil farmacéuticamente aceptable ("el fármaco") y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma, en que la primera y la segunda composiciones están dispuestas para liberar fármaco a diferentes velocidades de liberación tras la administración, de forma que la velocidad de liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación es sustancialmente independiente del pH.

15. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 14, en la que la primera composición es formulada de forma que proporcione la liberación inmediata de la base débil farmacéuticamente aceptable por contacto con medios acuosos.

16. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en la que la segunda composición es formulada de forma que proporcione una liberación modificada de una base débil farmacéuticamente aceptable por contacto con medios acuosos.

17. Una forma de dosificación oral según la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación es una forma de comprimido.

18. Una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la base débil farmacéuticamente aceptable es 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-

72/3

piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

19. Un procedimiento para preparar una forma de dosificación oral que comprende una primera composición y una
5 segunda composición, y cada composición comprende una base débil farmacéuticamente aceptable ("el fármaco") y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma, según la reivindicación 1, procedimiento que comprende al menos las etapas secuenciales o simultáneas de:

- 10 (i) formular el fármaco en la primera composición; y
(ii) formular el fármaco en la segunda composición;

con lo que la primera y segunda composiciones son formuladas para liberar fármaco a diferentes velocidades de liberación tras la administración, de forma que la veloci-
15 dad de liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación es sustancialmente independiente del pH.

20. Un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación oral que comprende un núcleo erosionable, núcleo que comprende una base débil farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la
20 misma; y un revestimiento erosionable alrededor de dicho núcleo, revestimiento que comprende una o más aberturas que se extienden de forma sustancialmente completa a través de dicho revestimiento pero sin penetrar en dicho núcleo y que
25 comunican desde el entorno de uso hasta dicho núcleo, en el que la liberación de base débil farmacéuticamente aceptable desde el núcleo erosionable se produce sustancialmente a través de dicha(s) abertura(s) y a través de la erosión de dicho revestimiento erosionable bajo condiciones de pH pre-
30 determinadas, según la reivindicación 14, procedimiento que comprende:

- (a) formular un núcleo erosionable que comprende la base débil farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma;
35 (b) revestir dicho núcleo con un revestimiento erosio-

nable; y

(c) crear una o más aberturas en el revestimiento, en que dichas aberturas se extienden de forma sustancialmente completa a través de dicho revestimiento sin penetrar en
5 dicho núcleo y comunican desde el entorno de uso hasta dicho núcleo.

21. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos de la invención en un ser humano o un mamífero no humano, método que comprende administrar una forma
10 de dosificación oral según la reivindicación 1, que comprende Compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano o un mamífero no humano que lo necesita.

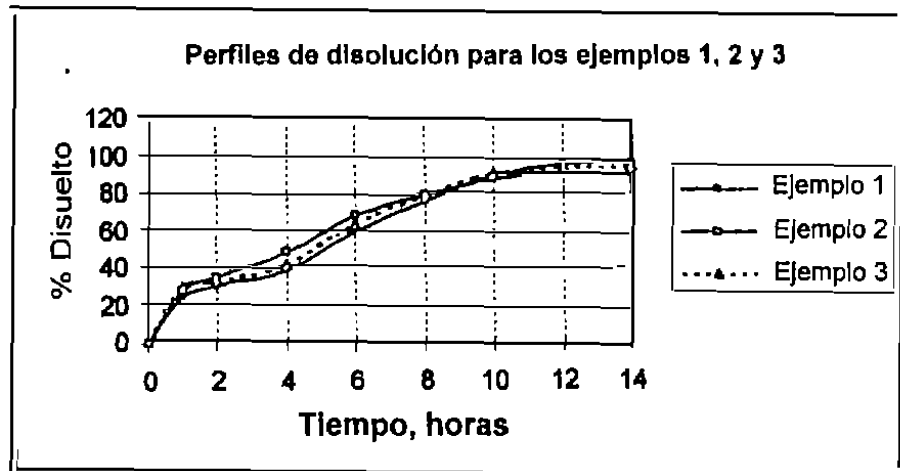
U

U

Resumen

Una forma de dosificación oral una primera composición y una segunda composición, y cada composición comprende una base débil farmacéuticamente aceptable, especialmente Com-
5 puesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("el fármaco") y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, en donde la primera y segunda com-
posiciones están dispuestas para liberar fármaco a diferen-
tes velocidades de liberación tras la administración, de
10 forma que la velocidad de liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación es sustancialmente independien-
te del pH; un procedimiento para preparar esta forma de do-
sificación y el uso de esta forma de dosificación en medi-
cina.

Fig. 1



GlaxoSmithKline
PATENT COOPERATION TREATY
RECEIVED BRENTFORD

24 NOV 2004

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GIDDINGS, Peter, John
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property
(CN925.1)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
United Kingdom

Date of mailing (day/month/year)

16 November 2004 (16.11.2004)

Applicant's or agent's file reference

LLK/PB60428

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2004/008843

International filing date (day/month/year)

06 August 2004 (06.08.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

HOKE, Frank, John
GlaxoSmithKline
Five Moore Drive
Research Triangle Park, North
Carolina 27709
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

HOKE, John, Francis
GlaxoSmithKline
Five Moore Drive
Research Triangle Park, North
Carolina 27709
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the designated Offices concerned



the International Searching Authority



the elected Offices concerned



the International Preliminary Examining Authority



other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Isabella BULOZ (Fax 338-87.20)

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Telephone No. (41-22) 338 8479

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 February 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/013935 A3

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/20, 9/28**

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/008843

(22) International Filing Date: 6 August 2004 (06.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/493,388 7 August 2003 (07.08.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **SB PHARMCO PUERTO RICO INC.** [US/US]; The Prentice Hall Corp. System of P.R. Inc., c/o FGR Corporate Services Inc., BBV Tower, 8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue (PR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HOKE, John, Francis** [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **MARTINI, Luigi** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **RE, Vincenzo** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **SALE, Mark, Edward** [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US)

(74) Agent: **GIDDINGS, Peter, John**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

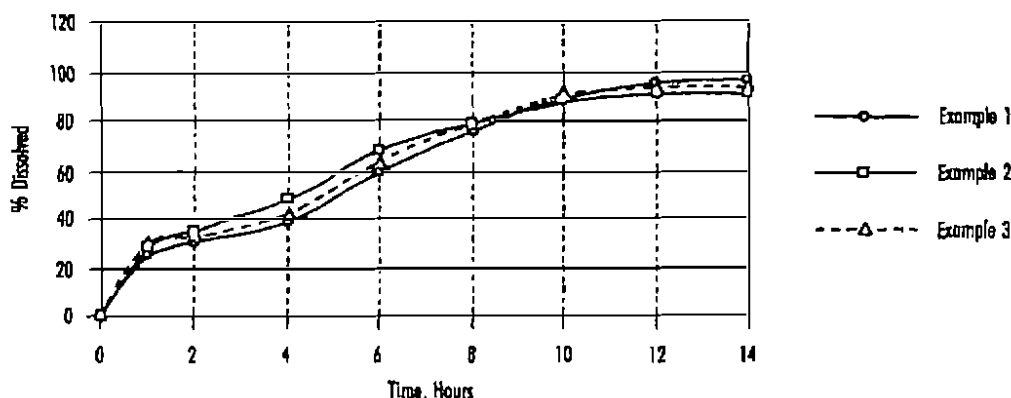
Published:

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

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOSITION FOR RELEASING A WEAK BASE FOR AN EXTENDED PERIOD OF TIME

Dissolution profiles for examples 1, 2 and 3



(57) Abstract: An oral dosage form comprising a first composition and a second composition, each composition comprising a pharmaceutically acceptable weak base, especially Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, ('the drug') and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the first and second compositions are arranged to release drug at differing release rates on administration such that the rate of release of the drug from the dosage form is substantially independent of pH; a process for preparing such a dosage form and the use of such a dosage form in medicine.

WO 2005/013935 A3



6-1
083

(88) Date of publication of the international search report:
14 July 2005

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/008843

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/20 A61K9/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95/22320 A (GLAXO WELLCOME INC) 24 August 1995 (1995-08-24) examples	1-6, 9-13, 19, 21
X	WO 03/007919 A (PHOQUS LIMITED; LANGRIDGE, JOHN, RICHARD; COLLINS, JANINE, CLARE; TIAN) 30 January 2003 (2003-01-30) examples	1-7, 9-13, 19, 21
X	EP 0 431 877 A (LABORATOIRES SMITH KLINE & FRENCH; SMITHKLINE BEECHAM LABORATOIRES PHA) 12 June 1991 (1991-06-12) examples 11-15	1-7, 9-13, 19, 21
	-/-	

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

9 May 2005

Date of mailing of the international search report

20/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-9016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008843

85
B

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/28989 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C; LEWIS, KAREN; LILLIOTT, NICOLA, JAYNE; MACKE) 25 May 2000 (2000-05-25) example 4	1-7, 9-13, 19, 21
A	WO 01/82867 A (AEROPHARM TECHNOLOGY, INC) 8 November 2001 (2001-11-08) the whole document	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/008843

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 21 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/008843

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9522320	A	24-08-1995	US 5407687 A	18-04-1995
			AU 1920595 A	04-09-1995
			WO 9522320 A1	24-08-1995
			ZA 9501374 A	10-01-1996
WO 03007919	A	30-01-2003	BR 0211156 A	10-08-2004
			CA 2457308 A1	30-01-2003
			CN 1556697 A	22-12-2004
			EP 1406597 A1	14-04-2004
			WO 03007919 A1	30-01-2003
			JP 2005501039 T	13-01-2005
EP 0431877	A	12-06-1991	FR 2655266 A1	07-06-1991
			AT 112961 T	15-11-1994
			AU 629071 B2	24-09-1992
			AU 6770490 A	27-06-1991
			CA 2031066 A1	06-06-1991
			DE 69013473 D1	24-11-1994
			DE 69013473 T2	16-03-1995
			DK 431877 T3	03-04-1995
			EP 0431877 A1	12-06-1991
			ES 2062417 T3	16-12-1994
			IE 904364 A1	05-06-1991
			JP 4145016 A	19-05-1992
			NZ 236326 A	26-05-1993
			PT 96078 A	30-09-1991
			US 5229134 A	20-07-1993
			ZA 9009685 A	29-07-1992
WO 0028989	A	25-05-2000	AU 768994 B2	15-01-2004
			AU 3033800 A	05-06-2000
			BG 105568 A	31-01-2002
			BR 9915285 A	07-08-2001
			CA 2351058 A1	25-05-2000
			CN 1348369 A	08-05-2002
			CZ 20011629 A3	12-12-2001
			WO 0028989 A1	25-05-2000
			EP 1131070 A1	12-09-2001
			HR 20010343 A1	30-06-2002
			HU 0104303 A2	28-03-2002
			ID 28783 A	05-07-2001
			JP 2002529504 T	10-09-2002
			NO 20012303 A	04-07-2001
			NZ 511614 A	19-12-2003
			OA 11677 A	12-01-2005
			PL 347634 A1	22-04-2002
			SK 6442001 A3	03-12-2001
			TR 200101333 T2	22-10-2001
			TW 592694 B	21-06-2004
WO 0182867	A	08-11-2001	US 2004081697 A1	29-04-2004
			ZA 200103843 A	14-05-2002
			AU 5745601 A	12-11-2001
			CA 2407713 A1	08-11-2001
			EP 1278513 A2	29-01-2003
			JP 2004516234 T	03-06-2004
			WO 0182867 A2	08-11-2001



Fecha:

87
89

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SB PHARMCO PUERTO RICO, INC.

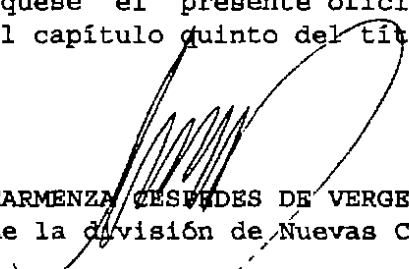
REFERENCIA	Radicación No.	6 9524
	Solicitud internacional	EP2004/008843
	Fecha inicio fase nacional	07/03/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3368

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)
3. Debe aclarar el número de la prioridad de fecha 07/08/2003 por cuanto difiere de la citada en la publicación internacional

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 24 MAR. 2006
jramos