

OK



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-90492

21 EXPEDIENTE No

54 TÍTULO

COMPOSICION FARMACEUTICA ESTABLE DE GLIMEPRIDA
CON LIBERACION INMEDIATA Y METFORMINA CON
LIBERACION PROLONGADA

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71 SOLICITANTE

LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V.

DOMICILIO

COLONIA DEL VALLE 03100, MEXICO, D.F., MEXICO

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C C 438 019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D C ,


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 06-030432 -00000-0000

Fee 2006-09-03 17:40:07 Dep 2020 NUECREACIONES ón

Tit. 2 PATENTES

Evt. 1 REGDEPOSITO

Act 411 PRESENTACIÓN

Folio 83

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
SOLICITUD DE

1

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre **LABORATORIOS SILANES S.A.
DE C.V.**

 Sociedad constituida / existente bajo las
leyes México

 Dirección Amores No. 1304
Colonia del Valle 03100
México D.F.
México

 Domicilio Colonia del Valle, 03100
México, D.F.
México

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

**REPRES
TANTE
O APODERADO**

 Nombre **EMILIO FERRERO**
Dirección Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono 347 36 11
Fax 217 92 11
E-mail eliamas@camvo.com
Domicilio Bogotá Colombia

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

 Número 438.019 T P 31.929

4

**INVENTOR
(E3)
(72)**

 Nombre Antonio SANTIAGO REGALADO
Dirección:
1ª Cerrada Circuito Bahamas No. 15
Colonia Lomas Estrella 09880
Mexico D.F.
México

Nacionalidad o Domicilio Mexicana

Nombre Sixto Serafin ESPINOZA LEÓN

 Dirección:
1ª Cerrada Circuito Bahamas No. 15
Colonia Lomas Estrella 09880
México, D.F.
México

Nacionalidad o Domicilio Mexicana

5

Título (54)

**COMPOSICION FARMACEUTICA ESTABLE DE GLINEPIRIDA
CON LIBERACION INMEDIATA Y METFORMINA CON
LIBERACION PROLONGADA**

6

Clasificación Internacional (51)
A61K 031/064

7

Prioridad

 SI ☒ NO ☐
(33) País de Origen
MX
(32) Fecha
08/09/2006
(31) Número de Solicitud
PA/a/2006/009633

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☒ Otro ☐ Cual _____

9

Comprobante de pago No. 06-65 931
Fecha 28 de agosto de 2006
06 65.862
28 de agosto de 2006

2

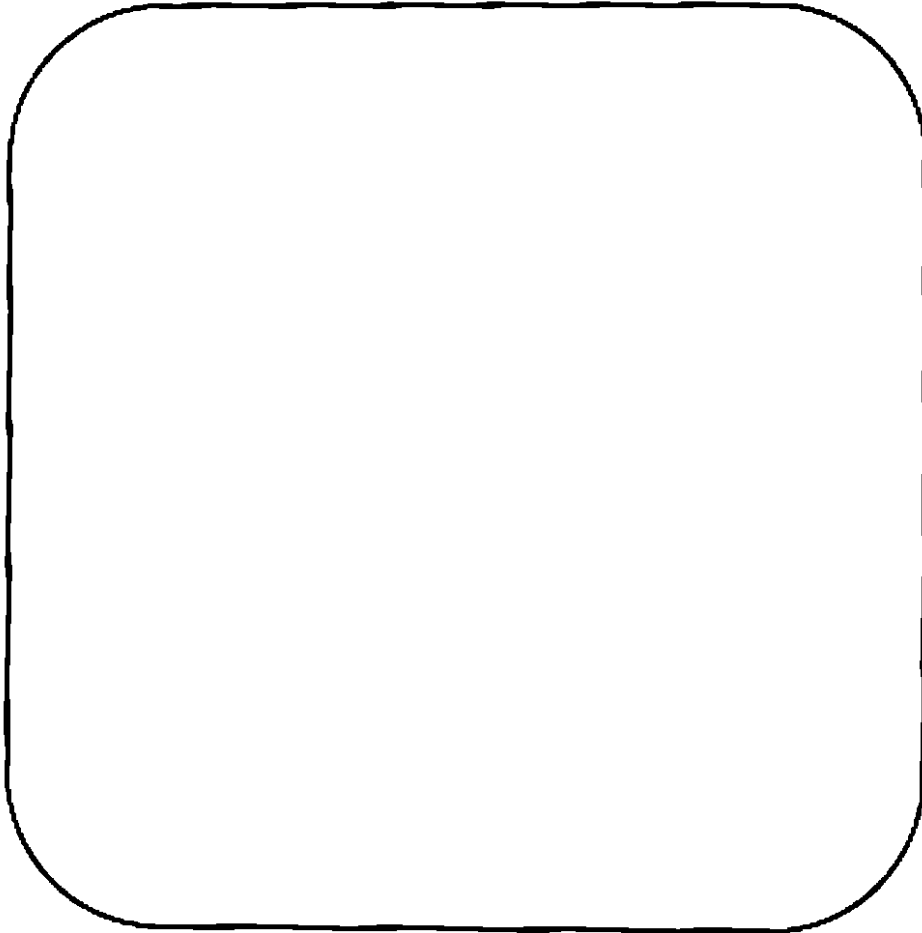
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 483 000 oo.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☒ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☒ Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Resumen
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ 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 12x12
- ☐ 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

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

CC 438 019 de Usaquén T P 31 929

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª N° 72-25
BOGOTÁ, COLOMBIA



Para patentes modelos de utilidad y diseños industriales, marcas de fábrica y de servicio nombres comerciales y empaques y lemas comerciales

REPRESENTACION Y PODER

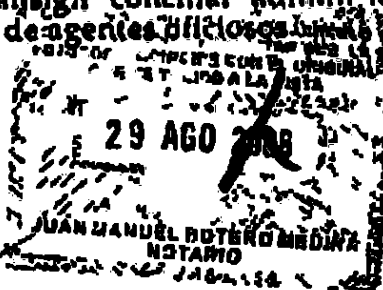
11347
3421

La que suscribe, **LABORATORIOS SILANES S A DE C V** representada por el licenciado **ANTONIO LOPEZ DE SILANES** sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de la Republica Mexicana

domiciliada en la Calle de Amores 1304 Col Del Valle Distrito Federal, designa a **GERMAN CAVELIER** tpa 832 **GONZALO PERDOMO**, tpa 831, **EMILIO FERRERO** tpa 31929, y **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa 23555 domiciliados en la Carrera 4ª N° 72 25 Bogotá, Colombia en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero o el tercero al segundo. En tales casos el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia o por Notario u otro Funcionario Público o Cónsul de Colombia en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal o de su primero o segundo suplentes en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero segundo o tercer suplente en su caso.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo contencioso administrativo y judicial así como los tribunales de arbitramento en todo lo concerniente a los siguientes asuntos a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica colectivas defensivas de servicio lemas comerciales nombres comerciales enseñanzas variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio renuncia voluntaria y registro de licencias de uso de esos derechos b) Las acciones de competencia desleal protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial nulidad, medidas cautelares concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato transigir conciliar admitir los hechos del proceso, desistir cancelar, recibir renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

Firmado en la ciudad de México Distrito Federal
el trece de julio de 1998



Firma

LIC ANTONIO LOPEZ DE SILANES EN REPRESENTACION DE
LABORATORIOS SILANES S A DE C V

CAVELIER ABOGADOS
WITODERE 10 (MINUTA N° 1211141)



- - EL SUSCRITO LICENCIADO CECILIO GONZALEZ MARQUEZ TITULAR DE LA NOTARIA PUBLICA NUMERO CIENTO CINCUENTA Y UNO DEL DISTRITO FEDERAL

- - C E R T I F I C O: Que por acta ante mí número setenta y tres mil cuatrocientos setenta y cuatro de fecha trece de julio de mil novecientos noventa y ocho el señor ANTONIO LOPEZ DE SILANES PEREZ en representación de "LABORATORIOS SILANES" SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, ratifica al contenido del presente documento y reconoce como suya la firma que lo calza por haber sido puestas por él de su puño y letra - - - - -

- - El señor ANTONIO LOPEZ DE SILANES en representación de "LABORATORIOS SILANES", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE acredita la personalidad que ostenta como sigue: - - - - -

- - a) - Con escritura pública número treinta y siete mil quinientos veintiocho de fecha veintitrés de diciembre de mil novecientos cuarenta y seis otorgada ante el licenciado JOSE CARRASCO ZANINI on ese entonces Notario Público número tres de esta ciudad e inscrita en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal en el libro tercero volumen doscientos veinticinco a fojas doscientas treinta y una y bajo el número trescientos treinta y ocho, previo permiso número siete mil seiscientos sesenta y cinco expedido por la Secretaría de Relaciones Exteriores se constituyó la sociedad "LABORATORIOS SILANES" SOCIEDAD ANONIMA - - - - -

- - b) - Con escritura pública número once mil novecientos noventa de fecha cinco de octubre de mil novecientos cincuenta y seis otorgada ante el licenciado GABRIEL RUIZ en ese entonces Notario Público número ochenta y ocho de esta capital, e inscrita en el Registro Público de Comercio de esta capital en el libro tercero volumen trescientos sesenta y uno a fojas cuatrocientas cuarenta y ocho y bajo el número trescientos cuarenta y dos se protocolizó el aumento de capital de la mencionada sociedad a la suma de DOS MILLONES DE PESOS; moneda nacional; se prorrogó la duración de la sociedad para fijarla en cincuenta años a partir del primero de enero de mil novecientos cuarenta y siete y se reformaron al efecto los estatutos sociales - - - - -

- - c) - Con escritura pública número treinta y dos mil ochocientos noventa y nueve, de fecha veintidós de febrero de mil novecientos ochenta y dos otorgada ante el licenciado JORGE TINOCO ARIZA, Notario Público número ochenta y ocho de esta capital e inscrita en el Registro Público de Comercio de esta capital en el folio mercantil número cinco mil novecientos setenta la mencionada sociedad adoptó la modalidad de Capital Variable, por lo que en lo sucesivo se denominará "LABORATORIOS SILANES" SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE y se reformaron totalmente sus estatutos sociales, teniendo como domicilio esta ciudad de México Distrito Federal, duración de cincuenta años capital de CINCUENTA Y DOS MILLONES CINCUENTOS MIL PESOS, moneda nacional - - - - -

- - d) - Con escritura pública número treinta y cuatro mil setecientos sesenta de fecha doce de septiembre de mil novecientos ochenta y tres otorgada ante el mismo Notario que la anterior e inscrita en el Registro Público de Comercio de esta capital en el folio mercantil número cinco mil novecientos setenta se protocolizó un acta de asamblea general ordinaria de accionistas de la mencionada sociedad en la que se tomó entre otros el acuerdo de nombrar como apoderado de dicha sociedad, entre otras personas en favor del señor ANTONIO LOPEZ SILANES PEREZ - - - - -

- - De dicha escritura yo el Notario copio en lo conducente lo que sigue: " A C U E R D O - Se nombran como nuevos apoderados de la sociedad a las personas que a continuación se indican - - - - -

- - I - Se otorgan a los señores Antonio López Silanes Pérez O Jaime López Silanes Pérez O los siguientes poderes para que los ejerzan conjunta o separadamente: - - - - -



- - - A Poder General para pleitos y cobranzas con todas las facultades generales y aún con las especiales que de acuerdo con la Ley requieran poder o cláusula especial en los términos del párrafo primero del Artículo dos mil quinientos cincuenta y cuatro del Código Civil para el Distrito Federal y sus correlativos y concordantes con los Códigos Civiles de la República Mexicana - - - - -

- - - De manera enunciativa y no limitativa se mencionan entre otras facultades las siguientes - - - - -

- - - I - Para intentar y desistirse de toda clase de procedimientos inclusive amparo, - - - - -
- - - II - Para transigir y celebrar convenios judiciales - - - - -
- - - III - Para comprometer en árbitros - - - - -
- - - IV - Para absolver y articular posiciones; - - - - -
- - - V - Para recusar; - - - - -
- - - VI - Para hacer cesión de bienes así como para subastarlos - - - - -
- - - VII - Para recibir pagos; - - - - -
- - - VIII - Para reconvenir y consanctir resoluciones judiciales - - - - -
- - - IX - Para presentar denuncias y querrelas en materia penal y para desistirse de ellas cuando lo permita la Ley - - - - -

- El mandato a que alude el inciso anterior se ejercitará ante particulares y ante toda clase de autoridades administrativas y judiciales inclusive de carácter federal y penal y ante las Juntas de Conciliación y Arbitraje Locales o Federales y Autoridades del Trabajo - - - - -

- - B - Representación legal de la sociedad que representa conforme y para los efectos de los artículos once cuarenta y seis cuarenta y siete, ciento treinta y cuatro fracción tercera (romano) quinientos veintitrés seiscientos noventa y dos fracciones primera segunda y tercera (romano) setecientos ochenta y seis setecientos ochenta y siete ochocientos setenta y seis ochocientos setenta y ocho ochocientos ochenta ochocientos ochenta y tres y ochocientos ochenta y cuatro de la Ley Federal del Trabajo vigente a partir del primero de mayo de mil novecientos ochenta - - - - -

Igualmente confiere la representación patronal en los términos del artículo once de la Ley Federal del Trabajo - - - - -

- Poder general para pleitos y cobranzas y actos de administración para efectos civiles penales mercantiles administrativos y laborales con todas las facultades generales y aún las especiales que conforme a los artículos once cuarenta y siete y dos mil quinientos cincuenta y cuatro del Código Civil para el Distrito Federal y los correlativos a ellos en las demás entidades federativas en donde se ejercite el mandato - - - - -

- - - El poder que se otorga a la representación legal que se delega y la representación patronal que se confiere mediante el presente las ejercerán los mandatarios con las siguientes facultades que se enumeran en forma enunciativa y no limitativa - - - - -

- Cada uno de los representantes legales Patronales y Apoderados Generales arriba designados podrá actuar ante o frente al o a los Sindicatos con los cuales existan celebrados contratos colectivos de trabajo y para todos los efectos de conflictos individuales en general para todos los asuntos obrero patronales y para ejercitarse ante cualesquiera de las autoridades del trabajo y servicios sociales a que se refiere el artículo quinientos veintitrés de la Ley Federal del Trabajo podrá asimismo comparecer ante las Juntas de Conciliación y Arbitraje ya sean Locales o Federales; en consecuencia llevará la representación patronal para efectos del artículo once cuarenta y seis y cuarenta y siete y también la representación legal de la empresa para los efectos de acreditar la personalidad y la capacidad en juicio o fuera de ellos en los términos del artículo seiscientos

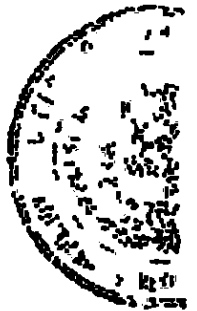
noventa y dos fracciones segunda y tercera (romano) podrá comparecer al desahogo de la prueba confesional en los términos de los artículos ochocientos ochenta y siete y ochocientos ochenta y ocho de la Ley Federal del Trabajo con facultades para articular absolver y articular posiciones desahogar la prueba confesional en todas sus partes podrá señalar domicilios para oír notificaciones en los términos del artículo ochocientos sesenta y seis podrá comparecer con toda la representación legal bastante y suficiente para acudir a la audiencia a que se refiere el artículo ochocientos setenta y tres en sus tres fases: de conciliación de demanda y excepciones y de ofrecimiento y admisión de pruebas en los términos del artículo ochocientos setenta y cinco ochocientos setenta y seis fracción primera y sexta (romano) ochocientos setenta y siete ochocientos setenta y ocho ochocientos setenta y nueve y ochocientos ochenta también podrá acudir a la audiencia de desahogo de pruebas en los términos de los artículos ochocientos setenta y tres y ochocientos setenta y cuatro; asimismo se confieren igualmente facultades para proponer arreglos conciliatorios celebrar transacciones para tomar toda clase de decisiones para negociar y suscribir convenios laborales; al mismo tiempo podrá actuar como representante de la empresa en calidad de administradores respecto y para toda clase de juicios o procedimientos de trabajo que se tramite ante cualesquiera autoridades Al mismo tiempo podrá realizar actos de celebración de contratos de trabajo y rescindirlos Para tales efectos cada mandatario gozará de todas las facultades de un mandatario GENERAL PARA PLIEGOS Y COBRANZAS Y ACTOS DE ADMINISTRACIÓN en los términos de los dos primeros párrafos de los Arts dos mil quinientos cincuenta y cuatro dos mil quinientos ochenta y siete y dos mil quinientos setenta y cuatro del Código Civil para el Distrito Federal y los correlativos de éstos en las demás entidades federativas en donde se ejercite del mandato; podrá firmar denuncias querellas y acusaciones penales podrá constituirse en coadyuvante del Ministerio Público en los términos de los artículos ciento ocho y ciento veinte del Código Federal de Procedimientos Penales podrá otorgar el perdón a que se refiere el artículo noventa y tres del Código Penal; podrá recibir pagos; podrá intentar toda clase de recursos juicios y procedimientos ya sean civiles mercantiles penales administrativos laborales o incluso de amparo de unos y otros podrá substituir el presente mandato en todo o en parte; podrá representar a la sociedad ante toda clase de tribunales de cualquier fuero y ejercitar toda clase de acciones excepciones defensas y reconvencciones comprometerse en árbitros y arbitrajes

- - - C - Facultad para otorgar poderes generales o especiales y para revocar unos y otros

- - - III - Se otorgan además a los señores Antonio López Silanes Pérez O Jaime López Silanes Pérez O los siguientes poderes para que los ejerzan mancomunadamente por lo menos dos de los apoderados nombrados

- - - A Poder para otorgar o suscribir títulos de crédito en los términos del artículo 9° de la Ley general de Títulos y Operaciones de Crédito

- - - e) - Con escritura pública número once mil doscientos cincuenta y dos de fecha cinco de diciembre de mil novecientos ochenta y cinco otorgada ante el suscrito Notario e inscrita en el Registro Público de Comercio de esta capital en el folio mercantil número cinco mil novecientos setenta se protocolizó un acta de Asamblea General Extraordinaria de Accionistas de la mencionada sociedad en la que se tomó el acuerdo de fusionarse la sociedad "ALCALA SERVICIOS CORPORATIVOS SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE en "LABORATORIOS SILANES SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE y como consecuencia de dicha fusión se aumentó el capital social en su parte variable en la





suma de CINCO MILLONES DE PESOS moneda nacional para quedar en total en la cantidad de TRESCIENTOS CINCUENTA Y CINCO MILLONES DE PESOS moneda nacional - - - - -

- - - En dicha escritura quedaron debidamente acreditados los diversos aumentos al capital social de la mencionada sociedad - - - - -

- - f) - Por diversas actas levantadas con motivo de Asambleas de Accionistas de la mencionada sociedad en las cuales hubo diversas modificaciones al capital social para quedar a la fecha en la suma de CUARENTA MILLONES DE PESOS moneda nacional en su parte mínima fija y en la suma de DOS MIL SEISCIENTOS SESENTA Y OCHO MILLONES OCHOCIENTOS DIECISIETE MIL PESOS, moneda nacional en su parte variable - - - - -

- - g) - Con escritura pública número sesenta y dos mil setecientos noventa de fecha catorce de diciembre de mil novecientos ochenta y nueve, otorgada ante el licenciado IGNACIO SOTO BORJA Notario número ciento veintinueve de esta capital e inscrita en el Registro Público de Comercio de esta capital en el folio mercantil número cinco mil novecientos sesenta se protocolizó un acta de Asamblea General Extraordinaria de Accionistas de la mencionada sociedad en la que entre otros se tomó el acuerdo de modificar parcialmente la cláusula Tercera de sus Estatutos Sociales - - - - -

- - De dicha escritura yo el Notario copio en lo conducente lo que sigue: - - - - -

RESOLUCIONES - - - - -

- - - 1 - Se acuerda favorablemente reformar parcialmente, la Cláusula Tercera de los estatutos sociales para que quede redactada en los siguientes términos - - - - -

- - - CLÁUSULA TERCERA La sociedad tiene por objeto: - - - - -

- - A La fabricación producción maquila representación comisión importación exportación distribución adquisición enajenación y comercio en general de toda clase de productos químicos farmacéuticos y productos de tocador en general así como de todo objeto susceptible de comercio - - - - -

- - B La adquisición enajenación importación y comercio en general de toda clase de materias primas o productos químicos o farmacéuticos elaborados así como de maquinaria equipo o implementos necesarios para la explotación de la industria química farmacéutica y sus derivados - - - - -

- - C La fabricación producción maquila, representación comisión importación exportación distribución adquisición enajenación y comercio en general de toda clase de productos de diagnóstico, médico-hospitalarios y quirúrgicos en general así como todo objeto susceptible de comercio - - - - -

- - D La adquisición, enajenación importación y comercio en general de toda clase de materias primas o productos de diagnóstico médico-hospitalarios y quirúrgicos así como toda clase de maquinaria relacionada con la industria médica hospitalaria quirúrgica y de diagnóstico - - - - -

- - E Participar en el capital o patrimonio de otras sociedades mercantiles o civiles ya sea deude su constitución o adquiriendo acciones o participaciones en las ya constituidas así como enajenar o de otra forma traspasar tales acciones o participaciones - - - - -

- - F Proporcionar servicios de asesoría consultoría y asistencia técnica en materia clínica médico-hospitalaria químico-farmacéutica quirúrgica de diagnóstico industrial contable mercantil y/o financiera a las sociedades de las que sea socio accionista o en las que tenga alguna otra participación - - - - -

- - G Ser agente comisionista mediador distribuidor y representante de toda clase de personas o empresas nacionales o extranjeras como fabricantes o comerciantes de bienes y artículos médico hospitalarios químico-farmacéuticos de diagnóstico, quirúrgicos industriales comerciales y de cualquier otra clase - -

- H Obtener financiamientos o créditos para el logro de sus fines sociales con o sin garantías exclusivas girar suscribir expedir, emitir aceptar, endonar avalar pagar protestar descontar adquirir y enajenar toda clase de títulos de créditos títulos valor o partes sociales en cumplimiento de obligaciones propias a cargo de otras sociedades en las que tenga participación en su capital o patrimonio y en general negociar toda clase de títulos de crédito

- I (así) Otorgar garantías reales o personales de cualquier índole en garantía de obligaciones propias o de terceros con las cuales la sociedad tenga relación con o sin contraprestación

- K Adquirir poseer y utilizar bajo cualquier título toda clase de bienes muebles o inmuebles y derechos reales que sean indispensables o convenientes para el cumplimiento de su objeto social

- L Prestar toda clase de servicios administrativos de planeación supervisión, organización promoción y en general cualesquiera clase de servicios relacionados con toda clase de actividades médico-hospitalarias químico farmacéuticos quirúrgicas de diagnóstico industriales y comerciales tanto en los Estados Unidos Mexicanos como en el extranjero ya sea por cuenta propia o ajena así como recibir de terceros cualesquiera de dichos servicios

- M Desarrollar adquirir y explotar patentes invenciones modelos industriales marcas nombres comerciales derechos de autor así como concesionar dar licencias y/o obtener de terceros licencias para la explotación de dichas patentes invenciones modelos industriales marcas nombres comerciales y derechos de autor

- N En general realizar todos los actos y celebrar todos los contratos y operaciones conexas accesorias o accidentales que sean necesarios o convenientes para la realización de las finalidades anteriormente descritas

- Y EN FE DE VERDAD EXPIDO LA PRESENTE CERTIFICACION EN MEXICO DISTRITO FEDERAL A LOS TRECE DIAS DEL MES DE JULIO DE MIL NOVECIENTOS NOVENTA Y OCHO AUTORIZANDOLA CON MI FIRMA Y SELLO OFICIALES DOY FE -

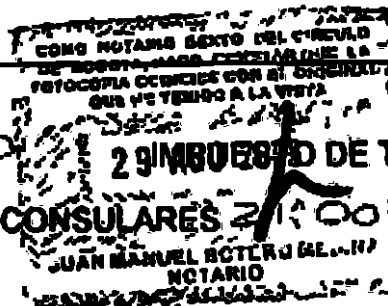
EL NOTARIO PUBLICO NO 751 DEL D F

LIC CECILIO GONZALEZ MARQUEZ

PSG/agg

SE "DF"

73 474



Fecha 13/07/98

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MEXICO

Previo la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aqui por

CECILIO GONZALEZ MARQUEZ

LUIS J. LERA
CONSEJO GENERAL

CAVFLIER

ABOGADOS

WEB Site: www.cavfler.com
E-MAIL: cavfler@cavfler.com

EDIFICIO SISIA
CARRERA 4 N° 72 15
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347 3611
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 347 3170

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E S D

Poderdante LABORATORIOS SILANES, S A DE C V

Poder conferido el 13-07-1998

Yo, GONZALO PERDOMO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D C identificado con cédula de ciudadanía N° 17 011 796 de Bogotá portador de la Tarjeta Profesional de Abogado N° 831, en mi condición de primer representante suplente del poderdante arriba mencionado y en ausencia definitiva del apoderado principal doctor GERMÁN CAVELIER atentamente manifiesto a usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, abogado con Tarjeta Profesional N° 31 929 con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Señora Jefe



GONZALO PERDOMO

T P A N° 831

C C N° 17 011 796 de Bogotá

Acepto

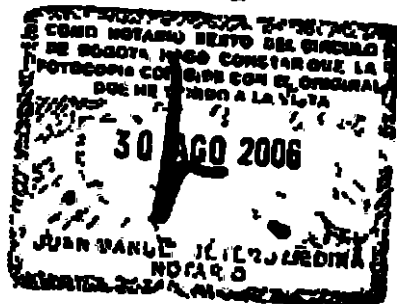


EMILIO FERRERO

T P A N° 31 929

C C No 438 019 de Usaquén

2e 780



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
El día 29 AGO 2006
A las 11:00 AM MANUEL LOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecer con *Manuel Lotero Medina*
Emilio Lotero Medina

Qui in (os) scribit (scribit) in (u) C C
17.01.2006
y declara(n) que in (u) firmo(s) que aparece(n)
en el presente documento es (son) la(s) cuya (s) y
que a contante del mismo es cierto. Su acción
es de firma con diligencia

Manuel Lotero Medina *Emilio Lotero Medina*





COPIA CERTIFICADA

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia
Exacta - DECLARACIONES - de solicitud de PATENTE.
Número PA/a/2005/009633 presentada en este Organismo, con
fecha 08 DE SEPTIEMBRE DE 2005

México D F, 28 DE AGOSTO DE 2006.

"2006, Año del Bicentenario del natalicio del Benemérito de las Americas,
Don Benito Juárez García "

COORDINADOR DEPARTAMENTAL
DE ARCHIVO DE PATENTES



T B.A. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ



CONTRATO DE CESION DE DERECHOS QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL SR ANTONIO SANTIAGO REGALADO POR SU PROPIO DERECHO A QUIEN EN LO SUCESIVO SE DENOMINARÁ EL "CEDENTE" Y POR LA OTRA PARTE LABORATORIOS SILANES, S.A DE C V REPRESENTADA EN ESTE ACTO POR EL LIC JUAN LÓPEZ DE SILANES PÉREZ A QUIEN EN LO SUCESIVO SE DENOMINARÁ LA "CESIONARIA" AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES Y CLÁUSULAS

DECLARACIONES

I Declara el "CEDENTE" por su propio derecho

- a) Ser una persona física de nacionalidad mexicana, con capacidad legal para celebrar el presente contrato que lleva a cabo actividades profesionales identificadas con la investigación y el desarrollo tecnológico
- b) Tiene su domicilio en la calle 1era Cerrada Circuito de Bahamas número 15 Col Lomas Estrella C P 09880 Delegación Iztapalapa en México Distrito Federal
- c) Que es titular de la invención denominada "Composición farmacéutica estable de Glimepirida de liberación inmediata y Metformina de liberación prolongada"
- d) Que por así convenir a sus intereses es su deseo y está dispuesto a ceder a favor de la "CESIONARIA", la propiedad y todos los derechos títulos e intereses derivados de la invención denominada "Composición farmacéutica estable de Glimepirida de liberación inmediata y Metformina de liberación prolongada" así como las que de esta emanen y el título de patente cuando esta se entregue

II Declara la "CESIONARIA", a través de su representante legal que

- a) Es una sociedad anónima de capital variable constituida bajo las Leyes mexicanas, lo que acredita mediante la escritura pública No 65528 otorgada ante la fe del Notario Público no 129 del Distrito Federal el Lic. Ignacio Soto Borja
- b) Su representada cuenta con las facultades legales necesarias para celebrar el presente contrato mismas que no le han sido revocadas, modificadas ni restringidas en forma alguna
- c) Tiene su domicilio en la calle de Amores # 1304 Col Del Valle C P 03106

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial



COORDINACION DE ESTABLECIMIENTOS
DE ARCHIVO DE PATENTES

SIN TEXTO
DE PATENTES DE INVENCIÓN
DE PATENTES DE MODELO DE UTILIDAD
DE PATENTES DE DISEÑO

Delegación Benito Juárez en México Distrito Federal

- d) Por así convenir a sus intereses es su deseo y está dispuesta a obtener del "CEDENTE" la propiedad y todos los derechos derivados e inherentes de la invención denominada Composición farmacéutica estable de Glimepinda de liberación inmediata y Metformina de liberación prolongada" así como las que de esta emanen y el título de patente cuando esta se entregue de conformidad con los términos y condiciones que en adelante se estipulan

III Declaran las partes que por así convenir a sus intereses comparecen para la celebración del presente contrato otorgando las siguientes

CLAUSULAS

PRIMERA El "CEDENTE" en este acto, incondicionalmente e irrevocablemente, cede a favor de la "CESIONARIA" la propiedad y todos los derechos títulos e intereses derivados e inherentes de la invención denominada "Composición farmacéutica estable de Glimepinda de liberación inmediata y Metformina de liberación prolongada" así como las que de esta emanen y el título de patente cuando esta se entregue

La cesión de todos los derechos de la invención y el título de la misma cuando esta se otorgue, pactada conforme a esta Cláusula, se realizan por el "CEDENTE" libre de toda carga gravamen o limitación de dominio así como de licencia franquicia y cualquiera otras autorizaciones o permisos otorgados con anterioridad a la fecha de celebración del presente contrato a favor de terceros.

SEGUNDA La CESIONARIA adquirirá en términos gratuitos del "CEDENTE" la propiedad y todos los derechos, intereses y títulos de la invención al momento de la celebración del presente contrato

TERCERA - La "CESIONARIA" conviene en asumir todas las obligaciones legales que como nueva propietaria de los derechos derivados de la invención así como del título de patente le corresponde a partir de la fecha de celebración del presente contrato

CUARTA - Para los efectos del Artículo 27 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes y 51 bis 1 de su Reglamento, la "CESIONARIA" está de acuerdo en llevar a cabo cualesquiera y todos los actos y trámites que fueren necesarios para inscribir el presente contrato ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial y/o Oficina Receptora por lo que en este acto ambas partes autorizan a los señores Alfonso de

Instituto Mexicano
de la Propiedad
Industrial
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
DE ARCHIVO DE PATENTES

SIN TEXTO
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
DE ARCHIVO DE PATENTES

Robina Lopez de Silanes Gustavo Gómez Bustos y Agustín Ballina Casares para que en forma conjunta o separadamente lleven a cabo todas las gestiones necesarias para que este contrato sea inscrito ante dicho Instituto y/o Oficina Receptora a efecto de acreditar a la "CESIONARIA" como la nueva propietaria de la invención y del título de patente

QUINTA - El "CEDENTE" se obliga a mantener en paz y salvo a la "CESIONARIA" respecto de cualquier eventual controversia derivada del objeto del presente contrato

SEXTA - El "CEDENTE" manifiesta que a la fecha de celebración del presente contrato no tiene conocimiento sobre el uso no autorizado o indebido de la invención o en su caso de la patente por terceros.

SÉPTIMA - El presente contrato constituye el entendimiento total y acuerdo entre las partes, concerniente a los derechos y obligaciones aquí estipuladas, y prevalece sobre cualquier entendimiento escrito o verbal.

OCTAVA - Las partes reconocen y convienen en que en la celebración del presente contrato no ha habido dolo, violencia, mala fe o cualquier otro vicio que pudiera invalidarlo por lo que renuncian a invocar la nulidad de este contrato por vicios de la voluntad

NOVENA - Para todo lo relacionado con la interpretación y cumplimiento del presente contrato, las partes se someten a las leyes aplicables y a los tribunales competentes de la Ciudad de México Distrito Federal renunciando expresamente a cualquier otro fuero que pudiera corresponderles por razón de sus domicilios presentes o futuros

Enteradas las partes del contenido del presente contrato los firman por duplicado en la Ciudad de México, Distrito Federal, a los 6 días del mes de septiembre de 2005

EL CEDENTE

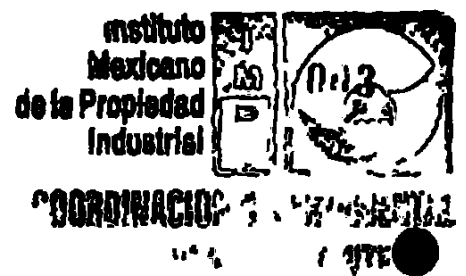


ANTONIO SANTIAGO REGALADO

LA "CESIONARIA"



JUAN LÓPEZ DE SILANES PEREZ



SIN TEXTO
CONSEJO DE PROTECCIÓN
DE MARCA Y PATENTES

n 11

CONTRATO DE CESION DE DERECHOS QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL SR SIXTO SERAFIN ESPINOZA LEON POR SU PROPIO DERECHO A QUIEN EN LO SUCESIVO SE DENOMINARÁ EL "CEDENTE" Y POR LA OTRA PARTE LABORATORIOS SILANES S.A. DE C.V REPRESENTADA EN ESTE ACTO POR EL LIC JUAN LÓPEZ DE SILANES PÉREZ A QUIEN EN LO SUCESIVO SE DENOMINARÁ LA "CESIONARIA" AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES Y CLÁUSULAS

DECLARACIONES

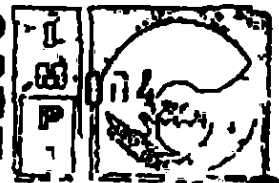
I Declara el "CEDENTE" por su propio derecho

- a) Ser una persona física de nacionalidad mexicana con capacidad legal para celebrar el presente contrato, que lleva a cabo actividades profesionales identificadas con la investigación y el desarrollo tecnológico
- b) Tiene su domicilio en la Calle de los Ailes numero 63 interior 101 Col Los Sauces, C P 50200, en Toluca Estado de México
- c) Que es titular de la invención, denominada "Composición farmacéutica estable de Glimepinda de liberación inmediata y Metformina de liberación prolongada
- d) Que por así convenir a sus intereses es su deseo y está dispuesto a ceder a favor de la CESIONARIA la propiedad y todos los derechos, títulos e intereses derivados de la invención denominada "Composición farmacéutica estable de Glimepinda de liberación inmediata y Metformina de liberación prolongada así como las que de esta emanen y el título de patente cuando esta se entregue

II Declara la "CESIONARIA" a través de su representante legal que

- a) Es una sociedad anónima de capital variable, constituida bajo las Leyes mexicanas lo que acredita mediante la escritura pública No 65528 otorgada ante la fe del Notario Publico no 129 del Distrito Federal el Lic Ignacio Soto Borja
- b) Su representada cuenta con las facultades legales necesarias para celebrar el presente contrato mismas que no le han sido revocadas modificadas ni restringidas en forma alguna
- c) Tiene su domicilio en la calle de Amores # 1304 Col Del Valle C P 03100

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial



COORDINACION EXPERIMENTAL
DE ARCHIVO DE PATENTES

SIN TEXTO
COORDINACION EXPERIMENTAL
DE ARCHIVO DE PATENTES

Delegación Benito Juárez en México Distrito Federal

- d) Por así convenir a sus intereses es su deseo y está dispuesta a obtener del "CEDENTE" la propiedad y todos los derechos derivados e inherentes de la invención denominada "Composición farmacéutica estable de Glimepirida de liberación inmediata y Metformina de liberación prolongada" así como las que de esta emanen y el título de patente cuando esta se entregue de conformidad con los términos y condiciones que en adelante se estipulan

III Declaran las partes, que por así convenir a sus intereses comparecen para la celebración del presente contrato otorgando las siguientes

CLAUSULAS

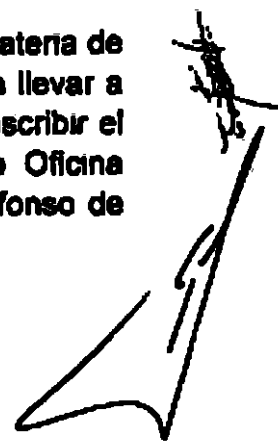
PRIMERA - El "CEDENTE" en este acto, incondicionalmente e irrevocablemente, cede a favor de la "CESIONARIA" la propiedad y todos los derechos, títulos e intereses derivados e inherentes de la invención denominada "Composición farmacéutica estable de Glimepirida de liberación inmediata y Metformina de liberación prolongada" así como las que de esta emanen y el título de patente cuando esta se entregue

a cesión de todos los derechos de la invención y el título de la misma cuando esta se otorgue, pactada conforme a esta Cláusula se realizan por el "CEDENTE" libre de toda carga, gravamen o limitación de dominio así como de licencia franquicia y cualquiera otras autorizaciones o permisos otorgados con anterioridad a la fecha de celebración del presente contrato a favor de terceros

SEGUNDA - La CESIONARIA adquirirá en términos gratuitos del CEDENTE la propiedad y todos los derechos intereses y títulos de la invención al momento de la celebración del presente contrato

TERCERA - La "CESIONARIA" conviene en asumir todas las obligaciones legales que como nueva propietaria de los derechos derivados de la invención así como del título de patente le corresponde a partir de la fecha de celebración del presente contrato

CUARTA - Para los efectos del Artículo 27 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes y 51 bis 1 de su Reglamento, la "CESIONARIA" está de acuerdo en llevar a cabo cualesquiera y todos los actos y trámites que fueren necesarios para inscribir el presente contrato ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial y/o Oficina Receptora por lo que en este acto ambas partes autorizan a los señores Alfonso de



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial



COORDINACIÓN ELEVACIÓN
DE ARCHIVO DE PATENTES

SIN TEXTO
COORDINACIÓN ELEVACIÓN
DE ARCHIVO DE PATENTES

Robina Lopez de Silanes Gustavo Gómez Bustos y Agustín Ballina Casares para que en forma conjunta o separadamente lleven a cabo todas las gestiones necesarias para que este contrato sea inscrito ante dicho Instituto y/o Oficina Receptora a efecto de acreditar a la "CESIONARIA" como la nueva propietaria de la invención y del título de patente

QUINTA - El "CEDENTE" se obliga a mantener en paz y salvo a la "CESIONARIA" respecto de cualquier eventual controversia derivada del objeto del presente contrato

SEXTA - El CEDENTE manifiesta que a la fecha de celebración del presente contrato no tiene conocimiento sobre el uso no autorizado o indebido de la invención o en su caso de la patente por terceros

SÉPTIMA - El presente contrato constituye el entendimiento total y acuerdo entre las partes concerniente a los derechos y obligaciones aquí estipuladas y prevalece sobre cualquier entendimiento escrito o verbal

CTAVA Las partes reconocen y convienen en que en la celebración del presente contrato no ha habido dolo violencia mala fe o cualquier otro vicio que pudiera invalidarlo, por lo que renuncian a invocar la nulidad de este contrato por vicios de la voluntad

N VENA Para todo lo relacionado con la interpretación y cumplimiento del presente contrato las partes se someten a las leyes aplicables y a los tribunales competentes de la Ciudad de México, Distrito Federal renunciando expresamente a cualquier otro fuero que pudiera corresponderles por razón de sus domicilios presentes o futuros

Enteradas las partes del contenido del presente contrato los firman por duplicado en la Ciudad de México Distrito Federal, a los 6 días del mes de septiembre de 2005

EL "CEDENTE"

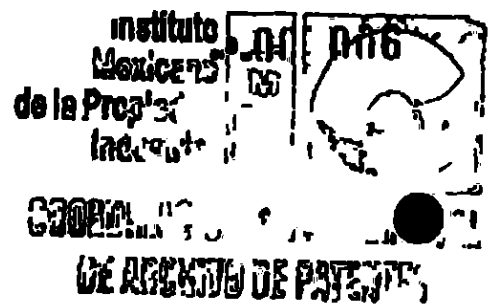


SIXTO SERAFIN ESPINOZA LEON

LA "CESIONARIA"



JUAN LÓPEZ DE SILANES PEREZ



Con Fundamento en el Artículo 9º inciso I (penúltimo párrafo) del acuerdo por el que se delegan facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL publicado en el Diario Oficial del 15 de diciembre de 1999 el C. Coordinador Departamental de Archivo de Patentes, L.B.A. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ, — Certifica que la presente copia fotostática compuesta de
(08) hojas útiles está tomada del original que obra en el expediente de

PATENTE # PA/a/2005/009633 (DOS CERO CERO CINCO CERO CERO NUEVE SEIS TRES TRES)

SE EXTIENDE A PETICION DEL INTERESADO

El Coordinador Departamental

T B A YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ

YJH/rvc/mcb

70 15 hojas
en blanco
21

MÉXICO D.F. 28 DE AGOSTO DE 2006

"2006, Año del Bicentenario del natalicio del Benemérito de las Americas, Don Benito Juárez García"

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE DE GLIMEPIRIDA CON
LIBERACIÓN INMEDIATA Y METFORMINA CON LIBERACIÓN PROLONGADA**

5

Campo técnico de la invención

La presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica en forma de tabletas de estabilidad comprobada, así como su proceso de obtención. Estas composiciones farmacéuticas combinan la acción terapéutica de dos hipoglucemiantes orales: una sulfonilurea como la Glimepirida con liberación inmediata en una fase y una biguanida como el clorhidrato de Metformina (Metformina HCl) con liberación prolongada en otra fase. La tableta es para administración oral dos veces al día, en una sola de estas tabletas bifásicas, es posible incluir más de 500 mg de Metformina HCl, es decir hasta 1000 mg o 1500 mg, adaptándose según los requerimientos diarios para cada paciente. La combinación de estos hipoglucemiantes muestra un efecto sinérgico y por consiguiente una mayor efectividad en el control de los niveles de glucosa en sangre de personas con padecimiento de diabetes mellitus tipo 2.

20

Antecedentes de la invención

Es particularmente difícil formular combinaciones de dos agentes biológicamente activos debido a las diferencias de las propiedades fisicoquímicas inherentes. La presente descripción se refiere a una nueva invención que consiste de formas farmacéuticas con estabilidad comprobada, de dosificación unitaria que se conforman como tabletas con una capa o cubierta muy delgada, como una fase que contiene el primer fármaco para ser liberado de

liberación inmediata y en una concentración muy baja con respecto a la concentración del segundo fármaco en la segunda fase que se encuentra en el núcleo de la tableta.

En general, las tabletas bifásicas así conformadas, presentan una desproporción entre ambos fármacos, esta desproporción genera problemas durante la manufactura para obtener un producto cuyo contenido de los fármacos sea uniforme.

La presente invención propone una nueva composición farmacéutica estable diseñada para portar una sulfonilurea como la Glimepirida como el primer fármaco de liberación inmediata y una biguanida como la Metformina HCl como el segundo fármaco de liberación prolongada durante 12 horas siendo ésta una composición uniforme y como se describe detalladamente es una composición cuya estabilidad es farmacéuticamente adecuada ya que durante su almacenamiento no existe posibilidad de que se mezclen ambos fármacos y durante su liberación no se observa una liberación prematura del segundo fármaco de acuerdo a los parámetros deseados y como se ejemplifica aun utilizando concentraciones de Metformina HCl, como segundo fármaco de 1 000 a 1,500 mg. También se describe como parte de la invención el proceso para obtener dicha composición el cual desde el punto de vista técnico tiene un grado muy aceptable de laboriosidad o dificultad durante la manufactura a escala industrial lo que se traduce en ventajas respecto a los costos de producción.

20

La presente invención se refiere de manera particular a una composición farmacéutica en forma de tabletas que contienen como principios activos a un primer fármaco la sulfonilurea Glimepirida y a un segundo fármaco la biguanida Metformina [IC]

Para el tratamiento de la Diabetes tipo 2 el uso de las sulfonilureas está plenamente establecido como un método efectivo para el control de la hiperglucemia. A nivel molecular las sulfonilureas actúan sobre el receptor de las células pancreáticas β denominado SUR el cual al activarse cierra un canal de potasio dependiente de ATP lo cual lleva a una disminución en el flujo de Potasio y por consiguiente a una despolarización de la membrana, esto resulta en un incremento en el flujo de Calcio hacia el interior de la célula activando el citoesqueleto lo que causa la translocación de los gránulos secretorios liberando así insulina por exocitosis.

10 Otro tratamiento cuyo uso se ha extendido recientemente es el de la Biguanada Metformina HCl la cual actúa eficazmente no solo en el control de la hiperglucemia sino también en su prevención. La Metformina HCl tiene un mecanismo de acción diferente al de las sulfonilureas incrementando la sensibilidad a la insulina de los tejidos hepáticos y periférico (principalmente muscular). La Metformina HCl inhibe la gluconeogénesis y la
15 glucogenólisis hepática. A nivel celular se explica la mayor sensibilidad a la insulina por el incremento de actividad que induce en el postreceptor tirozina cinasa y en el consiguiente incremento en el número y actividad de los transportadores GLUT4.

Sin embargo alrededor del 75 % de los pacientes con Diabetes Tipo 2 tratados con
20 sulfonilureas no alcanzan a controlar su nivel de glucosa a los valores deseados y requieren complementarse con un segundo agente oral. Además la mayoría de los pacientes con tratamiento de monofármacos usando sulfonilurea después de un cierto número de años requieren para lograr un nivel adecuado de control glucémico un fármaco adicional que coadyuve en la terapia de control. Este efecto de pérdida de eficacia se atribuye a diversas

causas que aun no están bien establecidas, tal como suponer que el deterioro paulatino del páncreas lo inhabilita a mantener por largo tiempo una velocidad de excreción de insulina exacerbada por la estimulación constante y de largo plazo de terapia con sulfonilurea. Sin embargo, en contra de esta explicación se tiene que la terapia con Metformina HCl, cuya actividad no es al través de sobreestimar las células β , muestra también después de un uso prolongado una falta de respuesta, lo cual sería contradictorio con la explicación dada a la falta de respuesta de las sulfonilureas

Por otro lado se ha encontrado que la terapia de combinación de las sulfonilureas con Metformina HCl es más efectiva que la monoterapia con cualquiera de estos dos medicamentos. Así se ha demostrado plenamente que la acción hipoglucémica de la Metformina HCl es completamente aditiva a la de las sulfonilureas (*de Fronzo RA Goodman AM Yn Engl J Med. 333 541 (1995)*)

También se ha reportado, que cuando la monoterapia con sulfonilureas no alcanza el nivel deseado esta no debe discontinuarse, para sustituirse por monoterapia de Metformina HCl ya que esto último no disminuirá el nivel de glucosa en plasma por debajo de lo observado con la monoterapia de sulfonilureas (*Rosenstock J Samols E. Muchmore D B Shenkeller J Diabetes Care 19 1194 (1996), Gasber AJ Duncan TG Goodman AM Mills DJ Rohlf JL Amer J Med 103 491 (1997)*)

En general se conoce que debido a que Diabetes Mellitus es una enfermedad progresiva, pacientes con una buena respuesta inicial a los agentes orales requerirán eventualmente de un segundo medicamento para lograr el control glucémico deseado. La adición de Metformina

HCl a la terapia de sulfonilureas o viceversa como ya se mencionó, da una respuesta positiva no solo a la disminución de glucosa sino también a la disminución de lípidos (Hermann LS, Schersten B, Blzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde L, Melander A. *Diabetes Care* 17: 1100 (1994))

3

Aunque son diversas las proporciones de sulfonilurea a Metformina HCl que se utilizan en los estudios anteriores, alcanzar el efecto terapéutico óptimo es verdaderamente complicado debido a la desproporción cuantitativa de los medicamentos en las combinaciones empleadas. Una de las más importantes razones de la gran desproporción es la diversidad de los requerimientos de los fármacos en congruencia a la diversidad de las combinaciones metabólicas de los enfermos de diabetes y por la evolución diferente de la enfermedad en cada persona que obliga a mantener las dosis requeridas en rangos específicos.

Para lograr un mejor aporte en los requerimientos de los fármacos mencionados en la presente invención se desarrolló un producto con una dosis de 2 y 4 mg de Glimepirida de liberación inmediata y con una dosis de entre 850 y 1,400 mg pero de liberación prolongada para el caso de la Metformina HCl, con este mecanismo de liberación se incrementa la duración del efecto terapéutico debido a que mantiene constantes los niveles del principio activo en la circulación a lo largo de la liberación, permitiendo la reducción tanto de la frecuencia de dosificación (una tableta dos veces al día) como la manifestación de las reacciones secundarias, dando mayor comodidad al paciente y ofreciendo un tratamiento más seguro, eficaz y sostenible.

A menudo se han utilizado de manera simultánea la sulfonurea glibenclamida con Metformina HCl obteniendo una mayor eficacia que cuando se utilizan solos y dando la posibilidad de utilizar menos cantidad del medicamento, reduciendo los efectos adversos como lo son la anorexia, náusea, vómito y diarrea, entre estos se encuentran los siguientes

5

En diversos documentos del estado de la técnica como las solicitudes de patente WO 97/17975 del 27 de Mayo de 1997 solicitud Estadounidense 09/353 141 y solicitud WO 01/32158 del 13 de Noviembre de 1999, así como en los documentos *Vigneri y col Diabetes y Metabolism 17, 232-234 (1991)* *Higginbotham y col Med J Austr 154 156 (1979)* se
10 divulga el manejo de diversas proporciones de Sulfonurea a Metformina HCl sin embargo alcanzar el efecto terapéutico óptimo es complicado debido a la desproporción cuantitativa de los medicamentos en las combinaciones empleadas. Una de las más importantes razones de tal desproporción es la diversidad de los requerimientos de los fármacos por la diversidad de las condiciones metabólicas de los enfermos de la diabetes y por la evolución diferente de la
15 enfermedad en cada persona, que obliga a mantener las dosis requeridas en rangos específicos.

En la actualidad Laboratorios Silanes S.A de C.V tiene como producto de línea Glimetal® (Metformina HCl 1000 mg – Glimepirida 4 mg ó 2 mg y Metformina HCl 500 mg – Glimepirida 1 mg) que en conjunto proporcionan una alternativa viable para un mejor control y
20 prevención de la diabetes tipo 2. El perfil de liberación de Glimetal® se muestra en la siguiente gráfica. Ver Figura 1

22
21

A diferencia de Glimepirid[®] el perfil de disolución liberación de la composición descrita en la presente invención provee de una disolución del 100% de la Glimepirida en los primeros 60 minutos y de una liberación lenta y prolongada de Metformina HCl a lo largo de 12 horas.

5

Otro de los documentos del estado de la técnica más cercano es la solicitud de patente de Trehan A. et al. WO 2004/045622 A1 de fecha 3 de junio de 2004 en donde se divulga una composición farmacéutica que combina una biguanida de liberación prolongada y una sulfonilurea de liberación inmediata, que es administrable una sola vez al día y provee una eficacia equivalente cuando se administran la biguanida de liberación prolongada y la sulfonilurea en dosis separadas pero administradas al mismo tiempo. La composición divulgada por Trehan es una tableta con núcleo de 500 mg de Metformina HCl, una cubierta aislante de 15.6 mg con Hidroxipropil metilcelulosa E5 y 4.8 mg de Polietilenglicol 4000 entre otros componentes y una cubierta cuyo activo es la Glimepirida equivalente a 2 mg. El porcentaje de liberación de la Glimepirida de la composición divulgada por Trehan en un ensayo de disolución *in vitro* es de 92 % a los 15 minutos 101% a los 30 minutos 103% a los 45 minutos. El porcentaje de liberación de la metformina HCl de la composición divulgada por Trehan en un ensayo de disolución *in vitro* es de 28 % a la hora 1 64% a la hora 4 91% a la hora 8 y 100% a la hora 12.

20

Como es evidente, el recubrimiento aislante de la tableta divulgada por Trehan y el de la composición descrita en la presente invención son de formulación distinta de acuerdo con la presente invención, la etilcelulosa, a diferencia de la hidroxipropilmetilcelulosa presentes en el recubrimiento aislante al ser completamente hidrofóbica confiere la estabilidad a la tableta ya

23
22

que evita la difusión de la Glimepirida hacia el núcleo que contiene la Metformina HCl. En el documento de Trehan no se divulgan pruebas de estabilidad de la tableta ni muestran ejemplos en donde se utilicen mas de 500 mg de clorhidrato de Metformina HCl ni esta por lo menos sugerido, en la tableta de la invención se muestra que se pueden formular composiciones con mas de 500 mg, (con 1 000 mg de Metformina HCl como se ejemplifica mas adelante) incluso hasta 1,500 mg y aun así mantener los perfiles de liberación y las propiedades de estabilidad deseadas.

Como un punto de comparacion entre los perfiles de liberación de la composición de Trehan y la de la presente invencion es a las 8 horas, en donde la composición de Trehan ha liberado 91% mientras que la divulgada en la presente solicitud a las 8 horas lleva liberado el 80%, lo cual es reflejo de una liberación mas controlada.

Otro documento del estado de la técnica mas cercano a la invención es la patente de Lim J et al US 6,682,759 del 27 de enero de 2004, en donde se divulga una tableta de administración oral que tiene un sistema de liberacion de una droga de manera inmediata, incluyendo Glimepirida y de otra droga, incluyendo clorhidrato de Metformina, de manera prolongada, la liberación inmediata se logra con partículas del medicamento iguales o menores a 10 micras de diámetro que se aplican en una capa o cobertura de un núcleo donde está el medicamento de liberación prolongada. En este documento solo se ejemplifica el proceso para obtener tabletas que contienen 500 mg de clorhidrato de Metformina HCl y 2 10 mg de Glimepirida. De acuerdo con el procedimiento divulgado por Lim en éste documento, la Glimepirida se formula en una cubierta que rodea el núcleo de Metformina, pero no existe entre ellas una capa intermedia aislante entre el primero y segundo fármacos sin embargo, las

tabletas divulgadas en el documento de Lam no contienen un sello intermedio entre la cubierta del primer fármaco y el segundo fármaco en el núcleo, no muestran ejemplos en donde se utilicen cantidades mayores a 500 mg de clorhidrato de Metformina HCl, tampoco se muestran evidencias del perfil de liberación o de disolución de las tabletas descriptas ni evidencias de su estabilidad

Otro documento del estado de la técnica más cercano es la solicitud de patente norteamericana de Castan *et al* publicada con el número US 2004/0219212 A1 del 4 de noviembre de 2004 en la cual se divulga una composición farmacéutica para una sola dosis diaria en forma de tabletas conformadas por microcápsulas de 50 a 1 (100 micras con un núcleo de Metformina HCl (500 mg) la tableta contiene mezclada a la sulfonamida glibencilamida (1.5 mg) en micropartículas con diámetro de 200 y 500 micras. Las microcápsulas están cubiertas por una película de celulosa que permite una liberación prolongada de la Metformina HCl, esta mezcla de los dos fármacos se encuentra en una capsula de gelatina

El perfil de disolución de las tabletas divulgadas por Castan muestra que las microcápsulas de Metformina HCl se liberan 40% a las 2 horas, 71% a las 4 horas y 92% a las 8 horas y 100% a las 16 horas, las micropartículas de glibencilamida se liberan en un 100% durante los primeros 8 minutos, (como se muestra en la figura 3 del documento de Castan)

De acuerdo con este documento la composición farmacéutica de Castan tiene una liberación de Metformina HCl que se extiende más allá de las 12 horas la sulfonamida utilizada se libera en los primeros 8 minutos el perfil de liberación de la Metformina es comparable con el que se muestra en la presente invención sin embargo la composición farmacéutica a base de

25
24

microencapsulado, como la divulgada por Castan no permiten el uso de concentraciones mayores de ninguna de los dos fármacos debido a la limitante del volumen farmacéuticamente aceptable. La forma farmacéutica de la presente invención en contraste con la divulgada por Castan no presenta problemas de volumen cuando se utilizan dosis de fármaco en un rango que va de 0.2 mg o menos hasta 1.000 o 1.500 mg, tampoco muestran datos de estabilidad de las capsulas

Otro documento del estado de la tecnica cercano a la presente invención es la solicitud de patente de Hussam J et al publicada con el número US 2003/0187074, en donde se divulga un sistema de liberacion para el tratamiento de humanos con diabetes mellitus tipo 2 que consiste en una forma farmacéutica de dos capas una con biguanida, que incluye a la Metformina HCl con liberacion controlada dependiendo del pH del medio ambiente y la otra capa es de sulfonilurea, mencionando a la Glimepirida

Las tabletas divulgadas por Hussam son sistemas bifásicos como tabletas con un núcleo de gránulos o bien como tabletas bicapa con una capa de gránulos, dichos gránulos a su vez tienen un núcleo de Metformina HCl cubiertos con una capa de celululosa. Los gránulos quedan de 850µm, se comprimen y quedan cubiertos por una capa del segundo fármaco (rosiglitazona) de liberación inmediata. El perfil de liberacion de Metformina es de 45.7% a la primera hora, 73.7% a las 3 horas, 89.04% a las 6 horas, no muestra extensión de la liberación a las 12 horas. El perfil de liberación de la rosiglitazona que muestran las tabletas de Hussam fue de un 90.95% a 0.5 minutos y de 103.74% a los 10 minutos. Las tabletas con dos capas llevan glimepirida como fármaco de liberacion inmediata, y su perfil de liberacion muestra un 68.52% a los 2 minutos, 89.15% y permanece con 95.2% de los 10 a los 30 minutos. Las composiciones

farmaceuticas de Hussam no tienen un recubrimiento aislante entre los dos principios activos, el recubrimiento no esta diseñado como el que se presenta en la presente invencion el perfil de liberacion no es tan prolongado y no muestran datos de estabilidad.

5

Descripción breve de la invención

Es por lo tanto un objeto de la presente invencion proporcionar una composicion farmaceutica solida en forma de tableta para administracion oral, la cual incluye un núcleo o matriz que incluye una biguanida de liberación prolongada una capa o recubrimiento aislante
10 de un polimero hidrofóbico como la etilcelulosa y un recubrimiento que incluye una sulfonilurea de liberacion inmediata, cuya estabilidad farmacéutica no permite que se mezclen ambos farmacos y que durante su liberacion no se observe liberación prematura del principio activo de liberación prolongada ni sea retenida la liberación del principio activo de liberacion inmediata

15

Uno mas de los objetos de la presente invencion es proporcionar una composicion farmaceutica que incluyen una o mas de los siguientes farmacos activos una biguanida que puede ser Metformina, fenformina, buformina, y una sulfonilurea que puede ser Glimepirida, glipizida o gliburida, glibenclama, glibenclama, glibenclama, gliclazida, acetohexamida, clopropamida,
20 indazamida, tolbutamida.

Otro mas de los objetos de la presente invencion es proporcionar una composicion farmaceutica en la cual después de su administracion oral la biguanida puede liberarse en un periodo que va de 6 horas a 24 horas, más particularmente de 8 a 12 horas

Otro objeto mas de la presente invencion es proporcionar una composici3n farmacutica en forma de tableta, la cual sea susceptible de ser administrada v3a oral, preferentemente en una o dos dosis al d3a segun los requerimientos del paciente

5

Aun otro mas de los objetos de la presente invencion es proporcionar una composici3n farmacutica que combine dos principios activos, en la cual el nucleo o matriz de la tableta resultado de dicha composici3n es un comprimido que lleva adem3s del principio activo, un excipiente cuyos componentes permiten que la liberacion sea prolongada conteniendo este
10 algun pol3mero de hidrosolubilidad relativa como la hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M adem3s de celulosa microcristalina PH 101 pol3vidona K90 adem3s de di3xido de silicio coloidal y estearato de magnesio

Otro mas de los objetos de la presente invenci3n es proporcionar una composici3n
15 farmacutica para ser administrada por v3a oral en forma de tableta, en la cual el recubrimiento asistente contiene un pol3mero y que conforma una pel3cula con baja hidrosolubilidad, tal y como la etilcelulosa E 7 7050 Clear combinado con Opadry de preferencia Opadry claro YS-1 7006

20 Es aun otro mas de los objetos de la presente invenci3n proporcionar una composici3n farmacutica en forma de tableta para su administraci3n oral en la cual el recubrimiento m3s externo contiene el principio activo y excipientes que permiten su liberacion inmediata y que contenga un agente surfactante tal como Lauril Sulfato de sodio di3xido de silicio coloidal un Opadry y un agente surfactante con acci3n solubilizante seleccionado del grupo que consiste

de polietilén glicol, propilenglicol o simeticona. Además la tableta puede llevar un recubrimiento para brillado que puede ser Opadry en agua purificada.

28
27

5 Sigue siendo un objeto mas de la presente invencion proporcionar un proceso que consiste en a) obtener la formulacion de la matriz o nucleo de la tableta en etapa de granulado por metodos convencionales que contiene un 19 a 40 % en peso de Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M y un 50 a 70 % en peso del segundo farmaco de liberacion prolongada que es una biguanida con un rango de humedad aceptable b) conformar el comprimido de la matriz empleando metodos convencionales, c) disponer al recubrimiento alante sobre el nucleo por
10 metodos convencionales el cual contiene de un 0.6 a un 1 % de celulosa E 7 7050 d) dispersar el recubrimiento con el primer farmaco de liberacion inmediata que es una sulfonilurea, en un excipiente compatible con las propiedades fisicoquimicas del primer farmaco como un polimero hidrofobico, sobre el recubrimiento alante

15 En otro aspecto mas particular de la invencion, se provee de un proceso que consiste en a) obtener la formulacion de la matriz o nucleo de la tableta en etapa de granulado utilizando un equipo de alto corte a que contiene un 19 a 40 % de Hidroxipropilmetilcelulosa K-100 M y un 50 a 70 % en peso de clorhidrato de Metformina de liberacion prolongada con un rango de humedad aceptable b) conformar el comprimido de la matriz empleando metodos
20 convencionales, c) disponer al recubrimiento alante sobre el nucleo por metodos convencionales, el cual contiene de un 0.6 a un 1 % de celulosa E-7 7050 d) dispersar el recubrimiento con el primer farmaco de liberacion inmediata, que es Glimepirida con un 0.17 % mas un exceso del 10% en un excipiente compatible con las propiedades fisicoquimicas del

primer fármaco como la combinación de simeticona, laurilsulfato de sodio opadry y dióxido de silicio coloidal

Descripción breve de las figuras

5

La Figura 1 muestra uno de los perfiles de liberación de una modalidad comercial de la composición farmacéutica de la presente invención

La Figura 2 muestra la gráfica de otro perfil de liberación de los principios activos de conformidad con la presente invención

10

La Figura 3 muestra la gráfica de los resultados de pruebas de disolución realizadas a la composición de la presente invención sin recubrimiento aislante

Descripción detallada de la invención

15

La presente descripción se refiere a una nueva invención que consiste de formas farmacéuticas con estabilidad comprobada, de dosificación unitaria que se conforman como tabletas con una capa o cubierta muy delgada como una fase que contiene el primer fármaco para ser liberado de manera inmediata y en una concentración muy baja con respecto a la concentración del segundo fármaco en la segunda fase que se encuentra en el núcleo de la

20 tableta

En general, las tabletas bifásicas así conformadas, presentan una desproporción entre ambos fármacos, esta desproporción genera problemas durante la manufactura para obtener un producto cuyo contenido de los fármacos sea uniforme

La presente invención propone una nueva composición farmacéutica estable diseñada para contener combinaciones de dos principios activos en rangos que posibiliten el control de la hiperglicemia presente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en una o dos administraciones orales al día, la composición farmacéutica contiene a los dos agentes biológicamente activos en fases separadas y que entre sí presenten diferencias sustanciales en sus propiedades fisicoquímicas inherentes, además de requerirse en proporciones que representen una desproporción significativa en cuanto a concentración, peso y volumen.

La nueva composición farmacéutica contiene como principio activo una sulfonilurea como la Glimepirida que son altamente hidrofóbicas y no son hidrosolubles ésta se presenta como el primer fármaco de liberación inmediata y se combina con un segundo principio activo una biguanida como la Metformina como su sal de clorhidrato o bien cualquier otra sal de Metformina, que es muy hidrosoluble y que se presenta como el segundo fármaco de liberación prolongada siendo esta combinación una composición uniforme como se describe detalladamente no obstante las diferencias proporcionales y en cuanto a propiedades fisicoquímicas se presenta una composición cuya estabilidad es farmacéuticamente adecuada ya que durante su almacenamiento no existe posibilidad de que se mezclen ambos fármacos y durante su liberación no se observa una liberación prematura de Metformina ni retención de la Glimepirida, de acuerdo a los parámetros deseados, aún utilizando concentraciones de Metformina HCl de 1000 a 1500 mg. Se pueden formular tabletas conteniendo un balance en peso de Glimepirida/Metformina en mg seleccionado preferentemente del grupo que consiste de: 1/500, 2/850, 4/850, 2/1000 4/1000. La composición farmacéutica de la invención tiene un perfil de liberación que se muestra en la figura 2.

31
30

La formulación de la composición de la invención se detalla en la siguiente tabla

Tabla I Fórmula Cualitativa

COMPONENTES	mg/Tableta
<i>Núcleo con Activo de liberación prolongada</i>	
Metformina, clorhidrato de	250.0 ± 1500.0
Celulosa microcristalina PH 101	10.0 ± 100
Polividra K 90	30.0 ± 150.0
Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M	150.0 ± 500.0
Dióxido de silicio coloidal	1.0 ± 50.0
Estearato de magnesio	5.0 ± 50.0
<i>Recubrimiento aislante</i>	
Etilcelulosa F-7 7050 Clear	5.0 ± 50.0
Opadry claro YS-1 7006	0.2 ± 10.0
<i>Recubrimiento con Activo de Liberación Inmediata</i>	
Glimepirida	0.2 ± 10.0
Laurilsulfato de sodio	0.2 ± 5.0
Dióxido de silicio coloidal	0.2 ± 5.0
Opadry claro YS-1 7006	2.0 ± 20.0
Simeticona USP	0.2 ± 5.0
Opadry	10.0 ± 75.0
<i>Recubrimiento para brillado</i>	
Opadry claro YS-1 7006	0.2 ± 15.0
Agua purificada	0.1 ± 5.0

* Contiene un 10% de exceso

5

En pruebas de disolución realizadas sin el recubrimiento aislante se observan perfiles de liberación de Metformina HCl que se encuentra en el núcleo prácticamente similares a las que se obtienen con el recubrimiento aislante y en cambio sí se ve afectada la liberación de Glimepirida el se libera únicamente en un rango del 47-80%, (ver figura 3) De estos datos se deduce que la tableta de la presente invención gracias a su recubrimiento aislante de

10

celulosa, evita la difusión de la Glimepirida hacia el núcleo que contiene la Melformina HCl como se confirma en las pruebas de disolución y de estabilidad realizadas, favoreciendo así que el 100% de Glimepirida contenida se libere con la rapidez deseada.

7 También se describe como parte de la invención el proceso para obtener dicha composición el cual, desde el punto de vista técnico, tiene un grado muy aceptable de laboriosidad o dificultad durante la manufactura a escala industrial lo que se traduce en ventajas respecto a los costos de producción.

10 Proceso para la obtención del granulado que conforma el núcleo de la tableta con activo de liberación prolongada

El proceso de fabricación del granulado con los componentes de la fórmula para el núcleo de liberación prolongada, se lleva a cabo en un equipo de corte de preferencia uno que permite realizar todos los pasos, desde la mezcla de los componentes previamente tamizados hasta la granulación en aproximadamente una hora de proceso. Los pasos intermedios entre la mezcla de los componentes y la granulación consisten en la adición a la mezcla seca de la fase líquida (agua purificada) realizada a razón de 5 a 20 ml/kg. la etapa de granulación se lleva a cabo durante aproximadamente 7 minutos en condiciones estándar para el equipo tanto en mezclador principal como en mezclador de alto corte, la adición de un 20-60% de la

15 Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M se lleva a cabo a la mitad de esta etapa de 7 minutos manteniendo la temperatura del recipiente en alrededor de 30° C el material granulado se somete a la etapa final de secado que se lleva a cabo en el mismo equipo de corte, durante 60 minutos con una temperatura del recipiente alrededor de 50° y alrededor de 70° C en la etapa. La etapa de secado puede llevarse a cabo en condiciones de presión de alrededor de 50 mbar con

20

inyección de gas nitrógeno al sistema y aplicación de microondas según las indicaciones recomendadas que se provean en el equipo de corte utilizado

Una vez obtenido un granulado con un rango de humedad de entre 10.30 en otro
5 mezclador convencional se incorpora a la mezcla anterior entre el 40 a 80% de la Hidroxipropilmetilcelulosa K-100 M restante durante 3 a 20 minutos entre 5 a 20 rpm con la adición final de Estearato de magnesio como agente lubricante del polvo durante 5 a 10 minutos con 10 a 20 rpm, dependiendo de las condiciones recomendadas para el equipo mezclador

10

La etapa final para conformar el núcleo de la tableta con liberación prolongada es la compresión con punzones biconcavos cilíndricos o tipo capleta, ranurados o sin ranura en equipo tableteadora ya sea de baja o alta velocidad

15 Recubrimiento aislante del núcleo

Se lleva a cabo mediante la dispersión del Opadry claro YS 1 7006 en el agua purificada y la adición de la dispersión acuosa de Etilcelulosa E 7 7050 Clear, el protocolo de recubrimiento se lleva a cabo según lo indicado en el Sistema Integral de Recubrimiento GS

20 Recubrimiento superficial con activo de liberación inmediata

El recubrimiento con el fármaco activo Glimepirida para liberarse de manera inmediata se llevo a cabo de acuerdo a especificaciones en Sistema Integral de Recubrimiento GS, por métodos de dispersión convencionales de la mezcla de los componentes de la fórmula indicados en la tabla II, partiendo de Glimepirida en suspensión considerando una

34
33

concentración final de la misma con un 20% de exceso con la finalidad de compensar la pérdida de material durante la aplicación. Una vez recubierta las tabletas con el segundo fármaco se aplicó el recubrimiento de Opadry para dar brillo y buen aspecto a las tabletas.

- 5 Las tabletas se pueden acondicionar en diferentes envases primarios: envase de burbuja (PVC, PVDC, PET) y frascos (PEAD, Vidrio, PET), los cuales se someten a estudios de estabilidad bajo condiciones aceleradas siguiendo las guías internacionales establecidas en la USP (United States Pharmacopeia 28, National Formulary 23, Rockville, MD, U.S. Pharmacopeial Convention 2005) y la ICH (International Conference of Harmonization, Guideline for Industry: Stability Testing of New Drug Substances and Products, ICH Q1A, Septiembre 1994).

- En la invención aquí descrita, se considera que todas las modificaciones opcionales que una persona con conocimientos en el campo técnico de la invención pueda elegir o llevar a
15 cabo, están dentro del alcance de la presente invención.

- A continuación se ejemplifica la invención determinando una modalidad de la composición farmacéutica y una modalidad del método para obtener dichas tabletas, así como un ejemplo sobre los resultados de los estudios de estabilidad que resultan como tales.

20

EJEMPLO I

El proceso para obtener la composición farmacéutica de la invención esencialmente consiste de los siguientes pasos:

a) mezclar el de Clorhidrato de Medroxtuna, Celulosa microcristalina PH 101 Polividona K 90 y Dioxido de Silicio coloidal durante 180 segundos en el equipo de corte a 200 rpm y a 600 rpm en alto corte

b) adicionar a la mezcla seca de la fase líquida (agua purificada) realizada a razon de 5 a 20 ml/seg.

c) llevar a cabo la granulación durante aproximadamente 7 minutos en condiciones estándar para el equipo tanto en mezclador principal como en mezclador de alto corte la adición de un 20-60% de la Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M se lleva a cabo a la mitad de esta etapa de aproximadamente 7 minutos manteniendo un balance térmico de alrededor de 30° C.

d) el material granulado se somete a la etapa final de secado que se lleva a cabo en el mismo equipo de corte, durante 60 minutos aproximadamente con un balance térmico entre 50° y 70° C la tapa y en condiciones de presión de alrededor de 50 mbar con inyección de gas nitrógeno al sistema y aplicación de microondas, según las indicaciones recomendadas que se proveen en el equipo de corte utilizado

e) una vez obtenido un granulado con un rango de humedad de entre 10-30 en otro mezclador convencional se incorpora a la mezcla anterior entre el 40 a 80% de la Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M restante durante 5 a 20 minutos entre 5 a 20 rpm

f) adicionar el Estearato de magnesio como agente lubricante del polvo durante 5 a 10 minutos con 10 a 20 rpm dependiendo de las condiciones recomendadas para el equipo mezclador

g) conformar el nucleo de la tableta con liberacion prolongada por compresión con punzones biconcavos cilindricos o tipo capleta, ramurados o sin ranura en equipo tableteadora ya sea de baja o alta velocidad

h) llevar a cabo el recubrimiento aislante del núcleo según lo indicado en el Sistema Integral de Recubrimiento GS primero dispersando la solución acuosa que contiene Opadry claro YS-1-7006 y luego dispersando la solución acuosa de Etilcelulosa F 7 7050 Clear;

5 i) llevar a cabo el recubrimiento con activo de liberación inmediata según lo indicado en el Sistema Integral de Recubrimiento GS mediante la dispersión de la mezcla que contiene Glimperida micronizada, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de Silicio coloidal Opadry claro YS 1-7006 y Símeticona USP considerando una concentración final de la misma con un 20% de exceso de Glimperida con la finalidad de compensar la pérdida de material durante la
10 aplicación

j) una vez recubierta las tabletas con el segundo fármaco se aplicó el recubrimiento de Opadry para dar brillo y buen aspecto a las tabletas.

EJEMPLO 2

15 Descripción del producto final una vez llevado a cabo los pasos mencionados en el ejemplo 1 de la presente

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN (Interna)
Descripción	Tableta oblonga ranurada recubierta de color de acuerdo a la concentración del producto
Identificación, cromatografía de líquidos Metformina, clorhidrato de	Similar al obtenido con la solución de referencia
Valoración Metformina, clorhidrato de Glimperida	90.0 – 110.0 % 1000 850 mg / tableta 2, 4 mg / tableta
Uniformidad de dosis Glimperida	85 – 115 %
Desviación estándar relativa	No más de 6.0%

Sustancias relacionadas Metformina, clorhidrato de para Cianoguanidina	No más de 0.02%
Sustancias relacionadas Metformina, clorhidrato de Para cualquier otra impureza	No más de 0.1 %
Disolución Metformina HCl	
1 hora	1-35%
3 horas	40-70%
6 horas	70-90%

EJEMPLO 3

Presentaciones formuladas para el producto final

Proporción de Glimepirida de Liberación inmediata	Proporción de Metformina de liberación prolongada
2	1000
4	1000
2	850
4	850
1	500

5 EJEMPLO 4

Los estudios de estabilidad realizados a las composiciones farmacéuticas fabricadas de conformidad con lo descrito en la presente invención se efectuaron en condiciones seleccionadas de temperatura y humedad fueron de 40 °C y 75 % de humedad relativa, el estudio se llevó a cabo durante 6 meses, demostrando que la composición farmacéutica es

estable tal y como se muestran en los resultados de la tabla II.

38
37

Tabla II

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES	TIEMPO				
		INICIAL	1 MES	2 MESES	3 MESES	6 MESES
DESCRIPCIÓN	Tableta oblonga ranurada, con logotipo, recubierta de color naranja.	Correcta	Correcta	Correcta	Correcta	Correcta
CONTENIDO DE METFORMINA HCl	90.0% - 110.0%	98.16%	97.81%	100.34%	99.40%	100.34%
CONTENIDO DE GLIMEPIRIDA	90.0% - 110.0%	100.89%	100.89%	99.50%	100.03%	102.50%
DISOLUCIÓN DE METFORMINA HCl, CLORHIDRATO DE						
1 hora	10-35.0 %	10.20%	25.60%	22.40%	18.40%	23.60%
3 hora	40.0 - 70.0%	31.30%	59.60%	54.90%	54.40%	56.60%
6 hora	70.0 - 90.0%	79.60%	89.40%	83.30%	86.20%	85.20%
12 hora	> 80.0%	93.00%	101.60%	96.80%	98.20%	99.60%
DISOLUCIÓN DE GLIMEPIRIDA	Q-60%	100.80%	102.66%	97.41%	93.11%	90.53%
SUSTANCIAS RELACIONADAS	No más de 0.02% de <i>Clasificación</i>	<0.02%	<0.02%	<0.02%	<0.02%	<0.02%
	No más de 0.1% de <i>impureza</i>	<0.1%	<0.1%	<0.1%	<0.1%	<0.1%

- 5 Todo lo que se ha ejemplificado tiene el propósito de ilustrar. Para una persona experta en el campo técnico de la invención sabrá que es posible incluir otros fármacos, así como las formas, los componentes, los aditivos, las proporciones, los métodos de formulación y otros parámetros aquí descritos, pueden ser modificados o sustituidos por una variedad de opciones, siempre a la luz de la descripción de la invención.

Reivindicaciones

- 1 Una composición farmacéutica estable en forma de tableta caracterizada por que comprende un núcleo o matriz que contiene una biguanida de liberación prolongada, una capa
5 o recubrimiento aislante de un polímero hidrofóbico, y un recubrimiento que contiene una sulfonilurea de liberación inmediata.
- 2 La composición farmacéutica de la cláusula 1 caracterizada porque el núcleo o matriz está compuesto por una cantidad equivalente de 250 a 1 500 mg una biguanida
10
- 3 La composición farmacéutica de la cláusula 1, caracterizada porque el recubrimiento contiene una cantidad equivalente a 0.2 a 10 mg de una sulfonilurea.
- 4 La composición farmacéutica de la cláusula 1, caracterizada porque el recubrimiento
15 aislante intermedio entre el núcleo y el recubrimiento comprende de 5 a 50 mg de etilcelulosa.
- 5 La composición farmacéutica de las cláusulas 1 y 2 en la cual la biguanida puede ser cualquiera del grupo seleccionado de la metformina, la fenformina y la buformina.
- 20 6 La composición farmacéutica de la cláusula 5 caracterizada porque comprende clorhidrato de metformina equivalente a una cantidad de 250 a 1 000 mg de metformina.

7 La composición farmacéutica de las cláusulas 1 y 3, caracterizada porque la sulfonilurea puede cualquiera del grupo que comprende la glimepirida, glipizida o gliburida, glibornurida, gliboxepida, gliclazida, acetohexamida, clupropamida, tolazamida o tolbutamida.

5 8 La composición farmacéutica de la cláusula 7 caracterizada porque comprende glimepirida equivalente a una cantidad de 0.2 a 100 mg de glimepirida.

9 La composición farmacéutica de la cláusula 1 caracterizada porque el núcleo o matriz que contiene la biguanida contiene además de 10 a 100 mg de celulosa microcristalina, 10 de 30 a 150 mg de polividona K 90, de 150 a 500 mg de hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M de 1 a 50 mg de dióxido de silicio coloidal, de 5 a 50 mg de estearato de magnesio

10 La composición farmacéutica de la cláusula 1 caracterizada porque el recubrimiento aislante contiene además de 0.2 a 10 mg de opadry claro YS-1 7006

15

11 La composición farmacéutica de la cláusula 1, caracterizada porque el recubrimiento que contiene la sulfonilurea contiene además de 0.2 a 5 mg de laurilsulfato de sodio, de 0.2 a 5 mg de dióxido de silicio coloidal, de 2 a 20 mg de opadry, de 2 a 5 mg de simeticona, de 10 a 75 mg de opadry de color, y un recubrimiento opcional para brillo que 20 contiene de 0.2 a 15 mg de opadry claro y de 0.1 a 5 mg de agua purificada

12 Un proceso para obtener la composición farmacéutica de la reivindicación 1 caracterizado porque consiste en los pasos de

41
40

- 26

a) mezclar el de Clorhidrato de Metformina, Celulosa microcristalina PH 101, Polividona K 90 y Dióxido de Silicio coloidal, durante 180 segundos en el equipo de corte a 200 rpm y a 600 rpm en alto corte

b) adición a la mezcla seca de la fase líquida (agua purificada) realizada a razón de 5 a 20 ml/sog

c) llevar a cabo la granulación durante aproximadamente 7 minutos en condiciones estandar para el equipo tanto en mezclador principal como en mezclador de alto corte la adición de un 20-60% de la Hidroxipropilmetilcelulosa K-100 M se lleva a cabo a la mitad de esta etapa de aproximadamente 7 minutos, manteniendo un balance térmico de alrededor de 30° C

d) el material granulado se somete a la etapa final de secado que se lleva a cabo en el mismo equipo de corte durante 60 minutos aproximadamente con un balance térmico entre 50° y 70° C la tapa y en condiciones de presión de alrededor de 50 mbar con inyección de gas nitrógeno al sistema y aplicación de microondas, según las indicaciones recomendadas que se provean en el equipo de corte utilizado

e) una vez obtenido un granulado con un rango de humedad de entre 10-30 en otro mezclador convencional se incorpora a la mezcla anterior entre el 40 a 80% de la Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M restante durante 3 a 20 minutos entre 5 a 20 rpm,

f) adicionar el Estearato de magnesio como agente lubricante del polvo durante 5 a 10 minutos con 10 a 20 rpm dependiendo de las condiciones recomendadas para el equipo mezclador

g) conformar el núcleo de la tableta con liberación prolongada por compresión con punzones biconcavos cilíndricos o tipo capleta ranurados o sin ranura en equipo tableteadora ya sea de baja o alta velocidad

h) llevar a cabo el recubrimiento aislante del núcleo según lo indicado en el Sistema Integral de Recubrimiento GS primero dispersando la solución acuosa que contiene Opadry claro YS-1 7006 y luego dispersando la solución acuosa de Etilcelulosa E-7 7050 Clear;

- 5 i) llevar a cabo el recubrimiento con activo de liberación inmediata según lo indicado en el Sistema Integral de Recubrimiento GS mediante la dispersión de la mezcla que contiene Glimepirida micronizada, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de Silicio coloidal Opadry claro YS 1 7006 y Simeticona USP considerando una concentración final de la misma con un 20% de exceso de Glimepirida con la finalidad de compensar la pérdida de material durante la
- 10 aplicación,

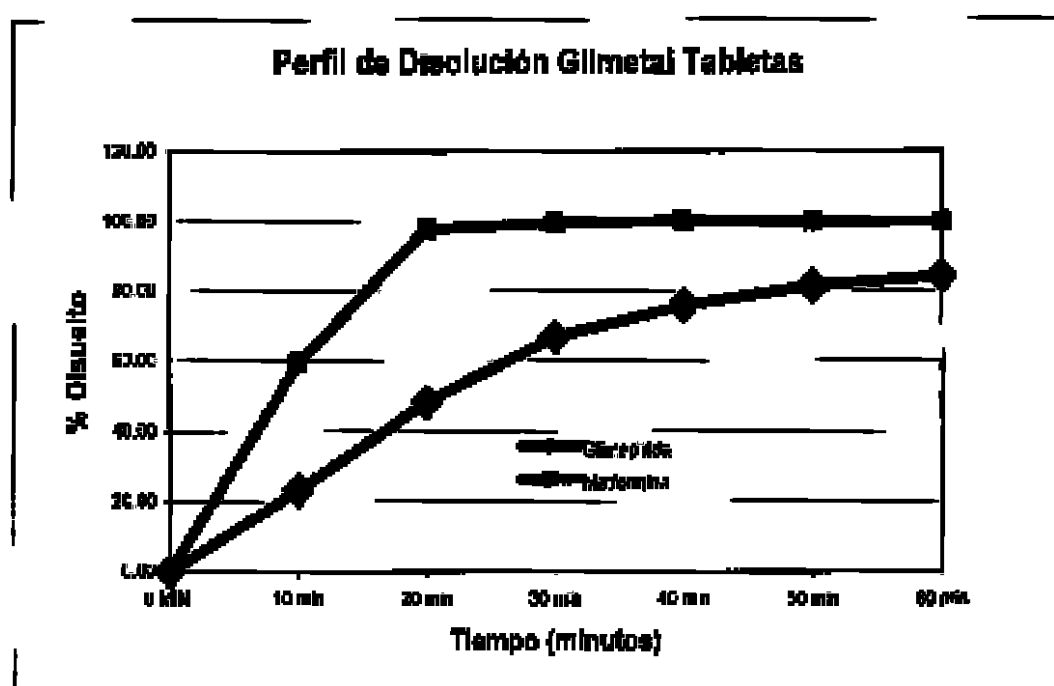
j) una vez recubierta las tabletas con el segundo fármaco se aplicó el recubrimiento de Opadry para dar brillo y buen aspecto a las tabletas

- 13 La composición farmacéutica de la reivindicación 1 caracterizada porque se
- 15 administra en dosis equivalentes de 250 a 1 500 mg de una biguanida y de 0.2 a 10 mg de una sulfonilurea, una o dos veces al día para coadyuvar en el tratamiento de diabetes tipo 2

43
42

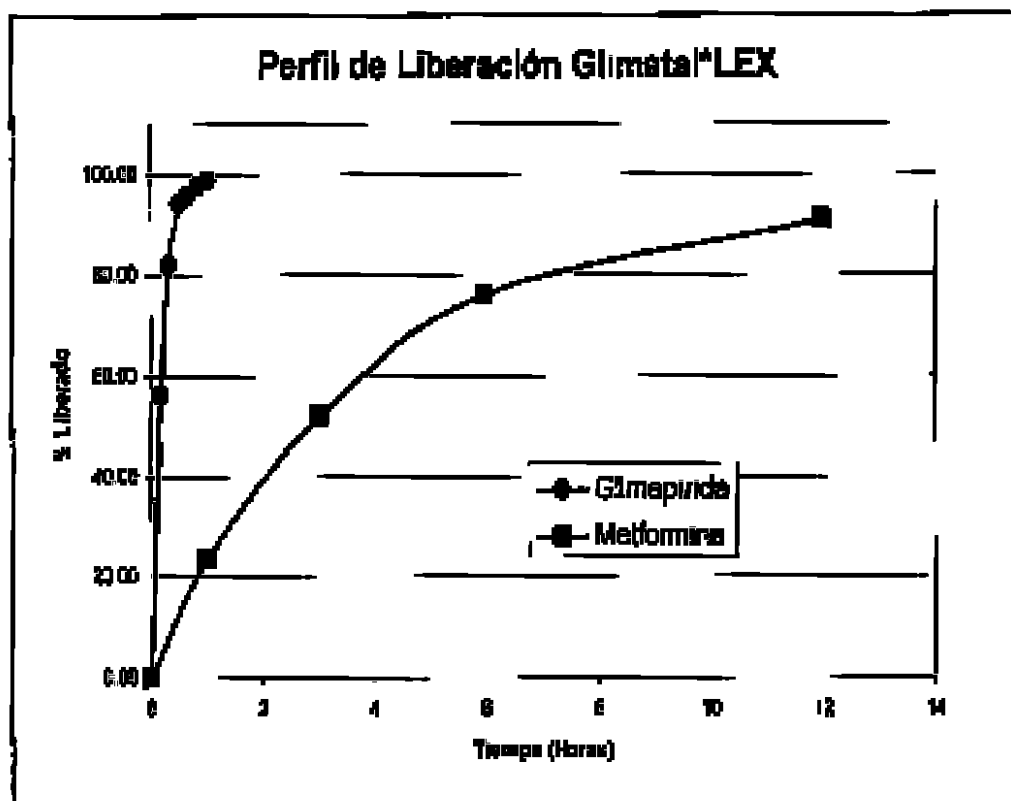
Resumen

La presente invencion consiste en una composicion farmaceutica en forma de tabletas de estabilidad comprobada, asi como su proceso de obtencion, en la cual se tienen dos principios activos consistentes en dos hipoglucemiantes orales: una sulfonilurea como la Glimepirida con liberacion inmediata en una fase y una biguanida como el clorhidrato de Metformina (Metformina HCl) con liberacion prolongada en otra fase, la tableta es para administracion oral preferentemente de una a dos veces al dia, en una sola de estas tabletas basicas es posible incluir mas de 300 mg de Metformina HCl es decir hasta 1000 mg o 1500 mg adaptándose segun los requerimientos diarios para cada paciente. La combinacion de estos hipoglucemiantes muestra un efecto sinérgico y por consiguiente una mayor efectividad en el control de los niveles de glucosa en sangre de personas con padecimiento de diabetes mellitus tipo 2.



Tiempo	% Disuelto	
	Glimetab	Metformina
0 min	0.00	0.00
10 min	23.18	59.30
20 min	46.22	97.80
30 min	66.78	99.60
40 min	75.76	100.00
50 min	81.36	100.00
60 min	84.17	99.90

Figura 1



Tiempo (Hrs)	% Liberado	
	Glimapirida	Metformina HCl
0	0.00	0
0.17	56.10	
0.33	82.00	
0.50	94.10	
0.67	95.80	
0.83	97.70	
1.00	98.60	23.65
3.00		53.02
6.00		80.62
12.00		91.13

Figura 2

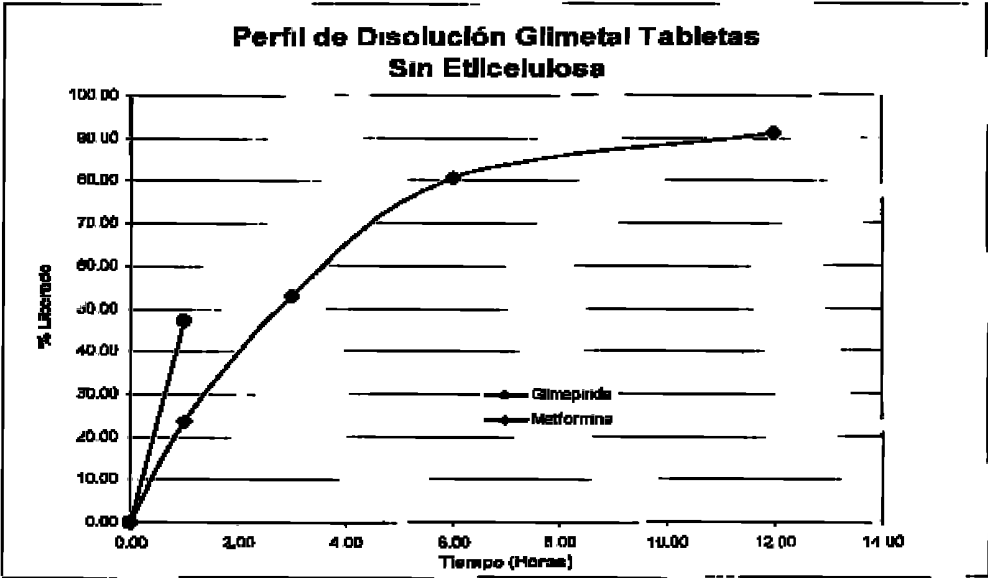


Figura 3



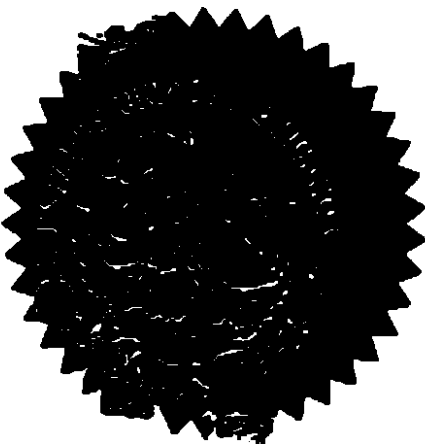
COPIA CERTIFICADA

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia
Exacta - SOLICITUD, DESCRIPCIÓN, DIBUJOS - de solicitud
de PATENTE

Número PA/a/2005/009633 presentada en este Organismo, con
fecha 08 DE SEPTIEMBRE DE 2005

México D F , 28 DE AGOSTO DE 2006.

"2006, Año del Bicentenario del natalicio del Benemérito de las Americas,
Don Benito Juárez García "



COORDINADOR DEPARTAMENTAL
DE ARCHIVO DE PATENTES

T B A. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ



RECONOCIMIENTO
N O V A
2006



48
47

- ☒ Solicitud de Patente
☐ Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad
☐ Solicitud de Registro de Diseño Industrial

☐ Modelo Industrial ☐ Diseño Industrial

Uso exclusivo Delegaciones y Subdelegaciones de la Secretaría de Economía y Oficinas Regionales de IMPI

Sello

Folio de entrada

Fecha y hora de recepción

INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisional de Patentes

Expediente: PA/2025/009633
Fecha: 11/SEP/2025 Hora: 15:27
Folio: PA/E/2025/049328



Antes de poner la papeleta en las casillas correspondientes leer el reverso

DATOS DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S)

El solicitante es el inventor ☐ El solicitante es el causahabiente ☐
1) Nombre (s): LABORATORIOS SILANES, S. A. DE C. V.
2) Nacionalidad (es): MEXICANA
3) Domicilio: calle, número, colonia y código postal: AMORES No. 1304 COLONIA DEL VALLE, C. P. 03100
DELEGACION BENITO JUÁREZ
Población, Estado y País: MEXICO, D. F. MEXICO
4) Teléfono (clave): (0155) 54-88-37-76 5) Fax (clave): (0155) 54-88-37-81

DATOS DEL (DE LOS) INVENTOR(ES)

6) Nombre (s): SANTIAGO ZEGALADO, Antonio; ESPINOZA LEON Sixto Serafín
7) Nacionalidad (es): MEXICANA
8) Domicilio: calle, número, colonia y código postal: 1a CERRADA CIRCUNTO BARRAS No. 15 COLONIA LOMAS ESTRELLA
C. P. 09680 DELEGACION IZTAPALAZA
Población, Estado y País: MEXICO, D. F. MEXICO
9) Teléfono (clave): (0155) 54-02-62-20 10) Fax (clave):

DATOS DEL (DE LOS) APODERADO(S)

11) Nombre (s): LÓPEZ DE SILANES, Juan 2) R. G. P.
3) Domicilio: calle, número, colonia y código postal: AMORES No. 1304 COLONIA DEL VALLE, C. P. 03100
DELEGACION BENITO JUÁREZ
Población, Estado y País: MEXICO, D. F. MEXICO
14) Teléfono (clave): (0155) 54-88-37-76 15) Fax (clave): (0155) 54-88-37-81
16) Personas Autorizadas para dar y recibir notificaciones:
LUTSA IVONNE GONZALES REYES

17) Denominación o Título de la invención:
COMPOSICION FARMACOTICA ESTABLE DE GLIPEPİRIDA DE LIBERACION INMEDIATA Y METFORMINA DE LIBERACION PROLONGADA

18) Fecha de divulgación previa 19) Clasificación Internacional uso exclusivo del IMPI
Día Mes Año

20) Divisiones de la solicitud 21) Fecha de presentación
Número Figura jurídica Día Mes Año

22) Prioridad Reclamada País Fecha de presentación No. de serie
Día Mes Año

Lista de verificación (uso interno)

No. Hojas		No. Hojas	
✓ 1	Comprobante de pago de la tarifa	✓ 1	Documento de emisión de derechos
✓ 2	Descripción y reivindicación (es) de la invención		Constancia de depósito de material biológico
✓ 3	Diseño (s) en su caso		Documento (s) comprobatorio(s) de divulgación previa
✓ 4	Resumen de la descripción de la invención		Documento (s) de prioridad
	Documento que acredite la personalidad del apoderado		Producción
		36	TOTAL DE HOJAS

Observaciones:

Bajo protesta de decir verdad, manifiesto que los datos suministrados en esta solicitud son ciertos.

JUAN LÓPEZ DE SILANES

Nombre y firma del solicitante o su apoderado

MEXICO D.F. A 7 DE SEPTIEMBRE DE 2005

Lugar y fecha

EL TEXTO
CONSTITUCIONAL
DE LOS DERECHOS DE PATENTES

1

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE DE GLIMEPIRIDA CON LIBERACIÓN INMEDIATA Y METFORMINA CON LIBERACIÓN PROLONGADA

Campo técnico de la invención

5

La presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica en forma de tabletas de estabilidad comprobada así como su proceso de obtención estas composiciones farmacéuticas combinan la acción terapéutica de dos hipoglucemiantes orales una sulfonilurea como la Glimepirida con liberación inmediata en una fase y una biguanida como el clorhidrato de Metformina (Metformina HCl) con liberación prolongada en otra fase la tableta es para administración oral dos veces al día en una sola de estas tabletas bifásicas, es posible incluir más de 500 mg de Metformina HCl, es decir hasta 1000 mg o 1500 mg adaptándose según los requerimientos diarios para cada paciente La combinación de estos hipoglucemiantes muestra un efecto sinérgico y por consiguiente una mayor efectividad en el control de los niveles de glucosa en sangre de personas con padecimiento de diabetes mellitus tipo 2

15

Antecedentes de la invención

Es particularmente difícil formular combinaciones de dos agentes biológicamente activos debido a las diferencias de las propiedades fisicoquímicas inherentes La presente descripción se refiere a una nueva invención que consiste de formas farmacéuticas con estabilidad comprobada de dosificación unitaria que se conforman como tabletas con una capa o cubierta muy delgada como una fase que contiene el primer fármaco para ser liberado de

20

instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

0	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

02

COPIA DE LA PATENTE
NÚMERO 134 DE 1971
REGISTRO DE PATENTES

SIN TEXTO
COMISION FEDERAL
DE AGENTES DE PATENTES

manera inmediata y en una concentración muy baja con respecto a la concentración del segundo fármaco en la segunda fase que se encuentra en el núcleo de la tableta.

En general las tabletas bifásicas así conformadas presentan una desproporción entre ambos fármacos, esta desproporción genera problemas durante la manufactura para obtener un producto cuyo contenido de los fármacos sea uniforme.

La presente invención propone una nueva composición farmacéutica estable diseñada para portar una sulfonilurea como la Glimepirida como el primer fármaco de liberación inmediata y una biguanida como la Metformina HCl como el segundo fármaco de liberación prolongada durante 12 horas, siendo ésta una composición uniforme y, como se describe detalladamente es una composición cuya estabilidad es farmacéuticamente adecuada ya que durante su almacenamiento no existe posibilidad de que se mezclen ambos fármacos y durante su liberación no se observa una liberación prematura del segundo fármaco de acuerdo a los parámetros descritos y como se ejemplifica aún utilizando concentraciones de Metformina HCl como segundo fármaco, de 1,000 a 1,500 mg. También se describe como parte de la invención el proceso para obtener dicha composición el cual desde el punto de vista técnico tiene un grado muy aceptable de laboriosidad o dificultad durante la manufactura a escala industrial lo que se traduce en ventajas respecto a los costos de producción.

20

La presente invención se refiere de manera particular a una composición farmacéutica en forma de tabletas que contienen como principios activos al un primer fármaco la sulfonilurea Glimepirida y a un segundo fármaco la biguanida Metformina HCl.

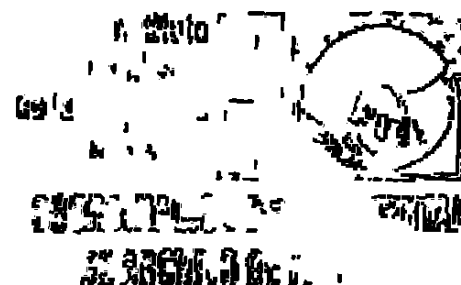
1901
MAY 10
1901
03
72

SIN TEXTO
COPIA DE LA PATENTE
DE ARCHIVO DE PATENTES

Para el tratamiento de la Diabetes tipo 2 el uso de las sulfonilureas está plenamente establecido como un método efectivo para el control de la hiperglucemia. A nivel molecular las sulfonilureas actúan sobre el receptor de las células pancreáticas β denominado SUR el cual al activarse crea un canal de potasio dependiente de ATP lo cual lleva a una disminución en el influjo de Potasio y por consiguiente a una despolarización de la membrana, esto resulta en un incremento en el flujo de Calcio hacia el interior de la célula activando el citoesqueleto lo que causa la translocación de los granulos secretorios liberando así insulina por exocitosis.

10 Otro tratamiento cuyo uso se ha extendido recientemente es el de la Biguanida Metformina HCl la cual actúa eficazmente no solo en el control de la hiperglucemia sino también en su prevención. La Metformina HCl tiene un mecanismo de acción diferente al de las sulfonilureas incrementando la sensibilidad a la insulina de los tejidos hepáticos y periféricos (principalmente muscular). La Metformina HCl inhibe la gluconeogénesis y la
15 glucoenergólisis hepática. A nivel celular se explica la mayor sensibilidad a la insulina por el incremento de actividad que induce en el postreceptor tirosina cinasa y en el consiguiente incremento en el número y actividad de los transportadores GLUT 14.

20 Sin embargo alrededor del 75 % de los pacientes con Diabetes tipo 2 tratados con sulfonilureas no alcanzan a controlar su nivel de glucosa a los valores deseados y requieren complementarse con un segundo agente oral. Además la mayoría de los pacientes con tratamiento de monofármacos usando sulfonilurea, después de un cierto número de años requieren para lograr un nivel adecuado de control glucémico un fármaco adicional que contribuya en la terapia de control. Este efecto de pérdida de eficacia se atribuye a un fracaso



SIN TEXTO

causa que aún no está bien establecida tal como suponer que el deterioro pancreático del páncreas lo inhabilita a mantener por largo tiempo una velocidad de excreción de insulina exacerbada por la estimulación constante y de largo plazo de terapia con sulfonilureas. Sin embargo en contra de esta explicación se tiene que la terapia con Metformina HCl, cuya actividad no es al través de sobreestimular las células β , muestra también después de un uso prolongado una falta de respuesta, lo cual sería contradictorio con la explicación dada a la falta de respuesta de las sulfonilureas.

Por otro lado se ha encontrado que la terapia de combinación de las sulfonilureas con Metformina HCl es más efectiva que la monoterapia con cualquiera de estos dos medicamentos. Así se ha demostrado plenamente que la acción hipoglucémica de la Metformina HCl es completamente aditiva a la de las sulfonilureas (de Fron y RA Goodman *Ann N Engl J Med* 933 341 (1995)).

También se ha reportado que cuando la monoterapia con sulfonilureas no alcanza el nivel deseado esta no debe discontinuarse para sustituirse por monoterapia de Metformina HCl ya que esto último no disminuirá el nivel de glucosa en plasma por debajo de lo observado con la monoterapia de sulfonilureas (Rosensstock J, Sumols E, Muchnick D B, Schneider J *Diabetes Care* 19 1194 (1996) Graber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills Du Roux JL *Am J Med* 103 491 (1997)).

En general se conoce que debido a que Diabetes Mellitus es una enfermedad progresiva pacientes con una buena respuesta inicial a los agentes orales requerirán eventualmente de un segundo medicamento para lograr el control glucémico deseado. La adición de Metformina

INSTITUTO
CARLOS
DE LA
CIENCIA

SIN TEXTO

HCl a la terapia de sulfonilureas o viceversa como ya se menciono, da una respuesta aditiva no solo a la disminucion de glucosa sino tambien a la disminucion de lipidos (Härmann LS Schersten B. Buzen PO Kjellstrom T Lindgarde F Melander A Diabetes Care, 17 1100 (1994))

5

Aunque son diversas las proporciones de sulfonilurea a Metformina HCl que se utilizan en los estudios anteriores, alcanzar el efecto terapeutico optimo es verdaderamente complicado debido a la desproporcion cuantitativa de los medicamentos en las combinaciones empleadas. Una de las más importantes razones de la gran desproporcion es la diversidad de los requerimientos de los fármacos en congruencia a la diversidad de las condiciones metabólicas de los enfermos de diabetes y por la evolución diferente de la enfermedad en cada persona, que obliga a mantener las dosis requeridas en rangos específicos.

10

Para lograr un mejor aporte en los requerimientos de los fármacos mencionados en la presente invención se desarrolló un producto con una dosis de 2 y 4 mg de Glimepirida de liberación inmediata y con una dosis de entre 850 y 1 000 mg pero de liberación prolongada para el caso de la Metformina HCl con este mecanismo de liberación se incrementa la duración del efecto terapéutico debido a que mantiene constantes los niveles del principio activo en la circulación a lo largo de la liberación permitiendo la reducción tanto de la frecuencia de dosificación (una tableta dos veces al día) como la manifestación de las reacciones secundarias dando mayor comodidad al paciente y ofreciendo un tratamiento más seguro, eficaz y confiable.

15

20

66
T
GCE
DE 25

SIN TEXTO

A menudo se han utilizado de manera simultánea la sulfonamida glibenclamina con Metformina HCl obteniendo una mayor eficacia que cuando se utilizan solos, dando la posibilidad de utilizar menor cantidad del medicamento reduciendo los efectos adversos como lo son la anorexia, náusea, vómito y diarrea entre estos se encuentran los siguientes

5

En diversos documentos del estado de la técnica como las solicitudes de patente WO 97/17975 del 27 de Mayo de 1997, solicitud Estadounidense 09/353,141 y solicitud WO 01/32158 del 13 de Noviembre de 1999, así como en los documentos *Vigneri y col Diabetes y Metabolism* 17 232-234 (1991), *Ingerboothian y col Med J Austr* 194-156 (1979) se

10

divulga el manejo de diversas proporciones de Sulfonamida a Metformina HCl, sin embargo, alcanzar el efecto terapéutico óptimo es complicado debido a la desproporción cuantitativa de los medicamentos en las combinaciones empleadas. Una de las más importantes razones de tal desproporción es la diversidad de los requerimientos de los fármacos por la diversidad de las condiciones metabólicas de los enfermos de la diabetes, y por la evolución diferente de la enfermedad en cada persona que obliga a mantener las dosis requeridas en rangos específicos.

15

En la actualidad Laboratorios Silenus S.A de C.V tiene como producto de línea Glimetal® (Metformina HCl 1000 mg – Glimepirida 4 mg o 2 mg y Metformina HCl 500 mg – Glimepirida 1 mg) que en conjunto proporcionan una alternativa viable para un mejor control y prevención de la Diabetes tipo 2. El perfil de liberación de Glimetal® se muestra en la siguiente gráfica. Ver Figura 1

20

07

CONTEXTO
Glossário para o desenvolvimento
de projetos de pesquisa

55
54

A diferencia de Glimetal[®] el perfil de disolución liberación de la composición descrita en la presente invención provee de una disposición del 100% de la Glimepirida en los primeros 60 minutos y de una liberación lenta y prolongada de Metformina HCl a lo largo de 12 horas

5

Otro de los documentos del estado de la técnica más cercano es la solicitud de patente de Trehan A. et al/ WO 2004/045622 A1 de fecha 3 de junio de 2004 en donde se divulga una composición farmacéutica que combina una biguanida de liberación prolongada y una sulfonilurea de liberación inmediata, que es administrable una sola vez al día y provee una eficacia equivalente cuando se administran la biguanida de liberación prolongada y la sulfonilurea en dosis separadas pero administradas al mismo tiempo. La composición divulgada por Trehan es una tableta con núcleo de 500 mg de Metformina HCl una cubierta aislante de 15.6 mg con Hidroxipropil metilcelulosa E5 y 4.8 mg de Polietilenglicol 4,000, entre otros componentes y una cubierta cuyo activo es la Glimepirida equivalente a 2 mg. El porcentaje de liberación de la Glimepirida de la composición divulgada por Trehan en un ensayo de disolución *in vitro* es de 92 % a los 15 minutos, 101% a los 30 minutos, 105% a los 45 minutos. El porcentaje de liberación de la metformina HCl de la composición divulgada por Trehan en un ensayo de disolución *in vitro* es de 28 % a la hora 1, 64% a la hora 4, 91% a la hora 8 y 100% a la hora 12.

20

Como es evidente el recubrimiento aislante de la tableta divulgada por Trehan y el de la composición descrita en la presente invención, son de formulación distinta de acuerdo con la presente invención, la etilcelulosa, a diferencia de la hidroxipropilmetilcelulosa, presentes en el recubrimiento aislante al ser completamente hidrofóbica, confiere la estabilidad a la tableta ya

instituto
de la Propiedad
Inclusa 13

COORDINACIÓN
DE ARCHIVO

8

SIN TEXTO

CONFIRMACIÓN DE RECEPCIÓN

que evita la difusión de la Glimepirida hacia el núcleo que contiene la Metformina HCl. En el documento de Trehan no se divulgan pruebas de estabilidad de la tableta ni muestran ejemplos en donde se utilicen más de 500 mg de clorhidrato de Metformina HCl, ni está por lo menos sugiriendo, en la tableta de la invención se muestra que se pueden formular composiciones con más de 500 mg, (con 1,000 mg de Metformina HCl como se ejemplifica más adelante), incluso hasta 1,500 mg y aún así mantener los perfiles de liberación y las propiedades de estabilidad deseadas.

Como un punto de comparación entre los perfiles de liberación de la composición de Trehan y la de la presente invención es a las 8 horas en donde la composición de Trehan ha liberado 91% mientras que la divulgada en la presente solicitud, a las 8 horas lleva liberado el 80%, lo cual es reflejo de una liberación más controlada.

Otro documento del estado de la técnica más cercano a la invención es la patente de Lim *J et al* US 6,682,759 del 27 de enero de 2004, en donde se divulga una tableta de administración oral que tiene un sistema de liberación de una droga de manera inmediata, incluyendo Glimepirida y de otra droga, incluyendo clorhidrato de Metformina, de manera prolongada. La liberación inmediata se logra con partículas del medicamento iguales o menores a 10 micras de diámetro que se aplican en una capa o cobertura de un núcleo donde está el medicamento de liberación prolongada. En este documento solo se ejemplifica el proceso para obtener tabletas que contienen 500 mg de clorhidrato de Metformina HCl y 210 mg de Glimepirida. De acuerdo con el procedimiento divulgado por Lim en este documento la Glimepirida se formula en una cubierta que rodea el núcleo de Metformina, pero no existe entre ellas una capa intermedia aislante entre el primero y segundo fármacos. Sin embargo, las

09

TO
DATE
17

tabletas divulgadas en el documento de Lin no contienen un sello intermedio entre la cubierta del primer fármaco y el segundo fármaco en el núcleo, no muestran ejemplos en donde se liberen cantidades mayores a 500 mg de clorhidrato de Metformina HCl, tampoco se muestran evidencias del perfil de liberación o de disolución de las tabletas descritas ni evidencias de su estabilidad

Otro documento del estado de la técnica más cercano es la solicitud de patente norteamericana de Castan C. et al publicada con el número US 2004/0219212 A1 del 4 de noviembre de 2004, en la cual se divulga una composición farmacéutica para una sola dosis diaria en forma de tabletas conformadas por microcápsulas de 50 a 1 000 micras con un núcleo de Metformina HCl (500 mg) la tableta contiene mezclada a la sulfonilurea glibenclamida (1.5 mg) en micropartículas con diámetro de 200 y 500 micras. Las microcápsulas están cubiertas por una película de celulosa que permite una liberación prolongada de la Metformina HCl esta mezcla de los dos fármacos se encuentra en una capsula de gelatina.

El perfil de disolución de las tabletas divulgadas por Castan muestra que las microcápsulas de Metformina HCl se liberan 40% a las 2 horas, 71% a las 4 horas y 92% a las 8 horas y 100% a las 16 horas, las micropartículas de glibenclamida se liberan en un 100% durante los primeros 8 minutos, (como se muestra en la figura 3 del documento de Castan)

De acuerdo con este documento la composición farmacéutica de Castan tiene una liberación de Metformina HCl que se extiende más allá de las 12 horas la sulfonilurea utilizada se libera en los primeros 8 minutos el perfil de liberación de la Metformina es comparable con el que se muestra en la presente invención sin embargo la composición farmacéutica a base de

[illegible]

70
COORDINADOR DE ASISTENCIA
DE ASISTENTE DE TRABAJO

microencapsulado, como la divulgada por Castan, no permiten el uso de concentraciones mayores de ninguno de los dos fármacos debido a la limitante del volumen farmacéuticamente aceptable. La forma farmacéutica de la presente invención, en contraste con la divulgada por Castan, no presenta problemas de volumen cuando se utilizan dosis de fármaco en un rango que va de 0.2 mg o menos hasta 1,000 o 1,500 mg tampoco muestran datos de estabilidad de las cápsulas.

Otro documento del estado de la técnica cercano a la presente invención es la solicitud de patente de Hussain J *et al* publicada con el número US 2003/0187074 en donde se divulga un sistema de liberación para el tratamiento de humanos con diabetes mellitus tipo 2, que consiste en una forma farmacéutica de dos capas una con biguanida, que incluye a la Metformina HCl, con liberación controlada dependiendo del pH del medio ambiente y la otra capa es de sulfonilurea, mencionando a la Glimepirida.

Las tabletas divulgadas por Hussain son sistemas bifásicos como tabletas con un núcleo de gránulos o bien como tabletas bicapa con una capa de gránulos, dichos gránulos a su vez tienen un núcleo de Metformina HCl cubiertos con una capa de etilcelulosa, los gránulos quedan de 850µm se comprimen y quedan cubiertos por una capa del segundo fármaco (rosiglitazona) de liberación inmediata, el perfil de liberación de Metformina es de 45.7% a la primera hora, 73.7 a las 3 horas, 89.00 % a las 6 horas no muestra extensión de la liberación a las 12 horas. El perfil de liberación de la rosiglitazona que muestran las tabletas de Hussain fue de un 90.95% a 0.5 minutos y de 103.74% a los 10 minutos. Las tabletas con dos capas llevan glizipida como fármaco de liberación inmediata y su perfil de liberación muestra un 68.52% a los 2 minutos, 89.15% y permanece con 95.2% de los 10 a los 30 minutos. Las composiciones

11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200

farmacéuticas de Hassan no tienen un recubrimiento aislante entre los dos principios activos el recubrimiento no está diseñado como el que se presenta en la presente invención el perfil de liberación no es tan prolongado y no muestran datos de estabilidad

5 Descripción breve de la invención

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica sólida en forma de tableta para administración oral la cual incluye un núcleo o matriz que incluye una biguanida de liberación prolongada una capa o recubrimiento aislante de un polímero hidrofóbico como la etilcelulosa y un recubrimiento que incluye una sulfonamida de liberación inmediata, cuya estabilidad farmacéutica no permite que se mezclen ambos fármacos y que durante su liberación no se observe liberación prematura del principio activo de liberación prolongada ni sea retenida la liberación del principio activo de liberación inmediata

Uno más de los objetos de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que incluyen una o más de los siguientes fármacos activos una biguanida que puede ser Metformina, fenformina buformina, y una sulfonamida que puede ser Glimepirida, glipizida o gliburida glibornamida glisoxepida gliclazida acetohexamida clopropamida, tolazamida tolbutamida

Otro más de los objetos de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica en la cual después de su administración oral, la biguanida puede liberarse en un periodo que va de 6 horas a 24 horas, mas particularmente de 8 a 12 horas

17
12

EXTO



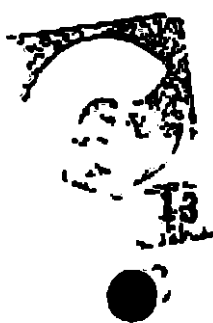
60
59

Otro objeto mas de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica en forma de tableta, la cual sea susceptible de ser administrada via oral preferentemente en una o dos dosis al día según los requerimientos del paciente

- 5 Aún otro mas de los objetos de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que combine dos principios activos, en la cual el nucleo o matriz de la tableta resultado de dicha composición es un comprimido que lleva además del principio activo un excipiente cuyos componentes permiten que la liberación sea prolongada, conteniendo este algún polímero de hidrosolubilidad relativa como la hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M
10 ademas de celulosa microcristalina PH 101, polividona K90 además de dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio

- Otro mas de los objetos de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para ser administrada por vía oral en forma de tableta en la cual el recubrimiento
15 aislante contiene un polímero y que conforma una película con baja hidrosolubilidad tal y como la celulosa E 7 7050 Clear combinado con Opadry, de preferencia Opadry claro YS 1 7006

- Es aún otro mas de los objetos de la presente invención proporcionar una composición
20 farmacéutica en forma de tableta para su administración oral en la cual el recubrimiento más externo contiene el principio activo y excipientes que permiten su liberación inmediata, y que contenga un agente surfactante tal como Lauryl Sulfato de sodio dióxido de silicio coloidal un Opadry y un agente surfactante con acción solubilizante seleccionado del grupo que consiste



31

CGC
DE AL

CON TEXTO
FOTOGRAFIA
1973

de polietilén glicol propilenglicol o similares. Además la tableta puede llevar un recubrimiento para brillo que puede ser Opadry en agua purificada.

5 Signe siendo un objeto mas de la presente invencion proporcionar un proceso que consista en a) obtener la formulación de la matriz o nucleo de la tableta en etapa de granulado por métodos convencionales que contenga un 19 a 40 % en peso de Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M y un 50 a 70 % en peso del segundo fármaco de liberación prolongada que es una biguanida con un rango de humedad aceptable b) conformar el comprimido de la matriz empleando métodos convencionales, c) dispersar al recubrimiento aislante sobre el núcleo por
10 métodos convencionales, el cual contiene de un 0.6 a un 1 % de etilcelulosa E 7 7050 d) dispersar el recubrimiento con el primer fármaco de liberación inmediata, que es una sulfonilurea en un excipiente compatible con las propiedades fisicoquímicas del primer fármaco como un polímero hidrofóbico sobre el recubrimiento aislante.

15 En otro aspecto mas particular de la invención se provee de un proceso que consiste en a) obtener la formulación de la matriz o núcleo de la tableta en etapa de granulado utilizando un equipo de alto corte a que contiene un 19 a 40 % de Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M y un 50 a 70 % en peso de clorhidrato de Metformina de liberación prolongada, con un rango de humedad aceptable b) conformar el comprimido de la matriz empleando métodos
20 convencionales c) dispersar al recubrimiento aislante sobre el núcleo por métodos convencionales el cual contiene de un 0.6 a un 1 % de etilcelulosa E-7 7050, d) dispersar el recubrimiento con el primer fármaco de liberación inmediata, que es Glimepirida con un 0.17 % mas un exceso del 10% en un excipiente compatible con las propiedades fisicoquímicas del



7710
FEDERAL
BUREAU OF INVESTIGATION
U. S. DEPARTMENT OF JUSTICE

primer fármaco como la combinación de simeticona, laurilsulfato de sodio, opadry y dióxido de silicio coloidal

Descripción breve de las figuras

5

La Figura 1 muestra uno de los perfiles de liberación de una modalidad comercial de la composición farmacéutica de la presente invención

La Figura 2 muestra la gráfica de otro perfil de liberación de los principios activos de conformidad con la presente invención

10

La Figura 3 muestra la gráfica de los resultados de pruebas de disolución realizadas a la composición de la presente invención sin recubrimiento instantáneo

Descripción detallada de la invención

15

La presente descripción se refiere a una nueva invención que consiste de formas farmacéuticas con estabilidad comprobada de dos fármacos unitaria que se conforman como tabletas con una capa o cubierta muy delgada, como una fase que contiene el primer fármaco para ser liberado de manera inmediata y en una concentración muy baja con respecto a la concentración del segundo fármaco en la segunda fase que se encuentra en el núcleo de la

20

tableta.
En general las tabletas bilásticas así conformadas, presentan una desproporción entre ambos fármacos, esta desproporción genera problemas durante la manufactura para obtener un producto cuyo contenido de los fármacos sea uniforme

ESTADO
COLOMBIANO
DE ASESORES DE PATENTES

La presente invención propone una nueva composición farmacéutica estable diseñada para contener combinaciones de dos principios activos en rangos que posibiliten el control de la hiperglicemia presente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en una o dos administraciones orales al día. La composición farmacéutica contiene a los dos agentes biológicamente activos en fases separadas y que entre sí presentan diferencias sustanciales en sus propiedades fisicoquímicas inherentes, además de requerirse en proporciones que representan una desproporción significativa en cuanto a concentración, peso y volumen.

La nueva composición farmacéutica contiene como principio activo una sulfonilurea como la Glimepirida que son altamente hidrofóbicas y no son hidrosolubles. Esta se presenta como el primer fármaco de liberación inmediata y se combina con un segundo principio activo una biguanida como la Metformina como su sal de clorhidrato o bien cualquier otra sal de Metformina que es muy hidrosoluble y que se presenta como el segundo fármaco de liberación prolongada, siendo esta combinación una composición uniforme, como se describe detalladamente. No obstante las diferencias proporcionales y en cuanto a propiedades fisicoquímicas se presenta una composición cuya estabilidad es farmacéuticamente adecuada ya que durante su almacenamiento no existe posibilidad de que se mezclen ambos fármacos y durante su liberación no se observa una liberación prematura de Metformina ni retención de la Glimepirida de acuerdo a los parámetros descritos aún utilizando concentraciones de Metformina HCl de 1000 a 1500 mg. Se pueden formular tabletas conteniendo un balance en peso de Glimepirida/Metformina en mg seleccionado preferentemente del grupo que consiste de 1/500, 2/850, 4/850, 2/1 000, 4/1 000. La composición farmacéutica de la invención tiene un perfil de liberación que se muestra en la figura 2.

TO
FROM
DATE

2 E 150

64
63

La formulación de la composición de la invención se detalla en la siguiente tabla

Tabla E Fórmula Cuadrativa

COMPONENTES	mg/Tablaleta
Núcleo con tiempo de liberación prolongado	
Metformina hidrócloruro de	250.000 ± 300.00
Celulosa microcristalina Ph. 101	250.000 ± 100.00
Polividona K 90	250.000 ± 50.00
Hidroxipropilmetilcelulosa K-100 M	250.000 ± 50.00
Óxido de silicio coloidal	250.000 ± 50.00
Salicilato de magnesio	250.000 ± 50.00
Recubrimiento aislante	
Etilcelulosa E - 70-0 Clear	15.000 ± 5.00
Opadry claro YS 1 7006	10.000 ± 10.00
Recubrimiento con Activo de Liberación Inmediata	
Glimepirida	10.000 ± 10.00
Laurilsulfato de sodio	10.000 ± 5.00
Óxido de silicio coloidal	10.000 ± 5.00
Opadry claro YS 1 7006	10.000 ± 10.00
Sint. ticono USP	10.000 ± 5.00
Opadry	10.000 ± 5.00
Recubrimiento para brillo	
Opadry claro YS 1 7006	10.000 ± 5.00
Agua purificada	10.000 ± 5.00

* Contiene un 10% de exceso

5

En pruebas de disolución realizadas sin el recubrimiento aislante se observan perfiles de liberación de Metformina HCl que se encuentran en el núcleo prácticamente similares a las que se obtienen con el recubrimiento aislante y en cambio al se ve afectada la liberación de Glimepirida el se libera únicamente en un rango del 47-80% (ver figura 3) De estos datos se deduce que la tableta de la presente invención gracias a su recubrimiento aislante de

10



© 1971
All Rights Reserved
McGraw-Hill



65
64

celulosa evita la difusión de la Glimepirida hacia el núcleo que contiene la Multiformina HCl como se confirma en las pruebas de disolución y de estabilidad realizadas, favoreciendo así que el 100% de Glimepirida contenida se libere con la rapidez deseada.

- 5 También se describe como parte de la invención el proceso para obtener dicha composición el cual desde el punto de vista técnico tiene un grado muy aceptable de laboriosidad o dificultad durante la manufactura a escala industrial lo que se traduce en ventajas respecto a los costos de producción.

10 **Proceso para la obtención del granulado que conforma el núcleo de la tableta con activo de liberación prolongada**

- El proceso de fabricación del granulado con los componentes de la fórmula para el núcleo de liberación prolongada, se lleva a cabo en un equipo de corte de preferencia uno que permita realizar todos los pasos desde la mezcla de los componentes previamente tamizados hasta la granulación en aproximadamente una hora de proceso. Los pasos más hechos entre la mezcla de los componentes y la granulación consisten en la adición a la mezcla seca de la fase líquida (agua purificada) realizada a razón de 3 a 20 ml/seg. la etapa de granulación se lleva a cabo durante aproximadamente 7 minutos en condiciones estándar para el equipo tanto en mezclador principal como en mezclador de alta corte. la adición de un 20-60% de la Hidroxipropilmetilcelulosa K-100 M se lleva a cabo a la mitad de esta etapa de 7 minutos, manteniendo la temperatura del recipiente en alrededor de 30° C. el material granulado se somete a la etapa final de secado que se lleva a cabo en el mismo equipo de corte durante 60 minutos con una temperatura del recipiente alrededor de 50° y alrededor de 70° C en la tapa. La etapa de secado puede llevarse a cabo en condiciones de presión de alrededor de 50 mbar con

10-10-68

SIN TEXTO
CENTRO DE INVESTIGACIONES
Y PATENTES

66
65

18 -

inyección de gas nitrógeno al sistema y aplicación de microondas según las indicaciones recomendadas que se provean en el equipo de corte utilizado :

Una vez obtenido un granulado con un rango de humedad de entre 10-3.0 en otro mezclador convencional se incorpora a la mezcla anterior entre el 40 a 80% de la Hidroxipropilmetilcelulosa K-100 M restante durante 3 a 20 minutos entre 5 a 20 rpm con la adición final de Estearato de magnesio como agente lubrificante del polvo, durante 5 a 10 minutos con 10 a 20 rpm, dependiendo de las condiciones recomendadas para el equipo mezclador

10

La etapa final para conformar el núcleo de la tableta con liberación prolongada es la compresión con punzones bisónocavos cilíndricos o tipo capleta ranurados o sin ranura en equipo tabletadora ya sea de ³ baja o alta velocidad

15 Recubrimiento aislante del núcleo

Se lleva a cabo mediante la dispersión del Opadry claro YS 1 7006 en el agua purificada y la adición de la dispersión acuosa de Eulcelulosa E-7 7050 Clear, el protocolo de recubrimiento se lleva a cabo según lo indicado en el Sistema Integral de Recubrimiento GS

20 Recubrimiento superficial con activo de liberación inmediata

El recubrimiento con el fármaco activo Glimepirida para liberarse de manera inmediata se lleva a cabo de acuerdo a especificaciones en Sistema Integral de Recubrimiento GS por métodos de dispersión convencionales de la mezcla de los componentes de la fórmula indicados en la tabla II partiendo de Glimepirida en suspensión considerando una

19

ATO
MENTAL
PAGES

concentración final de la misma con un 20% de exceso con la finalidad de compensar la pérdida de material durante la aplicación. Una vez recubierta las tabletas con el segundo fármaco se aplica el recubrimiento de Opadry para dar brillo y buen aspecto a las tabletas.

- Las tabletas se pueden acondicionar en diferentes envases primarios: envase de burbuja (PVC, PVDC, PET) y frascos (PEAD, Vidrio, PET) los cuales se someten a estudios de estabilidad bajo condiciones aceleradas siguiendo las guías internacionales establecidas en la USP (United States Pharmacopeia 28 National Formulary 23 Rockville, MD, U.S. Pharmacopoeial Convention 2005) y la ICH (International Conference of Harmonization Guideline for Industry, Stability Testing of New Drug Substances and Products ICH-Q1A Septiembre 1994).

Por la invención aquí descrita se considera que todas las modificaciones opcionales que una persona con conocimientos en el campo técnico de la invención pueda elegir o llevar a cabo están dentro del alcance de la presente invención.

A continuación se ejemplifica la invención determinando una modalidad de la composición farmacéutica y una modalidad del método para obtener dichas tabletas así como un ejemplo sobre los resultados de los estudios de estabilidad que resaltan con énfasis.

EXAMPLE 1

Para obtener la composición farmacéutica de la invención se combinan los compuestos de la siguiente manera:

20

EXTO
COGNOMEN DE LA FAMILIA
DE DON JUAN DE PABLO

a) mezclar el de Clorhidrato de Metformina Celulosa microcristalina PH 101, Polividona K 90 y Dióxido de Silicio coloidal durante 180 segundos en el equipo de corte a 200 rpm y a 600 rpm en alto corte

b) adicionar a la mezcla seca de la fase líquida (agua purificada) realizada a razón de 5 a 20 ml/seg

c) llevar a cabo la granulación durante aproximadamente 7 minutos en condiciones estandar para el equipo tanto en mezclador principal como en mezclador de alto corte la adición de un 20-60% de la Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M se lleva a cabo a la mitad de esta etapa de aproximadamente 7 minutos manteniendo un balance térmico de alrededor de 30°

10 C

d) el material granulado se somete a la etapa final de secado que se lleva a cabo en el mismo equipo de corte, durante 60 minutos aproximadamente con un balance térmico entre 30° y 70° C la tapa y en condiciones de presión de alrededor de 50 mbar con inyección de gas nitrogenado al sistema y aplicación de microondas según las indicaciones recomendadas que se proveen en el equipo de corte utilizado,

11

e) una vez obtenido un producto con un rango de humedad entre 0.30 en otro mezclador convencional se incorpora a la mezcla anterior entre el 40 a 80% de la Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 la restricción durante 5 a 20 minutos entre 5 a 20 rpm,

f) adicionar el Lactato de magnesio como agente lubricante del polvo durante 5 a 10

12 minutos con 10 a 20 rpm dependiendo de las conexiones recomendadas para el equipo utilizado

g) mantener el material en la tolva con filtración prolongada por como mínimo 1 hora para eliminar las partículas de tipo capta tanuinos o sin rasura en su forma liberando el material involucrado

CONTEXTO
DE LAS PATENTES
DE INVENCIÓN

67
68

b) llevar a cabo el recubrimiento aislante del núcleo según lo indicado en el Sistema Integral de Recubrimiento GS primero dispersando la solución acuosa que contiene Opadry claro YS 17076 y luego dispersando la solución acuosa de Etilcelulosa E-7-7050 Clear

c) llevar a cabo el recubrimiento con activo de liberación inmediata según lo indicado en el Sistema Integral de Recubrimiento GS mediante la dispersión de la mezcla que contiene Glimperida micronizada, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de Silicio coloidal, Opadry claro YS

7006 y Sílice coloidal USP considerando una concentración final de la misma con un 20% de exceso de Glimperida con la finalidad de compensar la pérdida de material durante la aplicación

d) una vez recubierta las tabletas con el segundo fármaco se aplica el recubrimiento de Opadry para dar brillo y buen aspecto a las tabletas

1.5 EJEMPLO 2

Desarrollar el producto final una vez llevado a cabo los pasos mencionados en el ejemplo 1

1.5 de la presente

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN (Interna)
Descripción	Tableta oblonga ranurada recubierta de color blanco según la concentración del principio activo
Identificación, cronología de los lotes	Se hará el examen de control de calidad
Mezcla de los componentes	Se hará el examen de control de calidad
Valoración	90% - 110% 100% 850 mg / tableta 2.5 mg / tableta
Uniformidad de los lotes	85% - 115%
Uniformidad de los lotes	No más de 6.0%
Uniformidad de los lotes	No más de 0.2%

TO

2011/11/11

2011/11/11

Sustancias relacionadas Metformina, clorhidrato de Metformina cualquier otra impureza	No más de 0.1%
Disolución	
Metformina HCl	
1 hora	15.34%
3 horas	40.70%
6 horas	70.50%

EJEMPLO 3

Presentaciones formuladas para el producto final

Proporción de Climepiridina de Liberación inmediata.	Proporción de Metformina de liberación prolongada
2	1000
4	1000
2	850
4	850
1	500

EJEMPLO 4

Los estudios de estabilidad realizados a las composiciones farmacéuticas fabricadas de conformidad con lo descrito en la presente invención se efectuaron en condiciones seleccionadas de temperatura y humedad fueron a 40 °C y 75 % de humedad relativa, el estudio se llevó a cabo durante 6 meses demostrando que la composición farmacéutica es estable tal y como muestra en los resultados de la tabla II

23

3-27-70 XTO
COMMERCIAL INTERNATIONAL
AIRWAYS

/

Tabla II

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES	TIEMPO				
		INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	1 AÑO
DESCRIPCIÓN	Tabletas oblongas ranuradas, en blíster, recubiertas de capa de azúcar.	Cetosa	Cetosa	Cetosa	Cetosa	Cetosa
CONTENIDO DE NITRÓGENO	90.0% - 110.0%	95.15%	97.51%	100.34%	99.48%	100.34%
CONTENIDO DE CLORURO	90.0% - 110.0%	95.89%	96.89%	99.56%	100.83%	102.09%
DETERMINACIÓN DE NITRÓGENO EN EL CLORURO	15.0 - 18.0% 40.0 - 70.0% 70.0 - 90.0% > 90.0%	20.29% 3.39% 75.60% 9.46%	2.60% 3.60% 29.40% 121.74%	2.49% 54.99% 21.30% 98.90%	18.40% 94.40% 76.23% 95.27%	1.69% 56.70% 85.20% 99.60%
DETERMINACIÓN DE CLORURO	Q-60%	100.80%	101.66%	97.1%	93.32%	99.51%
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Sustancias de control Cetosa, cetosa No más de 0.1% de agua Impurezas	<0.02%	<0.02%	<0.02%	0.02%	<0.02%

Todo lo que se ha ejemplificado tiene el propósito de ilustrar. Para una persona experta en el campo de la nutrición sabrá que es posible incluir otros fármacos, así como las vitaminas con parenteral, los aditivos, las proteínas como los aminoácidos y otros parámetros aquí descritos, pueden ser modificados o sustituidos por una variedad de opciones según se juzga a la luz de la descripción de la invención.

XTO

MENTAL

PARENTES

Reivindicaciones

1 Una composición farmacéutica estable en forma de tableta caracterizada por que comprende un núcleo o matriz que contiene una biquanida de liberación prolongada, una capa o recubrimiento aislante de un polímero hidrofóbico y un recubrimiento que contiene una sustancia de liberación inmediata.

2 La composición farmacéutica de la cláusula 1 caracterizada porque el núcleo o matriz está compuesto por una cantidad equivalente de 250 a 1.500 mg de biquanida

10

3 La composición farmacéutica de la cláusula 1 caracterizada porque el recubrimiento contiene una cantidad equivalente a 0,2 a 0,8 mg de una sustancia

4 La composición farmacéutica de la cláusula 1, caracterizada por que el recubrimiento aislante intermedio entre el núcleo y el recubrimiento comprende de 5 a 50 mg de celulosa

5 La composición farmacéutica de las cláusulas 1 y 2 en la cual la biquanida puede ser cualquiera del grupo seleccionado de 1 metformina, la fenformina y la buformina

6 La composición farmacéutica de la cláusula 5 caracterizada por que comprende una cantidad de metformina equivalente a una cantidad de 250 a 1.000 mg de metformina

EXTO
MENTAL
ATES

7 La composición farmacéutica de las cláusulas 1 y 3 caracterizada porque la sulfonilurea puede cualquiera del grupo 1, x comprende la glimepirida, glipizida o gliburida, gliclazida o isoxepida, gliclazida, acetohexamida, clopropemida, tolazamida o tobutamida.

8 La composición farmacéutica de la cláusula 7 caracterizada porque comprende glimepirida en un agente a una cantidad de 0,2 a 100 mg de glimepirida.

9 La composición farmacéutica de la cláusulas 1 caracterizada porque el recubrimiento que contiene la biguanida contiene además de 10 a 100 mg de celulosa microcristalina de 20 a 150 mg de polividona K 90; de 150 a 500 mg de hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M de 5 a 50 mg de óxido de silicio coloidal de 5 a 50 mg de estearato de n agnesio.

10 La composición farmacéutica de la cláusula 1 caracterizada porque el recubrimiento que contiene además de 0,2 a 10 mg de opadry claro YS 17006.

11

1 La composición farmacéutica de la cláusula 1 caracterizada porque el recubrimiento que contiene la sulfonilurea contiene además de 0,2 a 5 mg de laurisulfato de sodio de 0,2 a 5 mg de dióxido de silicio coloidal de 2 a 20 mg de celulosa de 2 a 5 mg de metacelulosa de 10 a 70 mg de óxido de zinc y un recubrimiento opacante para el lado que contiene de 0,2 a 15 mg de opadry claro de 0,1 a 5 mg de agua purificada.

El proceso para obtener la composición farmacéutica de la reivindicación

11 que consiste en los pasos de

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Intelectual

GOBIERNO
DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



EXTO
INTELLECTUAL
SERIES

74

73

7 a) mezclar el de Clorhidrato de Metformina Celulosa microcristalina PH 101 Polividona K 90 y Dioxido de Silicio coloidal durante 180 segundos en el equipo de corte a 200 rpm y a 600 rpm en alto corte

5 b) adicionar a la mezcla seca de la fase liquida (agua purificada) realizada a razon de 5 a 20 ml/seg.

c) llevar a cabo la granulacion durante aproximadamente 7 minutos en condiciones estandar para el equipo tanto en mezclador principal como en mezclador de alto corte la adición de un 20-60% de la Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M se lleva a cabo a la mitad de esta etapa de aproximadamente 7 minutos manteniendo un balance termico de alrededor de 30°

10 c

d) el material granulado se somete a la etapa final de secado que se lleva a cabo en el mismo equipo de corte durante 60 minutos aproximadamente con un balance termico entre 50° y 70° C la tapa en condiciones de presión de alrededor de 50 mbar con inyección de gas nitrógeno al sistema y aplicacion de microondas segun las indicaciones recomendadas que se proveen en el equipo de corte utilizado

15

e) una vez obtenido un granulado con un rango de humedad de entre 10-30 en otro mezclador convencional se incorpora a la mezcla anterior entre el 40 a 80% de la Hidroxipropilmetilcelulosa K 100 M restante durante 5 a 20 minutos entre 5 a 20 rpm

20 f) adicional el Estearato de magnesio como agente lubricante del polvo durante 5 a 10 minutos con 10 a 20 rpm, dependiendo de las condiciones recomendadas para el equipo mezclador

g) conformar el nucleo de la tableta con liberacion prolongada por compresión con punzones huecos cilindricos o tipo capleta, ranurados o sin ranura en equipo tableteadora ya sea de baja o alta velocidad,

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Intelectual

0	101
27	200

2000

EXENTO

2000

EXENTO

2000

a) llevar a cabo el recubrimiento aislante del núcleo según lo indicado en el Sistema Integral de Recubrimiento GS primero dispersando la solución acuosa que contiene Opadry claro YS 1 7006 y luego dispersando la solución acuosa de Etilcelulosa E 7 7050 Clear,

5 b) llevar a cabo el recubrimiento con activo de liberación inmediata según lo indicado en el Sistema Integral de Recubrimiento GS mediante la dispersión de la mezcla que contiene Gimepirida micronizada, Latrisulfato de sodio, Dióxido de Silicio coloidal, Opadry claro YS 1 7006 y Sílice USP considerando una concentración final de la misma con un 20% de exceso de Gimepirida con la finalidad de compensar la pérdida de material durante la aplicación

10 c) una vez recubierta las tabletas con el segundo fármaco se aplica el recubrimiento de Opadry para dar brillo y buen aspecto a las tabletas

13 La composición farmacéutica de la reivindicación 1 caracterizada porque se administra en dosis equivalentes de $2 \times 10 \times 10^3$ mg de una biguanida y de 0.2×10 mg de una salicilamida, una o dos veces al día para coadyuvar en el tratamiento de diabetes tipo 2

instituto
Mexicano
de Investigaciones
28

EXTO
MEXICANA

Resumen

La presente invención consiste en una composición farmacéutica en forma de tabletas de estabilidad comprobada, así como su proceso de obtención, en la cual se tienen dos principios activos consistentes en dos hipoglucemiantes orales una sulfonilurea como la Glimepirida con liberación inmediata en una fase y una biguanida como el clorhidrato de Metformina (Metformina HCl) con liberación prolongada en otra fase la tableta es para administración oral preferentemente de una a dos veces al día, en una sola de estas tabletas bifásicas es posible incluir más de 500 mg de Metformina HCl es decir hasta 1000 mg o 1500 mg adaptándose según los requerimientos diarios para cada paciente La combinación de estos hipoglucemiantes muestra un efecto sinérgico y por consiguiente una mayor efectividad en el control de los niveles de glucosa en sangre de personas con padecimiento de diabetes mellitus tipo 2

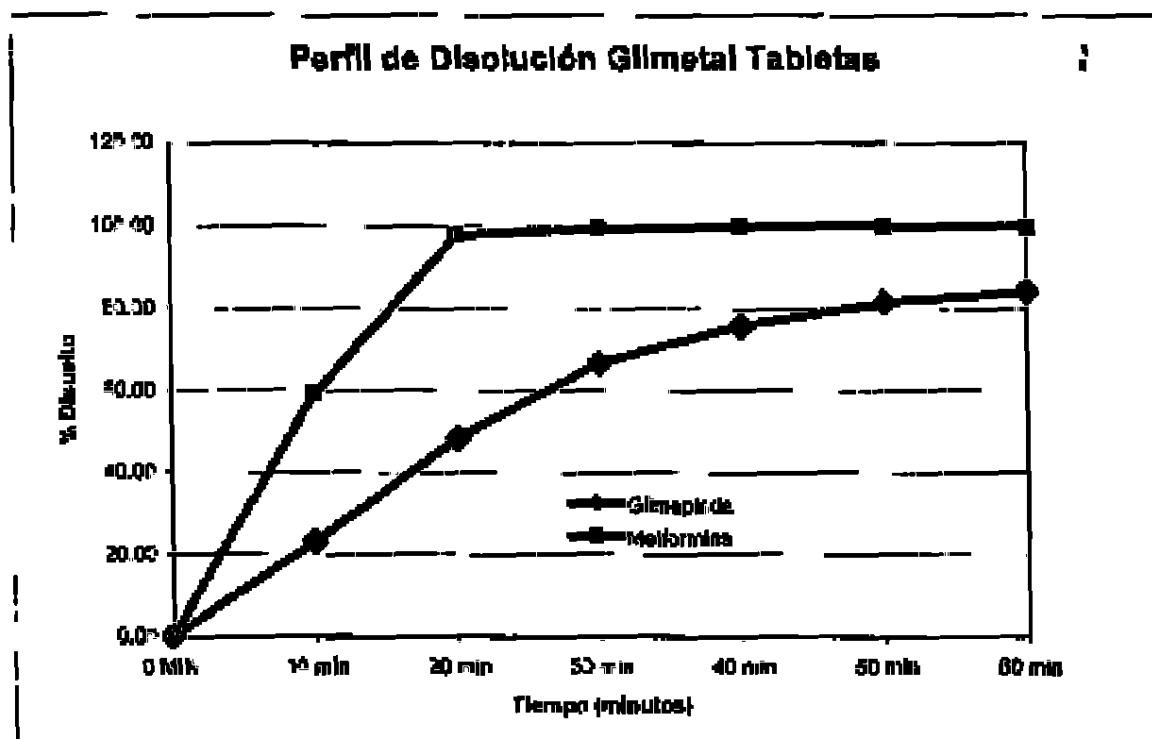
Mark
Barrow
02/27/2000
29

ATO
GENERAL
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

/

77

76



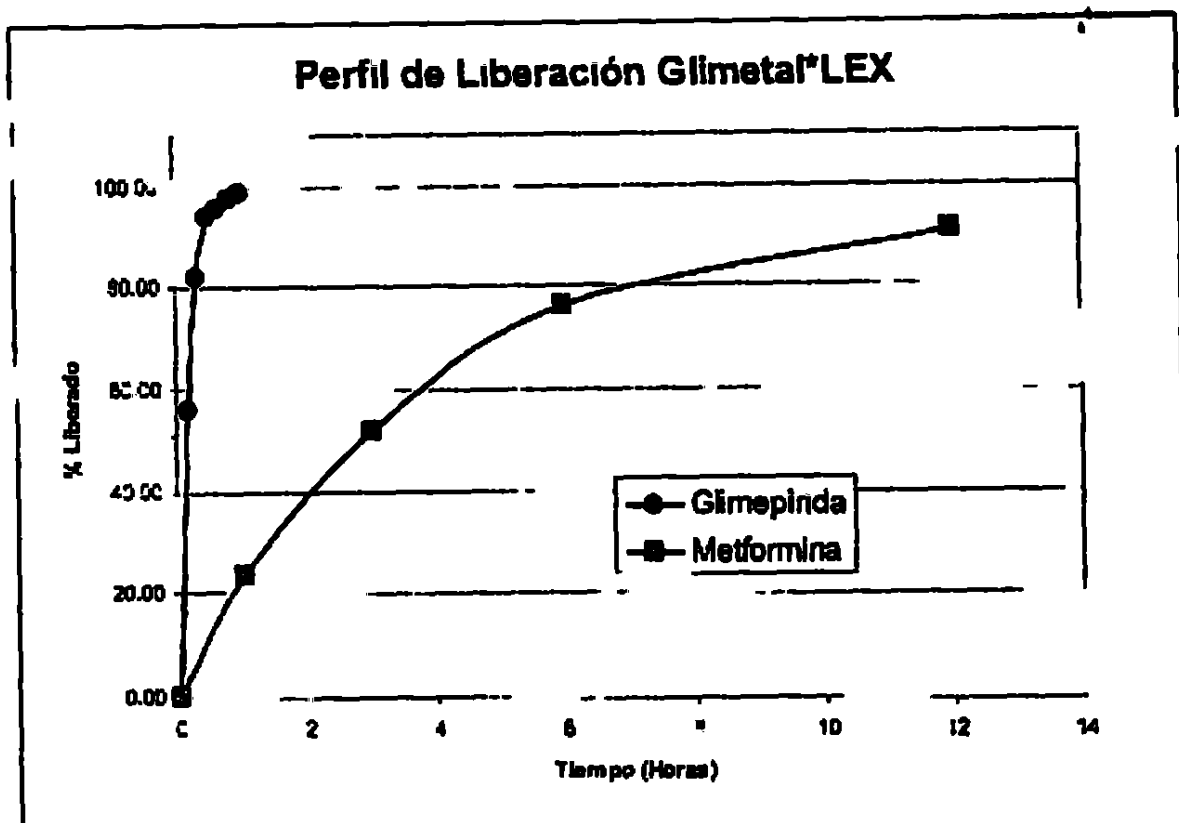
	% Disuelto	
Tiempo	Glimepiride	Metformina
0 min	0.00	0.00
10 min	23.18	59.30
20 min	48.22	97.80
30 min	66.78	99.60
40 min	75.79	100.00
50 min	81.38	100.00
60 min	84.17	99.90

FIGURA 1



SECRET

77



Tiempo (Hrs)	% Liberado	
	Glimipirida	Metformina
0	0.00	0
0.17	56.30	
0.33	82.00	
0.50	94.10	
0.67	95.80	
0.83	97.70	
1.00	98.60	23.65
3.00		53.02
6.00		80.62
12.00		91.13

FIGURA 2

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

31

1955

1955

XTO
CENTRAL
DE INVESTIGACIONES

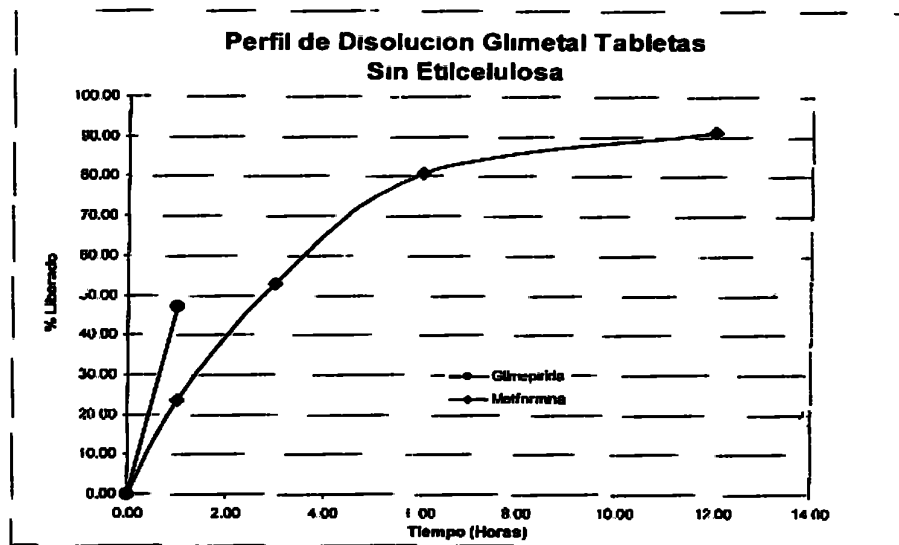
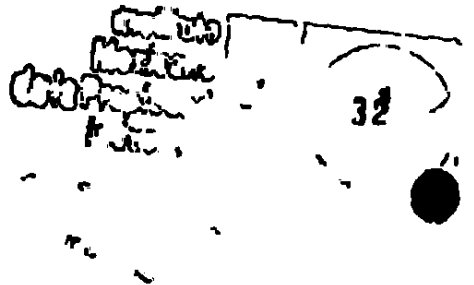


FIGURA 3

ff



Con Fundamento en el Artículo 3º inciso 1 (penúltimo párrafo) del
acuerdo por el que se delegan facultades en los Directores
Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales,
Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales
y otros subalternos del INSTITUTO MEXICANO
DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL publicado en el Diario
Oficial del 15 de diciembre de 1999, el C
Coordinador Departamental de Archivo de Patentes,
T.B.A. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ, ----- Certifica que
la presente copia fotostática compuesta de
(32) fojas útiles está tomada del original que obra en el expediente de
PATENTE # PA/a-2005/009633 (DOS CERO CERO CINCO CERO CERO NUEVE SEIS TRES TRES)

SE EXTIENDE A PETICION DEL INTERESADO
El Coordinador Departamental


T.B.A. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ

YJH/rcc/mch

Folio 00 de
blanco

MÉXICO D F 28 DE AGOSTO DE 2006
"2006, Año del Bicentenario del natalicio del Benemérito de las
Américas, Don Benito Juárez García"

Folio 31 extracto
Q

7. 1. 500 7-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-090492 -00000-0000
Fee 2006-08-08 17:18:07 Dep. 2620 NUECREACIONES
Tra 2 PATENTES
Evc. 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION / E-08-08-00

00 00 0000 0000 0000 0000

DATE	TIME	NAME	LOCATION	NO.	TIME	NAME	TIME
LEVEL 17	17:00	CONSTRUCTION	17:00	17:00	17:00	17:00	17:00

***** 2 4 6 6 P * 3 *****

מחירי המוצרים הנמכרים

4	50005-91 2	SO. LATITUDES	TRAP YES	Σ SOL	Σ PARTIAL	Σ 4	4 - 300 60
					8741		443 36 00

STH JATACIETIL SESEN7 WDS 91 ESCJ

RECEIVED

REC'D DE 2019 '1 CASO AL "OPCION" 30

Col 11349-80-001-7

83

81

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

N° 30.176072

REPUBLICA DE CHILE
FEB 13 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 05-050492-00000-0000
Fee 2006-08-08 17:18:07 Dep. 2020 INVECCREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve 1 REGISTROPOSITO
Act 411 PRESENTACION
Folio 83

000000 C L J G R A C T Y 000000

DATE	TIME	DATE	TIME	DATE	TIME	DATE	TIME
01/02/2006	10:00	01/02/2006	10:00	01/02/2006	10:00	01/02/2006	10:00

000000 C J H C E P T O 000000

DATE	TIME	DATE	TIME	DATE	TIME	DATE	TIME
01/02/2006	10:00	01/02/2006	10:00	01/02/2006	10:00	01/02/2006	10:00

SEC DE INDUSTRIA Y COMERCIO

REPUBLICA DE CHILE

SEC DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Cdo 11349-801 001 7



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- ◆ Descripción de la invención [☒]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha Sept 08/06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C. Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

83

Folio 26

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
LABORATORIOS SILANES, S A DE C V

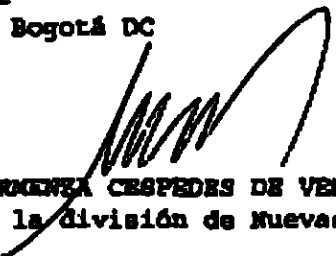
REFERENCIA	Radicación No	06 90492
	Trámite	2
	Evento	1
	Actuación	416
	Oficio No	1703
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

De acuerdo con lo previsto por el artículo 40 de la Decisión 486/00, la publicación en este caso se hará a partir del día 08 del mes de Marzo de 2008

31 OCT 2006

Cúmplase
Dado en Bogotá DC


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

adpai