



No. 07-07233- -00004-0000

Fecha: 2008-07-30 13:09:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 49

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A :

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

SOLICITUD
PUBLICADA

Número del expediente: 07-79233
Solicitante: SB PHARMCO PUERTO RICO INC
Apoderado: J. IAN RAISBECK
Título de la nueva creación o denominación del signo: "FORMA DE DOSIS
ORAL QUE COMPRENDE ROSIGLITAZONA".
Gaceta: 591

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CALLE 80 No. 78B -201	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	Cual <u> </u>	
	Teléfono: (571)3719900 Fax: (571)3730818	Número <u>890.106.527-5</u>	
	E-mail: <u> </u>		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CARRERA 13 No. 119-95 104	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: (571) 2131213 Fax: (571) 6121979	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	Cual <u> </u>	
		Número <u>51'975.664</u> TP <u>83823</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Causal: Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN
Signo opositor: No cumple con los requisitos de patentabilidad.
Justificación: La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma
tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

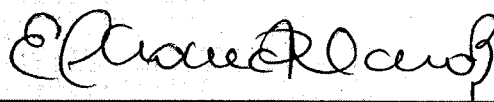
⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: _____



C.C. 51.975.664

TP. 83823

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 07 079.233
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"FORMA DE DOSIS ORAL QUE COMPRENDE
ROSIGLITAZONA"
Solicitante : SB PHARMCO PUERTO RICO INC.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 591 del 30 de abril de 2008

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad *PROCAPS S.A.* conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "FORMA DE DOSIS ORAL QUE COMPRENDE ROSIGLITAZONA", cuyo titular es SB PHARMCO PUERTO RICO INC, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

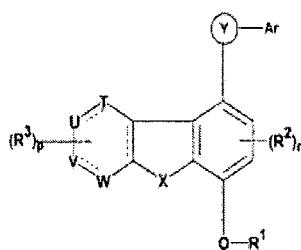
Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular **ROSIGLITAZONA**. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 02 de agosto de 2007, reivindicando prioridad bajo la solicitud GB20050002475 del 2005-02-07; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 591 del 30 de abril de 2008, cuya publicación internacional corresponde a la WO2006087116 del 2006-08-24.

2.2. La solicitud colombiana 07 079.233 objeto de la presente oposición, se refiere a una dosis oral, caracterizada porque comprende una primera capa de una primera composición y una segunda capa de una segunda composición, cada composición comprende un compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ('el fármaco') y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, en donde la primera y segunda composiciones están dispuestas para liberar fármaco a

diferentes velocidades de liberación al administrarse, donde la velocidad de liberación del fármaco a partir de la primera composición es sustancialmente mayor que la de la segunda composición; además porque la primera composición es una composición de liberación inmediata; y, además porque la segunda composición es una composición de liberación modificada.



(I)

2.3. En primera instancia, se debe advertir que la reivindicación 15 se refieren a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- “Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- “No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”. Así las cosas, las invenciones

objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO0028989 publicada el 25 de mayo de 2000.
- D2: US5407687 publicada el 18 de abril de 1995.

2.5. Ahora bien, el documento D1 particularmente en la descripción revela una composición farmacéutica, que comprende: arreglar una insulina y otro agente antidiabético y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición proporcionar una liberación modificada de al menos una de la insulina y otro agente de antidiabetes, y el empleo de tal composición en la medicina. Como tal esta anterioridad D1 revela en los ejemplos una tableta bi-capa que comprende una capa de glibenclamida de entrega inmediata y una capa de rosiglitazona de entrega sostenida. Como tal a partir de lo que dicta esta anterioridad D1, se evidencia con anticipación la existencia de formas bi-capa que incluyen rosiglitazona para administrarse en al paciente una vez se ha ingerido en tiempos distintos. Así las cosas, a partir de dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.6. Por su parte el documento D2, revela también en los ejemplos, una forma farmacéutica de bi-capa, donde la pastilla farmacéutica tiene una capa formulada para la liberación inmediata (IR) de ranitidina y una segunda capa formulada para la liberación sostenida (SR) de ranitidina. Por lo tanto se evidencia la preexistencia de formas farmacéuticas que incluyen una bi-capa donde se suministran un mismo activo en dos formas distintas, de liberación inmediata y de liberación sostenida tal y como se revela en la anterioridad D2. De hecho, para el activo de rosiglitazona el

documento D1 revela también su uso para una forma farmacéutica de bi-capa. Así las cosas, a partir de este documento D2, en combinación con la materia revelada en el documento D1, cualquier persona versada en el oficio, puede llegar de manera obvia y evidente a desarrollar una forma farmacéutica que incluye una tableta bi-capa que incluya el activo de rosiglitazona, donde estas capas están dispuestas para liberar dicho fármaco a diferentes velocidades de liberación al administrarse. Por lo tanto, visto dicho documento D2 en combinación con el documento D1, la presente solicitud carece evidentemente de altura inventiva.

2.7. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD y con base en el documento D2, carece de ALTURA INVENTIVA.

2.8. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 07 079.233 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con los tres requisitos necesarios para su protección.

2.9. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.9.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 7 de febrero de 2005 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una forma farmacéutica bi-capa que

incluye formulaciones para ser liberadas a diferentes tiempos, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

- 2.9.2. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA**. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 7 de febrero de 2005, a partir del documento D2 en combinación con D1, puede llegar de manera evidente a una dosis oral, caracterizada porque comprende una primera capa de una primera composición y una segunda capa de una segunda composición, cada composición comprende un compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, en donde la primera y segunda composiciones están dispuestas para liberar fármaco a diferentes velocidades de liberación al administrarse, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

- 2.9.3. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los

usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.10. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con los tres requisitos de patentabilidad.

2.11. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **“FORMA DE DOSIS ORAL QUE COMPRENDE ROSIGLITAZONA”**, cuyo titular es **SB PHARMCO PUERTO RICO INC**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 591 del 30 de abril de 2008.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO0028989 publicada el 25 de mayo de 2000.
- D2: US5407687 publicada el 18 de abril de 1995.

✓
aB

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

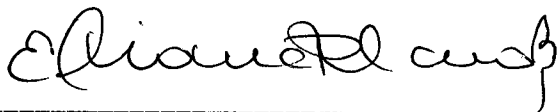
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
 2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- D1: WO0028989 publicada el 25 de mayo de 2000.
 - D2: US5407687 publicada el 18 de abril de 1995.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **07.079233**, titulada **"FORMA DE DOSIS ORAL QUE COMPRENDE ROSIGLITAZONA"**, cuyo titular es **SB PHARMCO PUERTO RICO INC.**, publicada en la gaceta No. 591 del 30 de Abril de 2008.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los ____ días del mes de ____ de 2008.

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA

ADY ISABEL NAMEN SEGURA

NOTARIA SEGUNDA DEL CIRCULO DE BARRANQUILLA

CERTIFICA

Que la(s) firma(s) que aparece(n) en el documento que
 anteriormente se asemeja(n) a la(s) de WALTER
TORRES TORRES

Que anterior(es) registrara(n) en esta Notaria previa
 conmutación de la(s) misma(s).

(Decreto 4611/11)

Barranquilla 26 de Junio de 2008.

[Signature]

NOTARIA SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA



[Signature]

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Ante la Notaria 2ª de Cundinamarca

Compareció Elizaveth Isaura Moreno
Bohórquez T.P. 83823
 quien exhibió la C.C. No. 51975664
 expedida en Boyotz.

y declaró que reconoce como suya la firma que aparece
 en el presente documento y que el contenido de este es cierto.

El declarante *[Signature]*

Chia (Cund) 29 JUN 2008

La Notaria,

[Signature]

Luz Arango Segura

CA DE COLOMBIA
 Notaria 2ª (E)
 CHIA CUNDINAMARCA

1B
dB

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-079233- -00004-0000

Fecha: 2008-07-30 13:09:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 49

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 60,981
FECHA : JULIO 30 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4638626	19/06/2008	1,596,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4791510	08/07/2008	266,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81213510	22/07/2008	532,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	266,000.00
		TOTAL :	\$ 266,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



***** Pag. 1

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA"-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A."-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA"-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A. "PROCAPS S.A."-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 2

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e) La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista,

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000 *****	2,000,000 *****	1,000 *****
Suscrito		
\$*****1,229,071,000 *****	1,229,071 *****	1,000 *****
Pagado		
\$*****1,229,071,000 *****	1,229,071 *****	1,000 *****

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva.

La sociedad tendra un Presidente , quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la socieda todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 3

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. -----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
2. Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
3. Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zilberblum Elliot	CC.*****72,219,541
2. Minski Deitel Daniel	.*****
3. Minski Sharon	PA.*990,212,082,805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4

C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A

10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal.	
Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal.	
Lozada Villareal Milena	CC.*****32,748,111

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,-----
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organó Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de -----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria, tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar -----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, -----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales, cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial -----
amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
CC.No.8.715.941, y al señor ANTONIO VARELA DIAZ CC.No.72.004.699,
para que en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriban -----
declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este -----
obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y -----
operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
c.-Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON -----
TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS
CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de -----
PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
documento relacionado con los tramites o registros de Comercio -----
Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN -----
ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la
sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la -----
sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores
de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o
nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 19 de Marzo de 2008.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en
Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en
Certificados Especiales.

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE
DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

m. l. g. a. s.

ANEXO 1

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/353, 31/4439, 9/32, 9/52, 45/06, A61P 3/10		A1	(11) International Publication Number: WO 00/28989 (43) International Publication Date: 25 May 2000 (25.05.00)
(21) International Application Number: PCT/EP99/08704 (22) International Filing Date: 8 November 1999 (08.11.99) (30) Priority Data: 9824866.9 12 November 1998 (12.11.98) GB 9824867.7 12 November 1998 (12.11.98) GB 9824869.3 12 November 1998 (12.11.98) GB 9912193.1 25 May 1999 (25.05.99) GB 9912190.7 25 May 1999 (25.05.99) GB 9912191.5 25 May 1999 (25.05.99) GB (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): LEWIS, Karen [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). LILLIOTT, Nicola, Jayne [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). MACKENZIE, Donald, Colin [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).			RE, Vincenzo [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). (74) Agent: RUTTER, Keith; SmithKline Beecham Corporate Intellectual Property, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB). (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR MODIFIED RELEASE OF AN INSULIN SENSITISER AND ANOTHER ANTIDIABETIC AGENT			
(57) Abstract A pharmaceutical composition, which composition comprises: an insulin sensitiser and another antidiabetic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the composition is arranged to provide a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetes agent, and the use of such composition in medicine.			

28
109

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece			TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	ML	Mali	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MN	Mongolia	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MW	Malawi	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	MX	Mexico	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Netherlands	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NO	Norway	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	NZ	New Zealand		
CM	Cameroon		Republic of Korea	PL	Poland		
CN	China	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CZ	Czech Republic	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
DE	Germany	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Denmark	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapore		

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR MODIFIED RELEASE OF AN INSULIN SENSITISER AND ANOTHER ANTIDIABETIC AGENT

This invention relates to a novel composition, in particular to a modified release composition and its use in medicine, especially its use for the treatment of diabetes mellitus, preferably Type 2 diabetes, and conditions associated with diabetes mellitus.

Alpha glucosidase inhibitor antihyperglycaemic agents (or alpha glucosidase inhibitors) and biguanide antihyperglycaemic agents (or biguanides) are commonly used in the treatment of Type 2 diabetes. Acarbose, voglibose, emiglitate and miglitol are examples of alpha glucosidase inhibitors. 1,1 - Dimethylbiguanidine (or metformin) is a particular example of a biguanide.

Insulin secretagogues are compounds that promote increased secretion of insulin by the pancreatic beta cells. The sulphonylureas are well known examples of insulin secretagogues. The sulphonylureas act as hypoglycaemic agents and are used in the treatment of Type 2 diabetes. Examples of sulphonylureas include glibenclamide (or glyburide), glipizide, gliclazide, glimepiride, tolazamide and tolbutamide.

European Patent Application, Publication Number 0,306,228 relates to certain thiazolidinedione derivatives disclosed as having antihyperglycaemic and hypolipidaemic activity. One particular thiazolidinedione disclosed in EP 0306228 is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (hereinafter 'Compound (I)'). WO94/05659 discloses certain salts of Compound (I) including the maleate salt at example 1 thereof.

Compound (I) is an example of a class of anti-hyperglycaemic agents known as 'insulin sensitisers'. In particular Compound (I) is a thiazolidinedione insulin sensitiser.

European Patent Applications, Publication Numbers: 0008203, 0139421, 0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740; International Patent Application, Publication Numbers 92/18501, 93/02079, 93/22445 and United States Patent Numbers 5104888 and 5478852, also disclose certain thiazolidinedione insulin sensitisers.

Another series of compounds generally recognised as having insulin sensitiser activity are those typified by the compounds disclosed in International Patent Applications, Publication Numbers WO93/21166 and WO94/01420. These compounds are herein referred to as 'acyclic insulin sensitisers'. Other examples of acyclic insulin sensitisers are those disclosed in United States Patent Number 5232945 and International Patent Applications, Publication Numbers WO92/03425 and WO91/19702.

Examples of other insulin sensitisers are those disclosed in European Patent Application, Publication Number 0533933, Japanese Patent Application Publication Number 05271204 and United States Patent Number 5264451.

The above mentioned publications are incorporated herein by reference.

72
108

It is now indicated that certain modified release pharmaceutical compositions allow administration of a single daily dose of Compound (I) and another antidiabetic agent, such as an alpha glucosidase inhibitor, a biguanide or an insulin secretagogue, to provide an advantageous delivery of drug for maintaining effective glycaemic control with no observed adverse side effects. Such modified release is therefore considered to be particularly useful for the delivery of insulin sensitisers in combination with other antidiabetic agents for the treatment of diabetes mellitus, especially Type 2 diabetes and conditions associated with diabetes mellitus.

Accordingly, the invention provides a pharmaceutical composition, suitable for the treatment of diabetes mellitus, especially Type 2 diabetes and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal, such as a human, which composition comprises: an insulin sensitiser, such as Compound (I), and another antidiabetic agent, such as an alpha glucosidase inhibitor, a biguanide or an insulin secretagogue, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the composition is arranged to provide a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent.

In another aspect, the invention provides a modified release pharmaceutical composition, suitable for the treatment of diabetes mellitus, especially Type 2 diabetes and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal, such as a human, which composition comprises: an insulin sensitiser, such as Compound (I), and another antidiabetic agent, such as an alpha glucosidase inhibitor, a biguanide or an insulin secretagogue, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the carrier is arranged to provide a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent

Suitably, the release of both the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent is modified.

However, it is envisaged that the release of only the insulin sensitiser is modified. It is also envisaged that the release of only the other antidiabetic agent is modified. The remaining active agent would of course be subject to non-modified release.

Suitably, the modified release is delayed, pulsed or sustained release.

In one aspect the modified release is a delayed release.

Delayed release is conveniently obtained by use of a gastric resistant formulation such as an enteric formulation, such as a tablet coated with a gastric resistant polymer, for example Eudragit L100-55. Other gastric resistant polymers include methacrylates, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, in particular, Aquateric, Sureteric, HPMCP-HP-55S.

The enteric coated tablet may be a single layer tablet, where the active agents are admixed prior to compression into tablet form, or a multi-layer tablet, such as a bi- or tri-layer tablet, wherein each active agent is present in a discrete layer within the compressed

75
157

tablet form. The discrete table layers can be arranged as required to provide modified or non-modified release of each active agent.

In a further aspect the modified release is a sustained release, for example providing effective release of active agents over a time period of up to 26 hours, typically
5 in the range of 4 to 24 hours.

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

Sustained release is suitably obtained by use of a non disintegrating matrix tablet formulation, for example by incorporating Eudragit RS into the tablet. Alternative non
10 disintegrating matrix tablet formulations are provided by incorporating methacrylates, cellulose acetates, hydroxypropyl methylcellulose phtahlate, in particular Eudragit L and RL, Carbopol 971P, HPMCP-HP-55S into the tablet.

Sustained release is further obtained by use of a disintegrating matrix tablet formulation, for example by incorporating methacrylates, methylcellulose, in particular
15 Eudragit L, Methocel K4M into the tablet.

Sustained release can also be achieved by using a semi-permeable membrane coated tablet for example by applying methacrylates, ethylcellulose, cellulose acetate, in particular Eudragit RS, Surelease to the tablet.

Sustained release can also be achieved by using a multi layer tablet, where each
20 active ingredient is formulated together or as a separate layer, for example as a matrix tablet, with the other layers providing further control for sustained release of either one or both active agents.

In yet a further aspect the modified release is a pulsed release, for example providing up to 4, for example 2, pulses of active agent per 24 hours.

25 One form of pulsed release is a combination of non-modified release of active agent and delayed release.

Suitable modified release includes controlled release. The composition of the invention also envisages a combination of pulsed, delayed and/or sustained release for each of the active agents, thereby enabling for example the release of the reagents at
30 different times. For example, where the composition comprises an insulin sensitiser and a biguanide, such as metformin, the composition can be arranged to release the metformin overnight.

A suitable alpha glucosidase inhibitor is acarbose.

Other suitable alpha glucosidase inhibitors are emiglitate and miglitol. A further
35 suitable alpha glucosidase inhibitor is voglibose.

Suitable biguanides include metformin, buformin or phenformin, especially metformin.

Suitable insulin secretagogues include sulphonylureas.

29
108

Suitable sulphonylureas include glibenclamide, glipizide, gliclazide, glimepiride, tolazamide and tolbutamide. Further sulphonylureas include acetohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibornuride, gliquidone, glisentide, glisolamide, glisoxepide, glyclopyamide and glycylamide. Also included is the sulphonylurea
5 glipentide.

Further suitable insulin secretagogues include repaglinide. An additional insulin secretagogue is nateglinide.

A preferred thiazolidinedione insulin sensitiser is Compound (I).

Other suitable thiazolidinedione insulin sensitisers include (+) -5-[[4-[(3,4-
10 dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-
2,4-thiazolidinedione (or troglitazone), 5-[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]benzyl]
thiazolidine-2,4-dione (or ciglitazone), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]
thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone) or 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-
ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (or englitazone).

15 A particular thiazolidinedione insulin sensitiser is 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-
yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone).

A particular thiazolidinedione insulin sensitiser is (+) -5-[[4-[(3,4-dihydro-6-
hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-
thiazolidinedione (or troglitazone).

20 Suitable dosages, preferably unit dosages, of the insulin sensitiser and the other
antidiabetic agent, such as the alpha glucosidase inhibitor, a biguanide or insulin
secretagogue, include the known permissible doses for these compounds as described or
referred to in reference texts such as the British and US Pharmacopoeias, Remington's
Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia
25 (London, The Pharmaceutical Press) (for example see the 31st Edition page 341 and
pages cited therein) or the above mentioned publications.

The dosages of each particular active agent in any given composition can as
required vary within a range of doses known to be required in respect of accepted dosage
regimens for that compound. Dosages of each active agent can also be adapted as
30 required to take into account advantageous effects of combining the agents as mentioned
herein.

In one particular aspect, the composition comprises 2 to 12 mg of Compound (I).

Suitably the composition comprises 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 mg of
Compound (I).

35 Particularly, the composition comprises 2 to 4, 4 to 8 or 8 to 12 mg of
Compound (I).

Particularly, the composition comprises 2 to 4mg of Compound (I).

Particularly, the composition comprises 4 to 8mg of Compound (I).

20
109

Particularly, the composition comprises 8 to 12 mg of Compound (I).

Preferably, the composition comprises 2 mg of Compound (I).

Preferably, the composition comprises 4 mg of Compound (I).

Preferably, the composition comprises 8 mg of Compound (I).

5 Suitable unit dosages of other insulin sensitisers include from 100 to 800mg of troglitazone such as 200, 400, 600 or 800mg or from 5 to 50mg, including 10 to 40mg, of pioglitazone, such as 20, 30 or 40 mg and also including 15, 30 and 45mg of pioglitazone.

As indicated above the unit doses of the additional antidiabetic agents including the alpha glucosidase inhibitor, the biguanide and the insulin secretagogue include those
10 found in the reference texts mentioned herein and include the doses set out below.

For the alpha glucosidase inhibitor, a suitable amount of acarbose is in the range of from 25 to 600 mg, including 50 to 600 mg, for example 100mg or 200mg.

For the the biguanide, a suitable dosage of metformin is between 100 to 3000mg, for example 250, 500mg, 850mg or 1000mg.

15 For the insulin secretagogue, a suitable amount of glibenclamide is in the range of from 2.5 to 20 mg, for example 10mg or 20mg; a suitable amount of glipizide is in the range of from 2.5 to 40 mg; a suitable amount of gliclazide is in the range of from 40 to 320 mg; a suitable amount of tolazamide is in the range of from 100 to 1000 mg; a suitable amount of tolbutamide is in the range of from 1000 to 3000 mg; a suitable
20 amount of chlorpropamide is in the range of from 100 to 500 mg; and a suitable amount of gliquidone is in the range of from 15 to 180 mg. Also a suitable amount of glimepiride is 1 to 6mg and a suitable amount of glipentide is 2.5 to 20mg.

A suitable amount of repaglinide is in the range of from 0.5mg to 20mg, for example 16mg. Also a suitable amount of nateglinide is 90 to 360mg, for example
25 270mg.

The compounds mentioned herein, in particular the thiazolidinediones such as Compound (I), may exist in one of several tautomeric forms, all of which are encompassed by the invention as individual tautomeric forms or as mixtures thereof. The compounds mentioned herein may contain one or more chiral carbon atoms and hence can
30 exist in two or more stereoisomeric forms, all of which are encompassed by the invention either as individual isomers or as mixtures of isomers, including racemates.

It will be understood that the insulin sensitiser, such as Compound (I) and the other antidiabetic agent are in a pharmaceutically acceptable form, including pharmaceutically acceptable derivatives such as pharmaceutically acceptable salts, esters
35 and solvates thereof, as appropriate to the relevant pharmaceutically active agent chosen. In certain instances herein the names used for the antidiabetic agent may relate to a particular pharmaceutical form of the relevant active agent: It will be understood that all

26
ND

pharmaceutically acceptable forms of the active agents per se are encompassed by this invention.

Suitable pharmaceutically acceptable forms of the insulin sensitiser and other antidiabetic agent depend upon the particular agent used but included are known
5 pharmaceutically acceptable forms of the particular agent chosen. Such derivatives are found or are referred to in standard reference texts such as the British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (for example see the 31st Edition page 341 and pages cited therein) and the above mentioned publications. For
10 example, a particular form of metformin is metformin hydrochloride, a particular form of repaglinide is a benzoic acid salt form and a particular form of tolbutamide is a sodium salt form.

Suitable pharmaceutically acceptable forms of Compound (I) include those described in EP 0306228 and WO94/05659, especially pharmaceutically acceptable salted
15 or solvated forms. A preferred pharmaceutically acceptable salt form of Compound (I) is a maleate. A preferred pharmaceutically acceptable solvated form of Compound (I) is a hydrate. A preferred form of pioglitazone is as the hydrochloride salt.

The insulin sensitiser or the alpha glucosidase inhibitor antihyperglycaemic agent of choice is prepared according to known methods, such methods are found or are
20 referred to in standard reference texts, such as the British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (for example see the 31st Edition page 341 and pages cited therein) or as described in the above mentioned publications.

Compound (I) or, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a
25 pharmaceutically acceptable solvate thereof, may be prepared using known methods, for example those disclosed in EP 0306228 and WO94/05659. The disclosures of EP 0306228 and WO94/05659 are incorporated herein by reference.

When used herein the term 'conditions associated with diabetes' includes those conditions associated with the pre-diabetic state, conditions associated with diabetes
30 mellitus itself and complications associated with diabetes mellitus.

When used herein the term 'conditions associated with the pre-diabetic state' includes conditions such as insulin resistance, including hereditary insulin resistance, impaired glucose tolerance and hyperinsulinaemia.

'Conditions associated with diabetes mellitus itself' include hyperglycaemia,
35 insulin resistance, including acquired insulin resistance and obesity. Further conditions associated with diabetes mellitus itself include hypertension and cardiovascular disease, especially atherosclerosis and conditions associated with insulin resistance. Conditions

37
111

associated with insulin resistance include polycystic ovarian syndrome and steroid induced insulin resistance and gestational diabetes.

'Complications associated with diabetes mellitus' includes renal disease, especially renal disease associated with Type 2 diabetes, neuropathy and retinopathy.

5 Renal diseases associated with Type 2 diabetes include nephropathy, glomerulonephritis, glomerular sclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis and end stage renal disease.

As used herein the term 'pharmaceutically acceptable' embraces both human and veterinary use: for example the term 'pharmaceutically acceptable' embraces a veterinarily
10 acceptable compound.

For the avoidance of doubt, unless other wise stated, when reference is made herein to scalar amounts, including mg amounts, of the active compound such as Compound (I), in a pharmaceutically acceptable form, the scalar amount referred to is made in respect of the active compound *per se*: For example 2 mg of Compound (I) in
15 the form of the maleate salt is that amount of maleate salt which provides 2 mg of Compound (I).

Diabetes mellitus is preferably Type 2 diabetes.

Glycaemic control may be characterised using conventional methods, for example by measurement of a typically used index of glycaemic control such as fasting
20 plasma glucose or glycosylated haemoglobin (Hb A1c). Such indices are determined using standard methodology, for example those described in: Tiescher A, Richterich, P., Schweiz. med. Wschr. 101 (1971), 345 and 390 and Frank P., 'Monitoring the Diabetic Patient with Glycosolated Hemoglobin Measurements', Clinical Products 1988.

In a preferred aspect, the dosage level of each of the active agents when used in
25 accordance with the treatment of the invention will be less than would have been required from a purely additive effect upon glycaemic control.

There is also an indication that the treatment of the invention will effect an improvement, relative to the non-modified release of the individual agents, in the levels of advanced glycosylation end products (AGEs), leptin and serum lipids including total
30 cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol including improvements in the ratios thereof, in particular an improvement in serum lipids including total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol including improvements in the ratios thereof.

Usually the compositions are adapted for oral administration. However, they may be adapted for other modes of administration, for example parenteral administration,
35 sublingual or transdermal administration.

In a further aspect the invention also provides a process for preparing a pharmaceutical composition, suitably for the treatment of diabetes mellitus, especially Type 2 diabetes and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal, such as a

24
117

human, which composition comprises an insulin sensitiser, such as Compound (I), and another antidiabetic agent, such as an alpha glucosidase inhibitor, a biguanide or an insulin secretagogue, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, which process comprises formulating the insulin sensitiser, the other antidiabetic agent and the
5 pharmaceutically acceptable carrier so as to enable a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent.

In a further aspect, the invention provides a process for preparing a modified release pharmaceutical composition, suitably for the treatment of diabetes mellitus, especially Type 2 diabetes and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal,
10 such as a human, which composition comprises an insulin sensitiser, such as Compound (I) and another antidiabetic agent, such as an alpha glucosidase inhibitor, a biguanide or an insulin secretagogue and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, which process comprises formulating the insulin sensitiser, the other antidiabetic agent and the pharmaceutically acceptable carrier so as to enable a modified release of at least one of
15 the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent.

The compositions are formulated to provide the modified release of active agents according to the appropriate methods required, for example those disclosed in Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Editor Joe R Robinson, Volume 7, published by Marcel Dekker under the title Drugs and the Pharmaceutical Sciences,
20 Controlled Drug Delivery, 2nd Edition' edited by Joe Robinson and Vince Lee, Marcel Dekker, 1987 and 'Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract' Editors: J G Hardy, S S. Davis and C G Wilson also with reference to texts such as the British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (for example
25 see the 31st Edition page 341 and pages cited therein) and Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books).

Preferably, the compositions are in unit dosage form. Unit dosage presentation forms for oral administration may be in tablet or capsule form and may as necessary contain conventional excipients such as binding agents, fillers, lubricants, glidants,
30 disintegrants and wetting agents.

Examples of binding agents include acacia, alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, dextrates, dextrin, dextrose, ethylcellulose, gelatin, liquid glucose, guar gum, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium aluminium silicate, maltodextrin, methyl
35 cellulose, polymethacrylates, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, sodium alginate, sorbitol, starch, syrup, tragacanth.

Examples of fillers include calcium carbonate, calcium phosphate, calcium sulphate, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, compressible

2A
113

sugar, confectioner's sugar, dextrans, dextrin, dextrose, dibasic calcium phosphate dihydrate, dibasic calcium phosphate, fructose, glyceryl palmitostearate, glycine, hydrogenated vegetable oil-type 1, kaolin, lactose, maize starch, magnesium carbonate, magnesium oxide, maltodextrin, mannitol, microcrystalline cellulose, polymethacrylates, potassium chloride, powdered cellulose, pregelatinised starch, sodium chloride, sorbitol, starch, sucrose, sugar spheres, talc, tribasic calcium phosphate, xylitol.

Examples of lubricants include calcium stearate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium benzoate, sodium chloride, sodium lauryl sulphate, stearic acid, sodium stearyl fumarate, talc, zinc stearate.

Examples of glidants include colloidal silicon dioxide, powdered cellulose, magnesium trisilicate, silicon dioxide, talc.

Examples of disintegrants include alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, crospovidone, guar gum, magnesium aluminium silicate, microcrystalline cellulose, methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, polacrilin potassium, pregelatinised starch, sodium alginate, sodium lauryl sulphate, sodium starch glycollate.

An example of a pharmaceutically acceptable wetting agent is sodium lauryl sulphate.

As required the solid oral compositions may be prepared by conventional methods of blending, filling or tableting. Repeated blending operations may be used to distribute the active agent throughout those compositions employing large quantities of fillers. Such operations are of course conventional in the art. The tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice.

Compositions may, if desired, be in the form of a pack accompanied by written or printed instructions for use.

No adverse toxicological effects are expected for the compositions of the invention in the above mentioned dosage ranges.

130
114**EXAMPLES COMPRISING AN INSULIN SENSITISER AND A BIGUANIDE****Example 1, Delayed Release Composition**

5

Delayed release is achieved by coating single or bilayer tablets comprising 4mg or 8mg of Compound (I) as pure free base (pfb) and 500, preferably, or 1000 or 1500mg of metformin HCl with Eudragit L100-55, a gastric resistant polymer

10 The enteric coat consists of:

	%w/w
Eudragit L30 D-55 (30% aqueous dispersion)	76.8
Triethyl Citrate	7.7
15 Talc Alphafil 500	15.5

Example 2, Sustained release by use of a semi-permeable membrane

20 The semi-permeable membrane consists of:

	%w/w
Eudragit RS30D (30% aqueous dispersion)	90
Triethyl Citrate	1
25 Talc	9

This membrane is applied to a single or bilayer tablets each comprising 4mg or 8mg of Compound (I) and 500, preferably, or 1000 or 1500mg of metformin HCl

Example 3, Sustained Release by use of a non disintegrating matrix tablet

30

A matrix tablet is formed by tableting the following mixture as:

(a) a single layer tablet:

	mg/tablet
35 Compound (I)	4 (pfb)
Metformin HCl	500
Eudragit L100-55	150
Lactose monohydrate	50
Eudragit RS powder to	1000

40

(b) a bilayer tablet to provide sustained release of Compound I and immediate (i.e non-modified) release of metformin HCl.

<u>Layer A</u>	mg/tablet
45 Compound (I)	4 (pfb)

31
115

Eudragit L100-55	150
Lactose monohydrate	50
Eudragit RS powder to	500

- 5 Layer B mg/tablet
- | | |
|-----------------------|-----|
| Metformin HCl | 500 |
| Polyvinyl pyrrolidone | 15 |
| Magnesium stearate to | 520 |

10 Example 4, Sustained Release by use of a Mixed Eudragit matrix tablet

A matrix tablet is formed by tableting the following mixture as:

(a) a single layer tablet:

- 15 mg/tablet
- | | |
|---------------------------------|---------|
| Compound (I) | 4 (pfb) |
| Metformin HCl | 500 |
| Eudragit L100-55 | 74 |
| Eudragit RS powder | 18.5 |
| 20 Colloidal Silicon dioxide | 2.6 |
| Magnesium stearate | 3.25 |
| Lactose monohydrate to | 650 |

(b) a trilayer tablet:

- 25 Layer A mg/tablet
- | | |
|---------------------------|---------|
| Compound (I) | 4 (pfb) |
| Eudragit L100-55 | 74 |
| Eudragit RS powder | 18.5 |
| Colloidal Silicon dioxide | 0.6 |
| 30 Magnesium stearate | 1.5 |
| Lactose monohydrate to | 150 |

<u>Layer B</u>	mg/tablet
Metformin HCl	250
35 Eudragit L100-55	74
Eudragit RS powder to	345

- | | |
|-----------------------------|-----------|
| <u>Layer C</u> | mg/tablet |
| Metformin HCl | 250 |
| 40 Polyvinyl pyrrolidone | 7.5 |
| Magnesium stearate to | 260 |

32
166Example 5, Sustained Release by use of a disintegrating matrix tablet

A matrix tablet is formed by tableting the following mixture as a single layer tablet:

5		mg/tablet
	Compound (I)	4 (pfb)
	Metformin HCl	500
	Eudragit L100-55	74
	Methocel K4M	18.5
10	Colloidal Silicon dioxide	2.6
	Magnesium stearate	3.25
	Lactose monohydrate to	650

15 Example 6, Sustained Release by use of a Mixed Carbopol matrix tablet

A matrix tablet is formed by tableting the following mixture as single or bilayer tablet:

		mg/tablet
	Compound (I)	4 (pfb)
20	Metformin HCl	500
	Anhydrous dibasic calcium phosphate	35.7
	Carbopol 971P	22.5
	Carbopol 974P	7.5
	Talc	0.75
25	Lactose monohydrate to	650

Example 7, Delayed Release Composition

A capsule containing multiple pellet cores is formed using the following mixture:

30		mg/capsule
	Compound (I)	4 (pfb)
	Metformin HCl	500
	Microcrystalline cellulose to	650

35

Delayed release can be achieved by coating the pellet cores with Eudragit L100-55, a gastric resistant polymer as in example 1.

37
112

5 **EXAMPLES COMPRISING AN INSULIN SENSITISER AND AN INSULIN
SECRETAGOGUE**

Example 1, Delayed Release Composition

10 Delayed release can be achieved by coating single or bilayer tablets comprising 4mg or 8mg of Compound (I) as pure free base (pfb) and 2.5, 10 or 20 mg of glibenclamide with Eudragit L100-55, a gastric resistant polymer

The enteric coat consists of:

	%w/w
15 Eudragit L30 D-55 (30% aqueous dispersion)	76.8
Triethyl Citrate	7.7
Talc Alphafil 500	15.5

20 Example 2, Sustained Release by use of a matrix tablet (single layer)

A matrix tablet is formed by tableting the following mixture as a single layer tablet:

	mg/tablet
Compound (I)	8 (pfb)
25 glibenclamide	10
Eudragit L100-55	150
Lactose monohydrate	50
Eudragit RS powder to	500

30 Example 3, Sustained Release and Non-modified Release by use of a matrix tablet (bilayer)

A matrix tablet is formed by tableting the following mixture as a bilayer tablet to provide sustained release of Compound I and immediate (i.e non-modified) release of glibenclamide :

35	<u>Layer A</u>	mg/tablet
	Compound (I)	8 (pfb)
	Eudragit L100-55	150
	Lactose monohydrate	50
40	Eudragit RS powder to:	500
	<u>Layer B</u>	mg/tablet
	Glibenclamide	10
	Polyvinylpyrrolidone	12.5
45	Sodium starch glycolate	10

3A
118

Lactose monohydrate to 250

5 Example 4, Sustained release by use of a semi-permeable membrane

The semi-permeable membrane consists of:

	%w/w
Eudragit RS30D (30% aqueous dispersion)	90
10 Triethyl Citrate	1
Talc	9

This membrane is applied to a single or multi layer tablet each comprising 4mg or 8mg Compound (I) (pfb) and 2.5, 10 (preferably) or 20mg Glibenclamide.

15

Example 5, Sustained Release by use of a Mixed Eudragit matrix tablet

A matrix tablet is formed by tableting the following mixture as:

20 (a) a single layer tablet:

	mg/tablet
Compound (I)	8 (pfb)
Glibenclamide	10
Eudragit L100-55	74
25 Eudragit RS powder	18.5
Colloidal Silicon dioxide	0.6
Magnesium stearate	1.5
Lactose monohydrate to	150

30 (b) a bilayer tablet:

<u>Layer A</u>	mg/tablet
Compound (I)	8 (pfb)
Eudragit L100-55	74
35 Eudragit RS powder	18.5
Colloidal Silicon dioxide	0.6
Magnesium stearate	1.5
Lactose monohydrate to	150

40 <u>Layer B</u>	mg/tablet
Glibenclamide	10
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS powder	18.5

38
119

Colloidal Silicon dioxide 0.6
 Magnesium stearate 1.5
 Lactose monohydrate to 150

5 Example 6, Sustained Release by use of a Mixed Carbopol matrix tablet

A matrix tablet is formed by tableting the following mixture as single or bilayer tablet:

	mg/tablet
Compound (I)	8 (pfb)
10 Glibenclamide	10
Anhydrous dibasic calcium phosphate	35.7
Carbopol 971P	22.5
Carbopol 974P	7.5
Talc	0.75
15 Lactose monohydrate to	150

Example 7, Delayed Release Composition

A capsule containing multiple pellet cores is formed using the following mixture:

	mg/capsule
Compound (I)	8 (pfb)
Glibenclamide	10
Microcrystalline cellulose	133.5
Lactose monohydrate to	267

Delayed release can be achieved by coating the pellet cores with Eudragit L100-55, a gastric resistant polymer as in example 1.

EXAMPLES COMPRISING AN INSULIN SENSITISER AND AN ALPHA GLUCOSIDASE INHIBITOR.

35 Example 1, Delayed Release Composition

Delayed release can be achieved by coating single or bilayer tablets comprising 4mg or 8mg of Compound (I) as pure free base (pfb) and 100mg acarbose with Eudragit L100-55, a gastric resistant polymer

The enteric coat consists of:

36
120

	%w/w
Eudragit L30 D-55 (30% aqueous dispersion)	76.8
Triethyl Citrate	7.7
Talc Alphafil 500	15.5

5

Example 2, Sustained Release by use of a matrix tablet

A matrix tablet is formed by tableting the following mixture as:

10 (a) a single layer tablet:

	mg/tablet
Compound (I)	8 (pfb)
Acarbose	100
Eudragit L100-55	150
15 Lactose monohydrate	50
Eudragit RS powder to	600

(b) a bilayer tablet to provide sustained release of Compound (I) and non modified (i.e immediate) release of acarbose :

20

<u>Layer A</u>	mg/tablet
Compound (I)	8 (pfb)
Eudragit L100-55	150
Lactose monohydrate	50
25 Eudragit RS powder to	500

<u>Layer B</u>	mg/tablet
Acarbose	100
Microcrystalline cellulose	134
30 Starch	12.5
Colloidal silicon dioxide	1.25
Magnesium stearate to	250

35

Example 3, Sustained release by use of a semi-permeable membrane

The semi-permeable membrane consists of:

	%w/w
40 Eudragit RS30D (30% aqueous dispersion)	90
Triethyl Citrate	1
Talc	9

45

This membrane is applied to a single or multi layer tablets each comprising 4mg or 8mg Compound (I) (pfb) and 100mg Acarbose

Example 4, Sustained Release by use of a Mixed Eudragit matrix tablet

5

A matrix tablet is formed by tableting the following mixture as:

(a) a single layer tablet:

	mg/tablet
10 Compound (I)	8 (pfb)
Acarbose	100
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS powder	18.5
Colloidal Silicon dioxide	1
15 Magnesium stearate	2.5
Lactose monohydrate to	250

(b) a bilayer tablet:

<u>Layer A</u>	mg/tablet
20 Compound (I)	8 (pfb)
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS powder	18.5
Colloidal Silicon dioxide	0.6
Magnesium stearate	1.5
25 Lactose monohydrate to	150

<u>Layer B</u>	mg/tablet
Acarbose	100
Eudragit L100-55	74
30 Eudragit RS powder	18.5
Colloidal Silicon dioxide	0.6
Magnesium stearate	1.5
Lactose monohydrate to	250

35 Example 5, Sustained Release by use of a Disintegrating matrix tablet

A matrix tablet is formed by tableting the following mixture as a single layer tablet:

	mg/tablet
Compound (I)	8 (pfb)
40 Acarbose	100
Eudragit L100-55	74
Methocel K4M	18.5

3x
122

Colloidal Silicon dioxide 1
 Magnesium stearate 2.5
 Lactose monohydrate to 250

5

Example 6, Sustained Release by use of a Mixed Carbopol matrix tablet

A matrix tablet is formed by tableting the following mixture as a single or bilayer tablet:

	mg/tablet
10 Compound (I)	8 (pfb)
Acarbose	100
Anhydrous dibasic calcium phosphate	35.7
Carbopol 971P	22.5
Carbopol 974P	7.5
15 Talc	0.75
Lactose monohydrate to	250

Example 7, Delayed Release Composition

A capsule containing multiple pellet cores is formed using the following mixture:

	mg/capsule
20 Compound (I)	8 (pfb)
Acarbose	100
Microcrystalline cellulose	133.5
Lactose monohydrate to	267

25

Delayed release can be achieved by coating the pellet cores with Eudragit L100-55, a gastric resistant polymer as in example 1.

3A
103

Claims:

1. A pharmaceutical composition, which composition comprises: an insulin
5 sensitiser and another antidiabetic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the composition is arranged to provide a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent.
2. A modified release pharmaceutical composition, which composition comprises:
10 an insulin sensitiser, such as Compound (I), and another antidiabetic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the carrier is arranged to provide a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetic agent.
3. A composition according to claim 1 or claim 2, wherein the release of both the
15 insulin sensitiser and the other antidiabetic agent is modified.
4. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the modified release is a delayed release.
- 20 5. A composition according to claim 4, wherein the composition is in the form of an enteric tablet formulation.
6. A composition according to claim 5, wherein the enteric coated tablet is a single layer tablet.
- 25 7. A composition according to claim 7, wherein the enteric coated tablet is a multi-layer tablet.
8. A composition according to any one of claims 5 to 7, wherein the tablet is coated
30 with a gastric resistant polymer.
9. A composition according to claim 8, wherein the gastric resistant polymer is selected from the list consisting of Eudragit L100-55, methacrylates, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phtahlate, in
35 particular, Aquateric, Sureteric and HPMCP-HP-55S.
10. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the modified release is a sustained release.

90
174

11. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the sustained release is provided by a sustained release matrix selected from disintegrating, non-disintegrating and eroding matrices.

5

13. A composition according to claim 11, wherein the non disintegrating matrix tablet formulation is provided by incorporating Eudragit RS, methacrylates, cellulose acetates, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, Carbopol 971P or HPMCP-HP-55S into the matrix.

10

14. A composition according to claim 11, wherein the disintegrating matrix tablet formulation is provided by incorporating methacrylates, methylcellulose and Methocel K4M into the matrix.

15. A composition according to any one of claims 1 to 14, wherein the insulin sensitiser is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (pioglitazone) or (+) -5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (troglitazone);
or a derivative thereof.

16. A composition according to any one of claims 1 to 15, wherein the alpha glucosidase inhibitor is acarbose, emiglitate, miglitol or voglibose.

17. A composition according to any one of claims 1 to 15, wherein the biguanide is metformin, buformin or phenformin.

18. A composition according to any one of claims 1 to 15, wherein the insulin secretagogues is a sulphonylurea selected from glibenclamide, glipizide, gliclazide, glimepiride, tolazamide, tolbutamide, acetohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibornuride, gliquidone, glisentide, glisolamide, glisoxepide, glyclopyamide and glycylamide, glipentide.

19. A composition according to any one of claims 1 to 15, wherein the insulin secretagogue is repaglinide or nateglinide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 99/08704

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/353 A61K31/4439 A61K9/32 A61K9/52 A61K45/06 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 861 666 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 September 1998 (1998-09-02) page 10, line 3 - line 31 page 11 -page 12; examples 1,2 page 8, line 39 - line 57 page 9, line 39 - line 55 claims 12,13,15,24,26 ---	1-6, 8-11, 15-18
X	WO 98 11884 A (KNOLL AG ;BAILEY CLIFFORD JAMES (GB); JACKSON HELEN CHRISTINE (GB)) 26 March 1998 (1998-03-26) page 4, line 20 -page 5, line 3 page 12, line 29 -page 13, line 7 claims 21-25 --- -/--	1-6, 8-11,15, 17,18
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.		
☒ Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 April 2000		Date of mailing of the international search report 07/04/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I. International Application No

PCT/EP 99/08704

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 42340 A (CIRD GALDERMA ;FANJOL ANDREA (US); PFAHL MAGNUS (US); LERNHARDT WA) 1 October 1998 (1998-10-01) abstract claims 1-15 ----	1-6, 10, 15
X	US 5 502 078 A (HOLLOWAY BRIAN R ET AL) 26 March 1996 (1996-03-26)	1-6, 10, 11
Y	column 3, line 32 - line 53 ----	13, 14
Y	DE 44 32 757 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 21 March 1996 (1996-03-21) page 3, line 41 -page 4, line 31 page 7 -page 8; example 4 ----	13, 14
P, X	WO 99 03477 A (BUCKINGHAM ROBIN EDWIN ;SMITH STEPHEN ALISTAIR (GB); SMITHKLINE BE) 28 January 1999 (1999-01-28) page 2, line 19 -page 3, line 2 page 6, line 13 -page 7, line 18 page 10 claims 1-22 -----	1-6, 15, 17-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/08704

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08704

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0861666 A	02-09-1998	AU 5603496 A	09-01-1997
		CA 2179584 A	21-12-1996
		CN 1145783 A	26-03-1997
		CZ 9601811 A	15-01-1997
		EP 0749751 A	27-12-1996
		HU 9601698 A	28-05-1997
		JP 9067271 A	11-03-1997
		JP 10167986 A	23-06-1998
		NO 962606 A	23-12-1996
		SK 79496 A	08-01-1997
		US 5965584 A	12-10-1999
		US 5952356 A	14-09-1999
WO 9811884 A	26-03-1998	AU 4774097 A	14-04-1998
		CN 1237905 A	08-12-1999
		CZ 9900936 A	11-08-1999
		EP 0927028 A	07-07-1999
		HR 970505 A	31-08-1998
		NO 991358 A	19-03-1999
		PL 332305 A	30-08-1999
WO 9842340 A	01-10-1998	AU 6576398 A	20-10-1998
		NO 994612 A	24-11-1999
US 5502078 A	26-03-1996	AT 128116 T	15-10-1995
		AU 653229 B	22-09-1994
		AU 1704392 A	03-12-1992
		CA 2068378 A	29-11-1992
		CN 1069022 A	17-02-1993
		CS 9201591 A	16-12-1992
		DE 69204908 D	26-10-1995
		DE 69204908 T	08-02-1996
		DK 516350 T	04-12-1995
		EP 0516350 A	02-12-1992
		ES 2077354 T	16-11-1995
		FI 922423 A	29-11-1992
		GR 3017681 T	31-01-1996
		HU 61968 A	29-03-1993
		HU 211732 B	28-12-1995
		JP 6087801 A	29-03-1994
		MW 2392 A	10-03-1993
		MX 9202501 A	01-11-1992
		NO 922114 A	30-11-1992
		NZ 242642 A	22-12-1994
		PL 294705 A	26-07-1993
		RO 111457 A	31-10-1996
		ZA 9203355 A	28-04-1993
		ZW 7292 A	03-02-1993
DE 4432757 A	21-03-1996	AU 3567295 A	29-03-1996
		WO 9608243 A	21-03-1996
		EP 0781129 A	02-07-1997
		JP 10505604 T	02-06-1998
		US 5955106 A	21-09-1999
WO 9903477 A	28-01-1999	AU 8448898 A	10-02-1999

ANEXO 2

5
130



US005407687A

United States Patent [19]

Coffin et al.

[11] Patent Number: 5,407,687

[45] Date of Patent: Apr. 18, 1995

[54] RANITIDINE SOLID DOSAGE FORM

[75] Inventors: Mark D. Coffin; Alan F. Parr, both of Cary, N.C.

[73] Assignee: Glaxo Inc., Research Triangle Park, N.C.

[21] Appl. No.: 200,045

[22] Filed: Feb. 22, 1994

[51] Int. Cl.⁶ A61K 9/24

[52] U.S. Cl. 424/472; 424/473; 514/926

[58] Field of Search 424/472, 473; 514/926

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,128,658 12/1978 Price et al. 424/285
4,521,431 6/1985 Crookes 514/471
4,534,973 8/1985 Kim et al. 514/162
4,585,790 4/1986 Padfield et al. 514/471

4,786,503 11/1988 Edgren et al. 424/472
4,880,636 11/1989 Franz 424/480
4,915,954 4/1990 Ayer et al. 424/472
4,946,685 8/1990 Edgren et al. 424/472
5,028,432 7/1991 Chopra et al. 414/451
5,055,306 10/1991 Barry et al. 424/482
5,068,249 11/1991 Long 514/471
5,102,665 4/1992 Schaeffer 424/466

Primary Examiner—Thurman K. Page

Assistant Examiner—James M. Spear

Attorney, Agent, or Firm—Charles T. Joyner

[57] ABSTRACT

The present invention comprises a bi-layer, pharmaceutical tablet having one layer formulated for the immediate release (IR) of ranitidine and a second layer formulated for sustained release (SR) of ranitidine with the ratio of ranitidine in the IR layer to that in the SR in the range of from about 30:70 to about 60:40.

6 Claims, No Drawings

RANITIDINE SOLID DOSAGE FORM

The present invention relates to pharmaceutical solid dosage forms having an immediate release layer and a slow release layer with each layer containing ranitidine as an active ingredient.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The drug ranitidine, chemically identified as N-[2-[[[5-(dimethyl-amino)methyl-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine and its physiologically acceptable salts are described and claimed in U.S. Pat. No. 4,128,658, and a particular crystalline form of ranitidine hydrochloride is described and claimed in U.S. Pat. No. 4,521,431 (both incorporated herein by reference). In both these patents there is reference to formulations for oral administration, which may, for example, be in the form of tablets, capsules, granules powders, solution, syrups, suspensions, or tablets or lozenges for buccal administration. Oral preparations of ranitidine are also disclosed in U.S. Pat. Nos. 4,585,790, 4,880,636, 5,028,432, 5,068,249 and 5,102,665. As used herein the term "ranitidine" refers to both the free base and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof unless otherwise noted.

Ranitidine is an antagonist to histamine H₂ receptors. This drug is widely used in the treatment of duodenal ulcers in humans in the form of the hydrochloride salt. While the drug is generally given orally or by injection, the oral route is preferred. Ranitidine HCl is sold under the trademark Zantac® by Glaxo Inc. of Research Triangle Park, North Carolina.

Recently ranitidine has been approved by the FDA for treatment of esophagitis. The patient suffering with esophagitis is effectively treated by administration of 150 mg of ranitidine four times a day. However, the four times a day dosing regime often leads to poor patient compliance. Studies have shown that patient compliance increases as the dosing regime goes from four times a day to twice or once a day. Therefore, a dosage form that reduces the ranitidine daily dosing regime, while maintaining a stable plasma level of ranitidine, i.e., a sustained release form, would be advantageous.

Clinically acceptable sustained release forms of ranitidine using conventional technology have not heretofore been successful. Ranitidine has 50% absolute bioavailability, and it is only absorbed in the initial part of the small intestine. These properties are not favorable for sustained release delivery means.

Numerous patents teach a sustained drug release system and list ranitidine as a suitable candidate. However, such systems do not allow for the peculiar properties of ranitidine and thus yield less than ideal sustained release formulations. That is, these systems do not allow for the balance that must be made between the amount of the drug immediately released and the amount of time over which the remaining drug in the sustained release (SR) portion is released. For example, if too much ranitidine is present in the immediate release (IR) portion, the result is essentially the same as that obtained with the commercially available tablets, i.e., an immediate release formulation. Conversely, if too little ranitidine is present in the immediate release portion, the resulting formulation exhibits poor bioavailability.

Multi-layer, solid drug formulation have been known in the pharmaceutical art for several years. These formulations usually consisted of coated tablets and pellets

or multiple-layer tablets (either bi- or tri-layer tablets). Usually the layers are "built-up" with multiple coatings on a tablet core, a process widely practiced in this art. Examples of the application of multi-layer drug formulation to improve the in vivo activity of a drug are given by Kim, et. al. (U.S. Pat. No. 4534973) and Leslie, S. T., et. al. (Pharmaceutical 2(3), pp. 192-194, 1979). The use of multi-layer drug formulations (either as multiple layer tablets or coated tablets or pellets) have been used to sustain the blood level of various drugs. Examples of these types of systems have been applied to theophylline, phenylpropanolamine, aspirin, and many others. In practically all cases, this approach has been applied to drugs that are well absorbed and drugs that are absorbed throughout the entire gastro-intestinal tract.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention comprises a pharmaceutical solid dosage form having a first layer with an immediate release property and a second layer with a sustained release property. Each of these layers contains ranitidine, with the ratio of the ranitidine in the first layer to the ranitidine in the second layer being in the range of from about 30:70 to about 60:40 by weight.

Another aspect of the present invention is a method of treatment comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical solid dosage form of the present invention wherein the total amount of ranitidine is a pharmacologically effective amount.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The solid dosage form of the present invention features a balance between immediate release and sustained release of ranitidine which provides a lo significantly more uniform, efficient delivery of ranitidine than oral formulations of ranitidine now available on the market. This dosage form may be used for the same indications as the ranitidine tablets now in clinical use. However, it is especially useful where it is desirable to maintain a sustained, uniform dose of ranitidine for twelve to twenty-four hour with the administration of only one or two doses.

In particular the solid dosage form of the present invention may be in the form of a compressed tablet having at least one layer containing ranitidine formulated for immediate release and at least one layer containing ranitidine formulated for sustained release. The layers may be concentric, laminated in a tablet or in mini-tablets, or beads to be administered in a capsule. Conveniently, the present invention may be in the form of a bi-layer tablet.

Ranitidine may be used in the dosage form of the present invention in a total amount of from about 25 to about 800 mg per unit dose, calculated as ranitidine base. In particular, a unit dose of about 100 to about 350 mg, e.g., 150 mg (168 mg as the HCl salt) and 300 mg (336 mg as the HCl salt) may be used.

By employing the oral, solid ranitidine dosage form taught herein a patient suffering with esophagitis, at the discretion of the attending physician, may be treated only once or twice a day rather than four or more time a day with conventional oral dosage forms of ranitidine. The less frequent need for dosing is more convenient and easier for a patient to remember to administer. Thus, dosing compliance is higher than with conventional oral forms of ranitidine.

Ranitidine hydrochloride can be prepared in two crystalline forms, i.e., Form 1 disclosed in U.S. Pat. No. 4,128,658 and Form 2 disclosed in U.S. Pat. No. 4,521,431. While either Form 1, or Form 2, or any other form may be used in the present invention, Form 2 is preferred.

As used herein the term "immediate release" or "IR" means a dosage form that delivers the entirety of its drug content at once after administration for the purpose of providing a rapid rise and fall of drug concentration in the blood stream. The term "sustained release" or "SR" means a dosage form that gradually releases its drug content over a given period of time after administration for the purpose of providing a constant concentration of drug in the blood stream. The term "active ingredient" means a drug, e.g., ranitidine. The terms "excipient" or "inactive ingredient" means material added to a solid pharmaceutical formulation to impart certain desirable properties. For example, in the case of a tablet, excipients may be added to moderate dissolution rate, mask a bad taste, or improve appearance of the tablet. The term "matrix" or "matrix system" means the combination of all excipients of a given formulation in which the active drug is incorporated.

In the present invention, in addition to ranitidine, other active ingredients, e.g., other H₂ antagonists, antacids and synergizing agents, may be added to the formulations of either or both the IR and SR portions of the solid formulations, e.g., to the IR and SR layers of a tablet. Likewise excipients such as binding, matrixing, disbursing, sweetening, coloring, antioxidizing, protecting and lubricating agents may be added to the formulations of either or both the IR and SR portions, e.g., layers of a tablet. Further, the layers containing active ingredients, separate or in combination, may be overcoated with one or more layers of excipients. For example, a tablet containing a IR and SR layer fused together may be overcoated with a layer containing a coloring, antioxidizing and protecting layer.

In particular the IR layer comprises ranitidine, filler such as lactose, matrix agents such as microcrystalline cellulose and croscarmellose sodium, a lubricant such as magnesium stearate, and optionally other excipients and other active ingredients.

In particular the SR layer comprises ranitidine, a matrixing agent such as hydroxypropylmethylcellulose, filler such as lactose, a lubricant such as magnesium stearate, and optionally other excipients and other active ingredients.

A particular embodiment of the present invention is a pharmaceutical solid dosage form, e.g., a bi-layer tablet, comprising:

Ingredient	Ratio to ranitidine (by weight)	
	from about	to about
1) An IR layer containing ranitidine together with:		
a) microcrystalline cellulose	1:0.6	1:3.3
b) croscarmellose sodium	1:10	1:200
c) magnesium stearate	1:25	1:400
d) other optional excipients and/or active ingredients ¹	—	—
2) An SR layer containing ranitidine together with:		
a) hydroxypropyl methylcellulose	1:0.1	1:1.3
b) lactose	1:0.3	1:2
c) magnesium stearate	1:12.5	1:100
d) other optional excipients	—	—

-continued

Ingredient	Ratio to ranitidine (by weight)	
	from about	to about
and/or active ingredients ¹		

1. The ratio of the other excipients to ranitidine in each layer will vary according to the nature of each excipient, but would be in the range of from about 1:1 to about 1:500 by weight. Likewise, the ratio of other active ingredients will vary according to the nature of each active ingredient, but would be in the range of from about 100:1 to about 1:100.

wherein the ratio of ranitidine in the IR layer to ranitidine in the SR layer is in the range of from about 30:70 to about 60:40 by weight. In particular, this ratio is the range of from about 35:65 to about 55:45. A more particular embodiment of the present invention is a bi-layer tablet comprising, 1) an IR layer containing

- about 50 to about 200 mg of a ranitidine acid addition salt,
- about 60 to about 90 mg of microcrystalline cellulose,
- about 1 to about 5 mg of croscarmellose sodium,
- about 0.5 to about 2.0 mg of magnesium stearate and
- optionally other excipients and/or other active ingredient and 2) a SR layer containing
- about 50 to about 200 mg of a ranitidine acid addition salt,
- about 150 to about 350 mg of hydroxypropylmethylcellulose,
- about 100 to about 150 mg of lactose,
- about 2.0 to about 4.0 mg of magnesium stearate and
- optionally other excipients and/or other active ingredients.

Specifically in each layer ranitidine is in the form of its hydrochloride salt. The ratio of the amount of ranitidine hydrochloride (calculated on the basis of the free base) in the IR layer to that in the SR layer is in the range of from about 30:70 to about 55:45 by weight. Particularly, the ratio of ranitidine hydrochloride in the IR layer to that in the SR layer is in the range of from about 40:60 to about 55:45. For example, this ratio may be 40:60 to 50:50.

The rate of release of ranitidine from a matrix, i.e., the dissolution profile, is controlled by the rate of diffusion of ranitidine through the matrix. Changes in tablet shape which affect tablet surface area may change the dissolution profile. Thus, one skilled in this art will appreciate that a change in tablet shape may cause a change in surface area which may require some adjustment of the IR:SR ratio to produce the optimum, desired dissolution profile.

The sustained release layer of the pharmaceutical solid dosage form of the present invention delivers its ranitidine content over a four to ten hour period at a nearly constant or zero-order rate. In particular, it delivers ranitidine over a six hour period at a nearly constant or zero-order rate.

The pharmaceutical solid dosage form of this invention may be prepared according to procedures known in the art of pharmacy for preparing multi-layer dosage forms (see, Günsel W.C. and Dusel R.G. "Compression-Coated and Layer Tablets", In Lieberman, H. A., Lachman, L., and Schwartz, J. B. (eds.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, Marcel Dekker, pp. 247-284 Inc., New York, 1989). Conveniently, to make a bi-layer tablet blends for the immediate release and

48
173

5,407,687

5

sustained release layer are prepared separately. Each blend is then loaded onto a layer press and compressed using standard procedures well known in the art.

EXAMPLES

The following examples illustrate aspects of this invention but should not be construed as limitations. The symbols and conventions used in these examples are consistent with those used in the contemporary pharmacy literature, for example, Pharmaceutical Research.

As used herein the terms "300 mg" and "150 mg" mean the tablet formulation contains 300 mg and 150 mg, respectively, of ranitidine calculated as the free base. Avicel brand of microcrystalline cellulose and Ac-Di-Sol brand of croscarmellose sodium, both supplied by FMC Corporation, 1735 Market Street, Philadelphia, PA. 19103, were used in the following examples.

EXAMPLE 1

"300 mg" Tablet formulation with the IR:SR ratio of 50:50

Ingredient	Amt/tab- let
<u>Immediate release layer</u>	
Ranitidine HCl	168.0 mg
Microcrystalline cellulose	78.3 mg
Croscarmellose sodium	2.5 mg
Magnesium stearate	1.2 mg
<u>Sustained release layer</u>	
Ranitidine HCl	168.0 mg
Hydroxypropyl methylcellulose	300.0 mg
Lactose	129.0 mg
Magnesium Stearate	3.0 mg
TOTAL WEIGHT	850.0 mg

Sieving of materials

A sufficient quantity of the materials are sieved through the listed screen:

Ingredient	Screen Size Range
Ranitidine hydrochloride	14-40 mesh
Hydroxypropyl methylcellulose	20-60 mesh
Microcrystalline cellulose	20-60 mesh
Lactose (monohydrate)	14-40 mesh
Croscarmellose sodium	14-40 mesh
Magnesium stearate	40-60 mesh

Powder Mixing

Sustained Release Layer

The ranitidine hydrochloride, lactose (monohydrate) and hydroxypropyl methylcellulose are added to a suitable mixer (i.e. twin shell blender) and blended for approximately 30 minutes. Next, magnesium stearate is added to the above mixture, and the mixture is blended continued for approximately 1 minute.

Immediate Release Layer

The ranitidine hydrochloride, microcrystalline cellulose and croscar-mellose sodium are added to a suitable mixer (i.e. twin shell blender) and blended for approximately 30 minutes. Next, magnesium stearate is added to the above mixture, and the mixture is blended for approximately 1 minute.

6

Compression of Tablets

Tablets are compressed on a tablet compression machine suitable for producing layer tablets (e.g., Hata press model HT-AP55-3LS supplied by Elizabeth Hata International, Inc. Banco Industrial Park, North Huntingdon, PA) using the procedure of Gunsel W. C. and Dusel R. G., supra, and applying a pre-compression and main compression forces of approximately 0.3 and 1.5 kg, respectively.

EXAMPLE 2

"150 rag" Tablet, formulation with the IR:SR ratio of 50:50

Ingredient	Amt/tab- let
<u>Immediate release layer</u>	
Ranitidine HCl	84.0 mg
Microcrystalline Cellulose	78.3 mg
Croscarmellose sodium	2.5 mg
Magnesium Stearate	1.2 mg
<u>Sustained release layer</u>	
Ranitidine HCl	84.0 mg
Hydroxypropyl methylcellulose	300.0 mg
Lactose	129.0 mg
Magnesium Stearate	3.0 mg
TOTAL WEIGHT	682.0 mg

This tablet is prepared by the method of Example 1.

EXAMPLE 3

"300 mg" Tablet formulation with the IR:SR ratio of 40:60

Ingredient	Amt/tab- let
<u>Immediate release layer</u>	
Ranitidine HCl	134.4 mg
Microcrystalline Cellulose	62.6 mg
Croscarmellose sodium	2.0 mg
Magnesium Stearate	1.0 mg
<u>Sustained release layer</u>	
Ranitidine HCl	201.6 mg
Hydroxypropyl methylcellulose	133.0 mg
Lactose	141.9 mg
Magnesium Stearate	3.3 mg
TOTAL WEIGHT	679.8 mg

This tablet is prepared by the method of Example 1. We claim:

1. A pharmaceutical solid dosage in the form of laminated bi-layer tablet comprising a first layer with an immediate release property and a second layer with a sustained release property each of said layers containing ranitidine, wherein,

said first layer contains

- about 50 to about 200 mg of ranitidine acid addition salt, calculated as the free base
- about 60 to about 90 mg of microcrystalline cellulose,
- about 1 to about 5 mg of croscarmellose sodium,
- about 0.5 to about 2.0 mg of magnesium stearate and
- optionally one or more additional active ingredients; and

said second layer contains

29
134

5,407,687

7

- a) about 50 to about 200 mg of ranitidine acid addition salt, calculated as the free base
 - b) about 150 to about 350 mg of hydroxypropylmethylcellulose,
 - c) about 100 to about 150 mg of lactose,
 - d) about 2.0 to about 4.0 mg of magnesium stearate, and
 - e) optionally one or more additional active ingredients.
2. A pharmaceutical solid dosage in the form of laminated bi-layer tablet comprising a first layer with an immediate release property and a second layer with a sustained release property each of said layers containing ranitidine, wherein;
- said immediate release layer contains,
- a) 168 mg of ranitidine hydrochloride,
 - b) 78.25 mg of microcrystalline cellulose,
 - c) 2.50 mg of croscarmellose sodium, and
 - d) 1.25 mg of magnesium stearate, and
- a sustained release layer containing
- a) 168 mg of ranitidine hydrochloride,
 - b) 300 mg of hydroxypropylmethylcellulose,
 - c) 129 mg of lactose,
 - d) 3.0 mg of magnesium stearate.
3. A pharmaceutical solid dosage in the form of laminated bi-layer tablet comprising a first layer with an immediate release property and a second layer with a sustained release property each of said layers containing ranitidine, wherein;
- said immediate release layer contains,
- a) 84 mg of ranitidine hydrochloride,
 - b) 78.25 mg of microcrystalline cellulose,
 - c) 2.50 mg of croscarmellose sodium, and
 - d) 1.25 mg of magnesium stearate, and
- said sustained release layer contains
- a) 84 mg of ranitidine hydrochloride,

8

- b) 300 mg of hydroxypropylmethylcellulose,
 - c) 129 mg of lactose,
 - d) 3.0 mg of magnesium stearate.
4. The bi-layer tablet of claim 1 wherein said sustained release layer delivers its ranitidine content over a four to ten hour period at a nearly constant or zero-order rate.
5. The bi-layer tablet of claim 1 wherein said sustained release layer delivers its ranitidine content over a six hour period at a nearly constant or zero-order rate.
6. A method of treatment comprising administering to a patient suffering with esophagitis a pharmaceutical solid dosage in the form of laminated bi-layer tablet comprising a first layer with an immediate release property and a second layer with a sustained release property each of said layers containing ranitidine, wherein,
- said first layer contains
- a) about 50 to about 200 mg of ranitidine acid addition salt, calculated as the free base
 - b) about 60 to about 90 mg of microcrystalline cellulose,
 - c) about 1 to about 5 mg of croscarmellose sodium,
 - d) about 0.5 to about 2.0 mg of magnesium stearate and
 - e) optionally one or more additional active ingredients; and
- said second layer contains
- a) about 50 to about 200 mg of ranitidine acid addition salt, calculated as the free base
 - b) about 150 to about 350 mg of hydroxypropylmethylcellulose,
 - c) about 100 to about 150 mg of lactose,
 - d) about 2.0 to about 4.0 mg of magnesium stearate, and
 - e) optionally one or more additional active ingredients.

* * * * *

40

45

50

55

60

65

Copia

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-079233- -00004-0000

Fecha: 2008-07-30 13:09:52 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 49

Referencia : Expediente N° 07 079.233
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"FORMA DE DOSIS ORAL QUE COMPRENDE
ROSIGLITAZONA"
Solicitante : SB PHARMCO PUERTO RICO INC.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 591 del 30 de abril de 2008

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "FORMA DE DOSIS ORAL QUE COMPRENDE ROSIGLITAZONA", cuyo titular es **SB PHARMCO PUERTO RICO INC**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

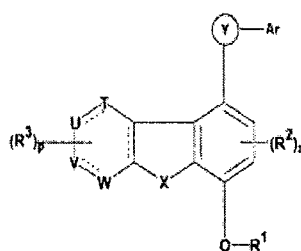
1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular **ROSIGLITAZONA**. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 02 de agosto de 2007, reivindicando prioridad bajo la solicitud GB20050002475 del 2005-02-07; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 591 del 30 de abril de 2008, cuya publicación internacional corresponde a la WO2006087116 del 2006-08-24.
- 2.2. La solicitud colombiana **07 079.233** objeto de la presente oposición, se refiere a una dosis oral, caracterizada porque comprende una primera capa de una primera composición y una segunda capa de una segunda composición, cada composición comprende un compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ('el fármaco') y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, en donde la primera y segunda composiciones están dispuestas para liberar fármaco a

diferentes velocidades de liberación al administrarse, donde la velocidad de liberación del fármaco a partir de la primera composición es sustancialmente mayor que la de la segunda composición; además porque la primera composición es una composición de liberación inmediata; y, además porque la segunda composición es una composición de liberación modificada.



2.3. En primera instancia, se debe advertir que la reivindicación 15 se refieren a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- “Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- “No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”. Así las cosas, las invenciones

objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO0028989 publicada el 25 de mayo de 2000.
- D2: US5407687 publicada el 18 de abril de 1995.

2.5. Ahora bien, el documento D1 particularmente en la descripción revela una composición farmacéutica, que comprende: arreglar una insulina y otro agente antidiabético y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición proporcionar una liberación modificada de al menos una de la insulina y otro agente de antidiabetes, y el empleo de tal composición en la medicina. Como tal esta anterioridad D1 revela en los ejemplos una tableta bi-capa que comprende una capa de glibenclamida de entrega inmediata y una capa de rosiglitazona de entrega sostenida. Como tal a partir de lo que dicta esta anterioridad D1, se evidencia con anticipación la existencia de formas bi-capa que incluyen rosiglitazona para administrarse en al paciente una vez se ha ingerido en tiempos distintos. Así las cosas, a partir de dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.6. Por su parte el documento D2, revela también en los ejemplos, una forma farmacéutica de bi-capa, donde la pastilla farmacéutica tiene una capa formulada para la liberación inmediata (IR) de ranitidina y una segunda capa formulada para la liberación sostenida (SR) de ranitidina. Por lo tanto se evidencia la preexistencia de formas farmacéuticas que incluyen una bi-capa donde se suministran un mismo activo en dos formas distintas, de liberación inmediata y de liberación sostenida tal y como se revela en la anterioridad D2. De hecho, para el activo de rosiglitazona el

documento D1 revela también su uso para una forma farmacéutica de bi-capa. Así las cosas, a partir de este documento D2, en combinación con la materia revelada en el documento D1, cualquier persona versada en el oficio, puede llegar de manera obvia y evidente a desarrollar una forma farmacéutica que incluye una tableta bi-capa que incluya el activo de rosiglitazona, donde estas capas están dispuestas para liberar dicho fármaco a diferentes velocidades de liberación al administrarse. Por lo tanto, visto dicho documento D2 en combinación con el documento D1, la presente solicitud carece evidentemente de altura inventiva.

2.7. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD y con base en el documento D2, carece de ALTURA INVENTIVA.

2.8. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 07 079.233 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con los tres requisitos necesarios para su protección.

2.9. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.9.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 7 de febrero de 2005 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una forma farmacéutica bi-capa que

incluye formulaciones para ser liberadas a diferentes tiempos, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.9.2. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA**. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 7 de febrero de 2005, a partir del documento D2 en combinación con D1, puede llegar de manera evidente a una dosis oral, caracterizada porque comprende una primera capa de una primera composición y una segunda capa de una segunda composición, cada composición comprende un compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, en donde la primera y segunda composiciones están dispuestas para liberar fármaco a diferentes velocidades de liberación al administrarse, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.9.3. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los

221

usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.10. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con los tres requisitos de patentabilidad.

2.11. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **“FORMA DE DOSIS ORAL QUE COMPRENDE ROSIGLITAZONA”**, cuyo titular es **SB PHARMCO PUERTO RICO INC**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 591 del 30 de abril de 2008.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO0028989 publicada el 25 de mayo de 2000.
- D2: US5407687 publicada el 18 de abril de 1995.

47

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: WO0028989 publicada el 25 de mayo de 2000.
 - D2: US5407687 publicada el 18 de abril de 1995.

(4)

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos Reinaldo Olarte García
Apoderado

Oficio N°: 11567

ASUNTO:	Radicación PCT N°	07-79233
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	440
	Folios	010

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Procaps S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

12 SET. 2008

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021