



Organización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

INVENTARIO

OPOS

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

07-79233

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMA DE DOSIS ORAL QUE COMPRENDE ROSIGLITAZONA.

SOLICITANTE: SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

DIRECCIÓN: BBV Tower, 8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue, San Juan,
Puerto Rico 00918, Puerto Rico.

IPC: A61K 31/427, 9/20; A61P 3/10.

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 02 de Agosto de 2007

P2007/000135

591 30/04/08

24

207038

65

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	07-29753	Fecha de presentación	07-08-07
Nº Prioridad	050 4424 241	Fecha de Prioridad	07-07-05
Palabras clave			
hicipa			
sigilatura			

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BUSQUEDA			
A61K9/20			

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAISES			
050 06 8746			
Patente Original			

BASES DE DATOS CONSULTADAS			

IFORMES DE EXAMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Revis. afectadas

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Revis. afectadas
050 018989	NOV	6-14
05 05 5402682		

LITERATURA NO PATENTES		
Documento	Relevancia	Revis. afectadas

Observaciones	
Opinión del trab	

Fecha del examen	
22-09-07	

Son Pda 55
 15-03-2010
 [Signature]



No. 07-079233- -00000-0000

Fecha: 2007-08-02 16:29:15 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000135

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

Dirección: BBV Tower, 8th Floor, 254 Munoz Rivera Avenue,
San Juan, Puerto Rico 00918. Puerto Rico.

Nacionalidad o Domicilio: Puerto Rico

Lugar de Constitución: Puerto Rico

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nómbre: JOANNE HEAFIELD, VINCENZO RE

Dirección: New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex
CM19 5AW.

Nacionalidad o Domicilio: Británica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/000997 Fecha Febrero 3, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/087116 Fecha Agosto 24, 2006

6

Título (54) FORMA DE DOSIS ORAL QUE COMPRENDE ROSIGLITAZONA.

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/427, A61K 9/20, A61P 3/10.

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Febrero 7, 2005

(31) Número de Solicitud

0502475.7

9

Comprobante de pago No. 07- 60.713

Fecha 26 de Julio de 2007

10

ANEXOS



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



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



Poder. Adjunto copia simple, ver expediente No. 07-039.099 Sustitución



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



Declaraciones.



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



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



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



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



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



Arte final 12 x 12.



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



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



Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

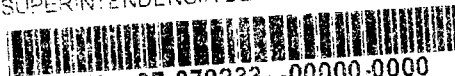
FIRMA:



C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-079233- -00000-0000

Fecha: 2007-08-02 16:29:15 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 70

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 60,713
FECHA : JULIO 26 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67532137	26/07/2007	4,866,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
TOTAL :			\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Nueva solicitud de Patente de Invención titulada: FORMA DE DOSIS ORAL QUE
COMPRENDE ROSIGLITAZONA.
Solicitante: SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

SUSTITUCIÓN DE PODER

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

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,



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

CILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.
NOTARIA *Superintendencia de Industria y Comercio*
27 FUE PRESENTADA PERSONALMENTE
ANTE EL SUMARIO NOTARIO VEINTISIETE
DE SALAS DE BOGOTA POR:
Carlos R. Olarte
C.C. ~~7782247~~ E.R. 74295 es de la J.
Y ALERAR PUELO QUE EL CONTENIDO DEL ANTERIOR
DOCUMENTO ES VERDADERO Y QUE LA FIRMA QUE LO
AUTORIZA ES LA DELA POR EL
EL DECLARANTE

HOY: 14 MAY 2007 HUELLA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA
REPUBLICA DE COLOMBIA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaria 27 Bogota D.C.

APOSTILLA EN PODER DE SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

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

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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

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

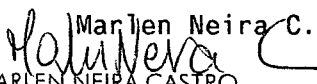
PODER DE REPRESENTACIÓN

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

CERTIFICACION NOTARIAL

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

Es traducción fiel del inglés, con copia para confrontación. Bogotá, 19-12-03.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

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

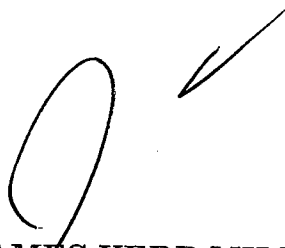
C E R T I F I C O:

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

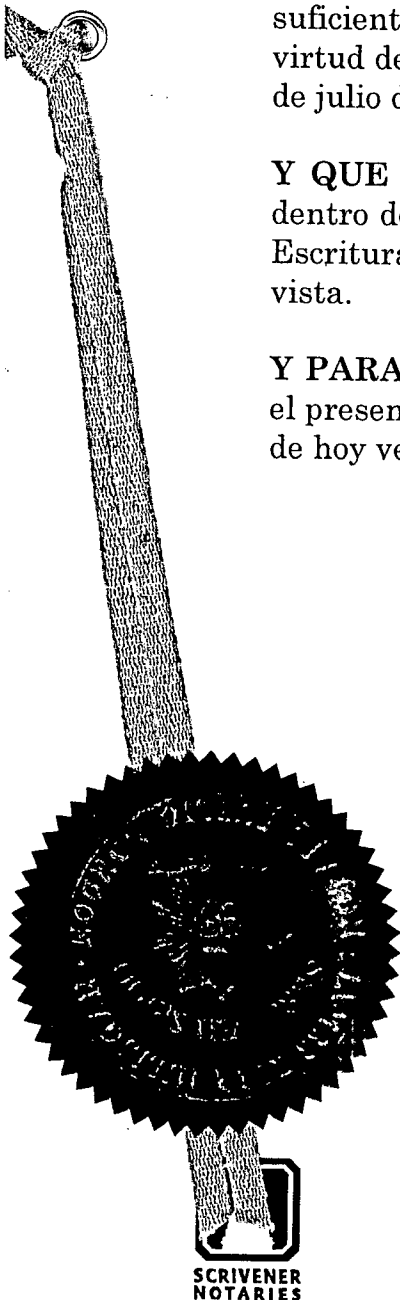
QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista;

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

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



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le **21 November 2003**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G293253**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **L. D. Wait**



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

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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

PI4826

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

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

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: 19 November 2003

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

Poder

El suscrito,

SB Pharmco Puerto Rico Inc

domiciliado en

Plaza, Hato Rey, Puerto Rico 00917, USA

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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, GB
signed the foregoing document.

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

3. That SB Pharmco Puerto Rico Inc.
having its principal place of business located in
Hato Rey, Puerto Rico
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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

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

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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter John GIDDINGS
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

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

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 August 2006 (24.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/087116 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/427 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow,
Essex CM19 5AW (GB).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/000997

(74) Agent: **THORNLEY, Rachel, Mary**; GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property 980 Great West Road,
Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date: 3 February 2006 (03.02.2006)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0502475.7 7 February 2005 (07.02.2005) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **SB
PHARMCO PUERTO RICO INC.** [US/US]; The Pre-
ntice Hall Corp. System of P.R. Inc., c/o FGR Corporate
Services, Inc., BBV Tower, 8th Floor, 254 Munoz Rivera
Avenue, San Juan, Puerto Rico 00918 (PR).

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

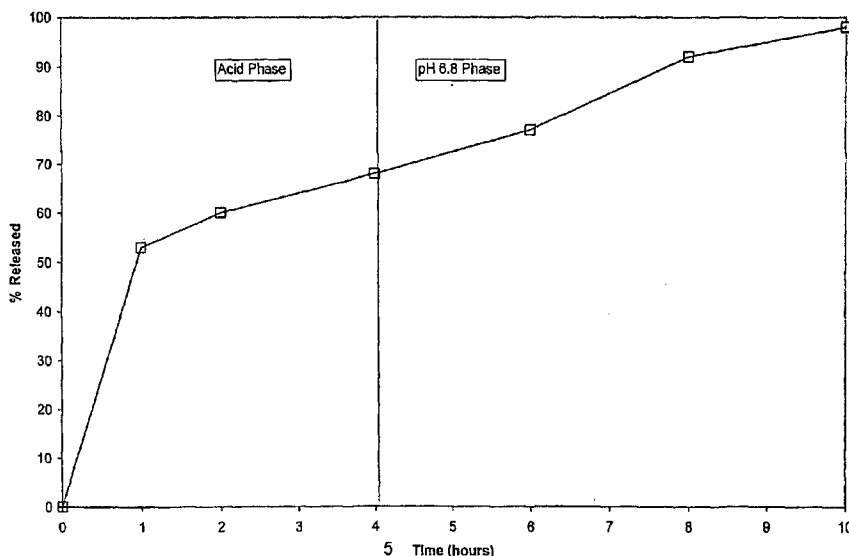
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HEAFIELD,
Joanne** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Sci-
ence Park South, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19
5AW (GB). **RE, Vincenzo** [GB/GB]; GlaxoSmithKline,

[Continued on next page]

(54) Title: ORAL DOSAGE FORM COMPRISING ROSIGLITAZONE

Bilayer tablet dissolution profile in acid and pH 6.8 buffer



(57) Abstract: An oral dosage form, such as a bilayer tablet, comprising a first layer of a first composition and a second layer of a second composition, each composition comprising 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2 pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, ('the drug') and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the first and second compositions are arranged to release drug at differing release rates on administration; a process for preparing such a dosage form; and the use of such a dosage form in medicine.

WO 2006/087116 A1



Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*
- *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

- *with international search report*

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

ORAL DOSAGE FORM COMPRISING ROSIGLITAZONE

5

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

10

medicine.

The use of a coating to control the rate of release of an active agent has received considerable attention and many different devices have been developed for such a purpose. For example, International Patent Application, Publication Number WO 01/05430 describes a drug delivery device that enables the delivery

15

of drug substances which exhibit pH dependent solubility, in particular compounds that are more soluble at low pH levels (less than pH 2) than at near neutral pH levels (greater than about pH 5). Such delivery devices are characterised by the presence of a coating that is impermeable and insoluble in the fluid of the environment of use.

20

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

25

through which release of the drug substance may occur.

US Patent Number 6,099,859 describes a controlled release tablet for the delivery of an antihyperglycaemic drug, which comprises an osmotically active drug-containing core and a semipermeable membrane, wherein the semipermeable membrane is permeable to the passage of water and biological

30

fluids and is impermeable to the passage of the drug substance. The semipermeable membrane contains at least one passageway for the release of the antihyperglycaemic drug.

US Patent Number 5,543,155 describes a diffusion-osmotic controlled drug release pharmaceutical composition comprising a one- or two-layer tablet core containing hydroxypropyl methylcellulose, said core having a film-coat comprising an ammonium methacrylate copolymer.

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

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

30 International Patent Application, Publication Number WO 03/068195 discloses an oral dosage form comprising an erodable core which contains a pharmaceutically active weak base or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, such as Compound A, the core having a coating with one or more

2

openings leading to the core, and the coating being erodable under predetermined pH conditions. This provides a beneficial means for administration of a pharmaceutically active weak base or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, such as Compound A, where it is desirable that release of the active compound takes place in more than one pH environment, based on the finding that it is also beneficial for the coating to be erodable or soluble in a pH dependent manner.

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

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

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

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

International Patent Application Number PCT/EP2004/008843 (WO 05/013935) describes an oral dosage form comprising a first composition and a second composition, each composition comprising a pharmaceutically acceptable weak base, especially Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, ('the drug') and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the first and second compositions are arranged to release drug at differing release rates on administration such that the rate of release of the drug from the dosage form is substantially independent of pH.

Compound A is a pharmaceutically acceptable weak base.

Compound A and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, in particular the maleate salt, have been found to exhibit marked pH dependent solubility, *i.e.* they are more soluble in the acidic conditions of the stomach (around pH 2) than in the near neutral conditions of the lower intestine (around pH 7).

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

The present invention is based on the finding that one or more objects of the invention can be accomplished by means of a bilayer oral dosage form in which the layers are arranged to release drug at differing release rates on administration, and the further finding that this can be accomplished while avoiding use of a release-controlling coating.

Accordingly, the present invention provides an oral dosage form comprising a first layer of a first composition and a second layer of a second composition, each composition comprising Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof ('the drug') and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the first and second compositions are arranged to release drug at differing release rates on administration.

Suitably the rate of release of the drug from the dosage form is substantially independent of pH.

14

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

5 In one aspect, the first composition is arranged so that in use it releases substantially all of the Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the stomach.

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

Suitably, the dosage form is a tablet form.

In one aspect the oral dosage form is arranged to release Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, such that the mean maximum plasma level concentration (" $C_{\max}$ ") value of the drug is maintained substantially
15 independent of food during use, *i.e.* the observed $C_{\max}$ value is substantially similar in both fasted and fed states during use.

In another aspect the oral dosage form is arranged to release Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, such that the mean area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval at
20 steady state ("AUC") is maintained substantially independent of food during use, *i.e.* the observed AUC is substantially similar in both fasted and fed states during use.

Thus, in a preferred aspect in operation the oral dosage form releases Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, so that both
25 the $C_{\max}$ value and AUC observed on administration are maintained substantially independent of food during use, *i.e.* the observed $C_{\max}$ value and AUC are substantially similar in both fasted and fed states during use.

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

15

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

Most suitably, the dosage form is formulated so as to release drug to
5 substantially the same extent in both the stomach and the intestines, *i.e.* the dosage form is formulated to compensate for the pH dependency of Compound A.

The desired release profile of the oral dosage form is achievable without the enteric coatings or apertured impermeable or pH dependent coatings used in the prior art acknowledged above.

10 However, as a protection for the dosage form, to prevent contamination before dosing, it may be desirable to provide a conventional seal coating to the dosage form.

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

which process comprises the steps of sequentially or simultaneously:

(i) formulating the drug into the first composition; and

(ii) formulating the drug into the second composition;

and the steps of sequentially or simultaneously:

25 (i) forming the first composition into a first layer; and

(ii) forming the second composition into a second layer; and

(iii) combining the layers into a multilayer, especially a bilayer dosage form,

whereby the first and second layers are formulated to release drug at differing release rates on administration such that the rate of release of the drug from the

30 dosage form is substantially independent of pH.

The first and second compositions may be prepared by compressing suitable ingredients in conventional manner to form a compacted mass in multiple layers, which comprises the dosage form, typically as a tablet. The dosage form

16

may be prepared using conventional tablet excipients and formulation compression methods. Thus, the dosage form typically comprises the active agent or agents along with excipients that impart satisfactory processing and compression characteristics such as diluents, binders and lubricants. Additional
5 excipients that may form part of the dosage form include disintegrants, flavourants, colorants, release modifying agents and/or solubilising agents such as surfactants, pH modifiers and complexation vehicles. Typically, the active agent and excipients are thoroughly mixed prior to compression into a multilayer, especially a bilayer, tablet. The dosage form may be formed by wet granulation
10 methods, dry granulation methods or by direct compression. The dosage form may be produced according to any desired pre-selected shape such as bi-convex, hemi-spherical, near hemi-spherical, round, oval, generally ellipsoidal, oblong, generally cylindrical or polyhedral, e.g. a triangular prism shape. The term "near hemi-spherical" is intended to be construed in the manner described in US
15 5,004,614. Suitably, the dosage form is formulated into a bi-convex shape, e.g. having two domed opposite surfaces.

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

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

In one aspect the modified release composition provides delayed release of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. Delayed release is conveniently obtained by use of a gastric resistant formulation such as
30 an enteric formulation.

In a further aspect the modified release composition provides sustained release of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for example providing release of the active agent over a time period of up to 26

hours, up to 24 hours, up to 18 hours, or up to 16 hours; suitably in the range of 4 to 24 hours; preferably in the range of 12 to 24 hours.

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

5 Sustained release is suitably obtained by use of a non-disintegrating matrix tablet formulation. Suitable non-disintegrating matrix tablet formulations are provided by the incorporation of methacrylates, cellulose acetates, carbomers and hydroxypropyl methylcellulose phthalate into the tablet. Examples of suitable materials include Eudragit RS™ (Poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, 10 trimethylammonioethyl methacrylate chloride) 1:2:0.1), Eudragit RL™ (Poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, trimethylammonioethyl methacrylate chloride) 1:2:0.2), Carbopol 971P™ (carbomer), HPMCP-HP-55S™ (hydroxypropyl methylcellulose phthalate).

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

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

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

30 A suitable dosage range for Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof is up to 12 mg, for example, 1 to 12 mg. Thus, suitable dosage forms comprise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

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

10

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

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

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

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

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

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

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

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

30 Where the oral dosage form comprises 2 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, the dosage form suitably comprises a layer comprising 0.75 mg of Compound A or a pharmaceutically salt

109

or solvate thereof, and a layer comprising 1.25 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof.

Where the oral dosage form comprises 4 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, the dosage form suitably
5 comprises a layer comprising 1.5 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof, and a layer comprising 2.5 mg of Compound A or a pharmaceutically salt or solvate thereof.

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

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

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

the treatment and/or prophylaxis of Alzheimer's Disease. Suitably, Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof when administered in an oral dosage form of this invention is indicated to be useful in the treatment and/or prophylaxis of mild cognitive impairment. Suitably, Compound A or a

5 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof when administered in an oral dosage form of this invention is indicated to be useful in the treatment and/or prophylaxis of psoriasis. Suitably, Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is indicated to be useful in the treatment and/or prophylaxis of asthma. Suitably, Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate

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

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

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

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

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable" embraces

30 compounds, compositions and ingredients for both human and veterinary use. For example the term "pharmaceutically acceptable salt" embraces a veterinarily acceptable salt. In particular, suitable pharmaceutically acceptable salted forms of Compound A include those described in European Patent Number 0 306 228 and

International Patent Application, Publication Number WO 94/05659. A particularly preferred form of Compound A is the maleate salt.

Suitable pharmaceutically acceptable solvates include hydrates.

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

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

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

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

In the following Examples, dosage forms were formed by conventional
15 means by mixing together the active ingredients with excipients and compressing to form a multilayer dosage form. These Examples are intended to be by way of illustration rather than limitation of the present invention.

Figure 1 is a graph of dissolution against time for an oral dosage form in accordance with Example 1 below.

20

Example 1

A bilayer tablet was formulated by combining layer (A) below to provide non-modified release (i.e. immediate) release of Compound (A) and layer (B) below to provide sustained release of Compound (A).

25

Layer A	mg/tablet
Compound (A) as maleate	3mg (pfb*)
Sodium Starch Glycollate	1.500
Hypromellose	1.500
Microcrystalline Cellulose	6.000
Yellow Iron Oxide	0.015
Magnesium Stearate	0.250



Lactose Monohydrate to	50
<u>Layer B</u>	mg/tablet
Compound (A) as maleate	5mg (pfb*)
Sodium Starch Glycollate	2.500
Hypromellose	2.500
Microcrystalline Cellulose	10.000
Methacrylic Acid Copolymer, Type C	50.000
Polyethylene Glycol	20.000
Magnesium Stearate	1.000
Lactose Monohydrate to	150

Additionally, immediate release layers, such as described in Example 1 may be combined with the modified release layers described below:

5 **Example 2** Sustained Release by use of a matrix layer

A matrix layer is formed from the following mixture:

	mg/tablet
Compound (A)	5 (pfb*)
Eudragit L100-55	150
10 Lactose monohydrate	50
Eudragit RS powder	to 500

Example 3 Sustained Release by use of a Mixed Eudragit matrix layer

A matrix layer is formed from the following mixture:

15	mg/tablet
Compound (A)	5 (pfb*)
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS powder	18.5
Colloidal Silicon dioxide	0.6
20 Magnesium stearate	1.5
Lactose monohydrate	to 150

**Example 4** Sustained Release by use of a Mixed Carbopol matrix layer

A matrix layer is formed from the following mixture:

	mg/tablet
5 Compound (A)	5 (pfb*)
Anhydrous dibasic calcium phosphate	35.7
Carbopol 971P	22.5
Carbopol 974P	7.5
Talc	0.75
10 Lactose monohydrate	to 150

*pfb = pure free base

24

Claims

1. An oral dosage comprising a first layer of a first composition and a second layer of a second composition, each composition comprising Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, ('the drug') and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the first and second compositions are arranged to release drug at differing release rates on administration.
2. An oral dosage form according to claim 1, wherein the release rate of the drug from the first composition is substantially greater than from the second composition.
3. An oral dosage form according to claim 1 or claim 2, wherein the first composition is an immediate release composition.
4. An oral dosage form according to any preceding claim, wherein the second composition is a modified release composition.
5. An oral dosage form according to claim 1, wherein the first composition is arranged so that in use it releases substantially all of the Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the stomach.
6. An oral dosage form according to claim 1, wherein the second composition is arranged so that in use it releases substantially all of the Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the small intestine.
7. An oral dosage form according to claim 1, which dosage form is arranged to release the Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof such that the mean maximum plasma level concentration (" C_{max} ") value of the drug is maintained substantially independent of food during use.

8. An oral dosage form according to claim 1, which dosage form is arranged to release the Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof such that the mean area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval at steady state ("AUC") is maintained substantially independent of food during use.
9. An oral dosage form according to claim 1, which dosage form is arranged to release the Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof so that both the C_{max} value and AUC observed on administration are maintained substantially independent of food during use.
10. An oral dosage form according to any one of claims 1 to 9, wherein the first composition is formulated so that it provides immediate release of the Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof on contact with aqueous media.
11. An oral dosage form according to any one of claims 1 to 10, wherein the second composition is formulated so that it provides modified release of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof on contact with aqueous media.
12. An oral dosage form according to any one of claims 1 to 11, wherein the dosage form is a tablet form.
13. An oral dosage form according to claim 12 in the form of a bilayer tablet comprising a first layer of an immediate release composition containing 3 mg (pfb) of Compound (A) and a second layer of a modified release composition containing 5 mg (pfb) of Compound (A).
14. A process for preparing an oral dosage form which dosage form comprises a first composition and a second composition, each composition comprising Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, ("the drug") and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, wherein the first and second

26

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

which process comprises the steps of sequentially or simultaneously:

(i) formulating the drug into the first composition; and

(ii) formulating the drug into the second composition;

and the steps of sequentially or simultaneously:

(i) forming the first composition into a first layer; and

(ii) forming the second composition into a second layer; and

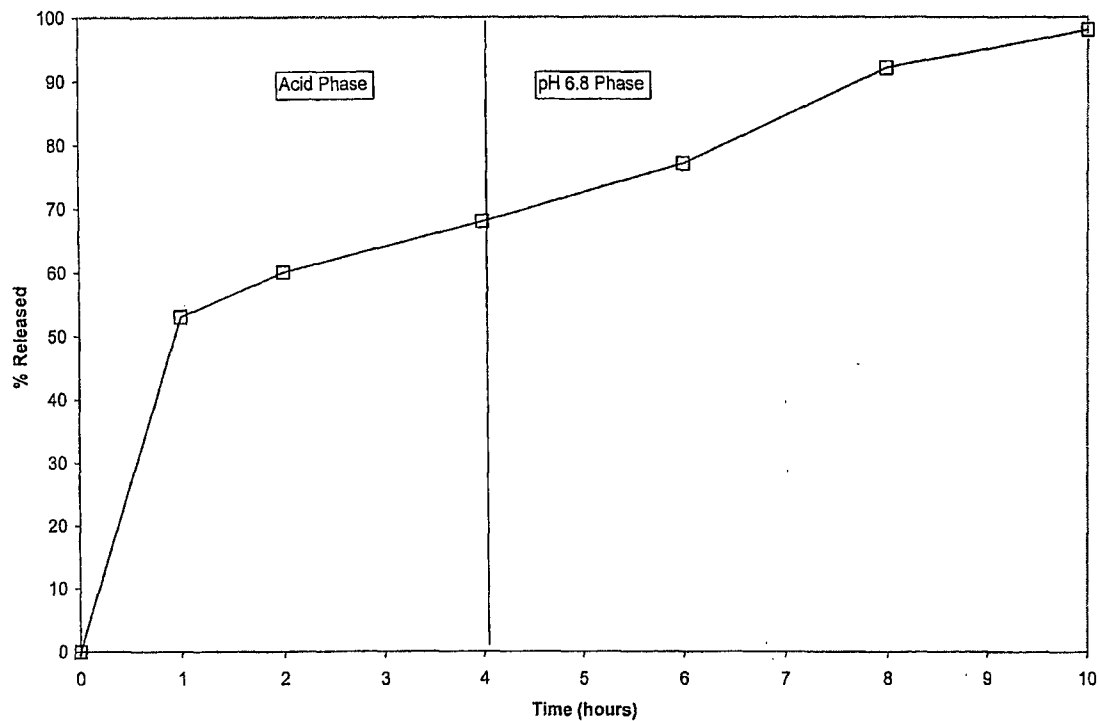
(iii) combining the layers into a multilayer, especially a bilayer, dosage form,

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

15. A method for the treatment and/or prophylaxis of the Disorders of the Invention in a human or non-human mammal, which method comprises administering an oral dosage form according to any one of claims 1 to 13, comprising Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, to a human or non-human mammal in need thereof.

27

1/1

Bilayer tablet dissolution profile in acid and pH 6.8 buffer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000997

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/427 A61K9/20 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)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, SCISEARCH, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/28989 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C; LEWIS, KAREN; LILLIOTT, NICOLA, JAYNE; MACKE) 25 May 2000 (2000-05-25) examples	1-15
X	US 5 407 687 A (COFFIN ET AL) 18 April 1995 (1995-04-18) examples	1-15
P, X	WO 2005/013935 A (SB PHARMCO PUERTO RICO INC; HOKE, JOHN, FRANCIS; MARTINI, LUIGI; RE, V) 17 February 2005 (2005-02-17) cited in the application the whole document	1-15
P, X	WO 2005/065654 A (ALPHARMA, INC; BOEHM, GARTH; DUNDON, JOSEPHINE) 21 July 2005 (2005-07-21) claims 35-49	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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

12 May 2006

Date of mailing of the international search report

07/06/2006

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

Zimmer, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/000997

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 15 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As 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/EP2006/000997

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0028989	A	25-05-2000	AU 768994 B2	15-01-2004
			AU 3033800 A	05-06-2000
			BG 105568 A	31-01-2002
			BR 9915285 A	07-08-2001
			CA 2351058 A1	25-05-2000
			CN 1348369 A	08-05-2002
			CZ 20011629 A3	12-12-2001
			EP 1131070 A1	12-09-2001
			HR 20010343 A1	30-06-2002
			HU 0104303 A2	28-03-2002
			ID 28783 A	05-07-2001
			JP 2002529504 T	10-09-2002
			NO 20012303 A	04-07-2001
			NZ 511614 A	19-12-2003
			OA 11677 A	12-01-2005
			PL 347634 A1	22-04-2002
			SK 6442001 A3	03-12-2001
			TR 200101333 T2	22-10-2001
US 5407687	A	18-04-1995	AU 1920595 A	04-09-1995
			WO 9522320 A1	24-08-1995
			ZA 9501374 A	10-01-1996
WO 2005013935	A	17-02-2005	AU 2004262926 A1	17-02-2005
			CA 2534546 A1	17-02-2005
WO 2005065654	A	21-07-2005	NONE	

FORMA DE DOSIS ORAL QUE COMPRENDE ROSIGLITAZONA

MEMORIA DESCRIPTIVA

5 La presente invención se refiere a una forma de dosis oral que comprende 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona (de aquí en adelante "compuesto A") o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, a un procedimiento para preparar dicha forma de dosis y al uso de dicha forma de dosis en medicina.

10 El uso de un revestimiento para controlar la velocidad de liberación de un agente activo ha recibido considerable atención y se han desarrollado muchos dispositivos diferentes para ese propósito. Por ejemplo, la solicitud de patente internacional, número de publicación WO 01/05430 describe un dispositivo de suministro de fármaco que permite el suministro de
15 sustancias de fármaco que presentan solubilidad dependiente del pH, en particular compuestos que son más solubles a niveles de pH bajos (menores que pH 2) que a niveles de pH casi neutros (mayores que aproximadamente pH 5). Dichos dispositivos de suministro se caracterizan por la presencia de un revestimiento que es impermeable e insoluble en el fluido del ambiente de
20 uso.

 La solicitud de patente internacional, número de publicación WO 95/30422 describe una serie de formas de dosis de liberación controlada de azitromicina. En particular, se describe una serie de formas de dosis que

reducen la exposición del tracto gastrointestinal superior (v.gr., el estómago) a altas concentraciones de azitromicina, mediante el uso de un revestimiento dependiente de pH. Dichas formas de dosis no presentan aberturas a través de las cuales pueda ocurrir la liberación de la sustancia de fármaco.

5 La patente de E.U.A. número 6,099,859 describe una tableta de liberación controlada para el suministro de un fármaco antihiperglicémico, que comprende un núcleo que contiene fármaco osmóticamente activo y una membrana semipermeable, en donde la membrana semipermeable es permeable al paso de agua y fluidos biológicos y es impermeable al paso de la
10 sustancia de fármaco. La membrana semipermeable contiene por lo menos un pasaje para la liberación del fármaco antihiperglicémico.

 La patente de E.U.A. número 5,543,155 describe una composición farmacéutica de liberación de fármaco controlada por difusión-ósmosis que comprende un núcleo de tableta de una o dos capas que
15 contiene hidroxipropilmetilcelulosa, dicho núcleo tiene un revestimiento de película que comprende un copolímero de metacrilato de amonio.

 Dispositivos adicionales que utilizan un revestimiento para controlar la velocidad de liberación de un agente activo se describen en la patente de E.U.A. número 5,004,614. Esta patente describe un núcleo de
20 tableta provisto con un revestimiento externo que es sustancialmente impermeable a fluido ambiental. El revestimiento externo se puede preparar a partir de materiales que son ya sea insolubles o solubles en los fluidos ambientales. En donde se usa un material soluble, el revestimiento es de

espesor suficiente tal que el núcleo no es expuesto al fluido ambiental antes de que pase la duración deseada de la liberación controlada del agente activo.

A través de este revestimiento externo impermeable, se ha creado una o más aberturas para proveer fluidos ambientales con una vía de acceso al núcleo.

- 5 Por lo tanto, al ingerir la tableta revestida, el fluido gastrointestinal puede entrar a la abertura(s) y hacer contacto con el núcleo o penetrarlo, para liberar el agente activo. El resultado es que el agente activo es liberado de una manera controlada fuera de la abertura(s) únicamente. La geometría preferida es tal que hay un agujero circular sobre la cara superior e inferior de la tableta
- 10 revestida. La abertura(s) en cuestión tiene un área de aproximadamente 10 a 60 por ciento del área de la cara de la tableta revestida. Se encuentra que la velocidad de liberación de fármaco está directamente relacionada con el diámetro de la abertura(s) y la solubilidad del núcleo de matriz y el agente activo, lo que permite la posibilidad de que una variedad de perfiles de
- 15 liberación de fármaco sean cero o primer orden de liberación.

Los revestimientos sustancialmente impermeables del documento US 5,004,614 no son adecuados para la liberación controlada de todos los agentes activos, especialmente bases débiles farmacéuticamente activas o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 20 Dichos agentes activos presentan una solubilidad dependiente del pH marcada, es decir, son más solubles a aproximadamente pH 2, asociada con regiones encontradas en el estómago, en comparación con su solubilidad en las condiciones generalmente neutras del intestino delgado, de

aproximadamente pH 7.

La solicitud de patente internacional, número de publicación WO 03/068195 describe una forma de dosis oral que comprende un núcleo desgastable que contiene una base débil farmacéuticamente activa o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como compuesto A, el núcleo tiene un revestimiento con una o más aberturas que conducen al núcleo, y el revestimiento es desgastable bajo condiciones de pH predeterminadas. Estos provee un significado benéfico para la administración de una base débil farmacéuticamente activa o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como compuesto A, en donde es deseable que la liberación del compuesto activo tenga lugar en más de un ambiente de pH, con base en el hallazgo de que también sea benéfico que el revestimiento sea desgastable o soluble de una manera dependiente del pH.

La solicitud de patente europea, número de publicación 0 306 228 A1 se refiere a ciertos derivados de tiazolidinodiona descritos como aquellos que tienen actividad antihiper glucémica e hipolipidémica. Una tiazolidinodiona particular descrita en EP 0 306 228 A1 es el compuesto A. La solicitud de patente internacional, número de publicación WO 94/05659 describe ciertas sales de compuesto A que incluyen la sal de maleato en el ejemplo 1 del mismo. El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden preparar usando métodos conocidos, por ejemplo aquellos descritos en EP 0 306 228 y WO 94/05659. Las descripciones de EP 0 306 228 y WO 94/05659

se incorporan aquí por referencia.

El compuesto A y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacéuticas útiles. En particular, el compuesto A o una sal o solvato del mismo está indicado para ser útil para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas; enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva ligera, psoriasis, asma, aterosclerosis, síndrome metabólico, tolerancia a la glucosa alterada y glucosa en ayunas alterada.

10 La solicitud de patente internacional, número de publicación WO 00/28990 describe varias composiciones farmacéuticas de liberación modificada que comprenden sensibilizadores a la insulina, incluyendo compuesto A y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 La solicitud de patente internacional, número de publicación WO 00/28990 describe un método de tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 y condiciones asociadas con diabetes mellitus, usando ciertas composiciones farmacéuticas, que incluyen composiciones de liberación modificada, que proveen una concentración en el plasma umbral de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La solicitud de patente internacional número PCT/EP2004/008843 (WO 05/013935) describe una forma de dosis oral que comprende una primera composición y una segunda composición, cada composición comprende una base débil farmacéuticamente aceptable,

especialmente compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma ("el fármaco") y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, en donde la primera y segunda composiciones están dispuestas para liberar fármaco a velocidades de liberación diferentes al administrarse de tal manera que la velocidad de liberación del fármaco a partir de la dosis oral es sustancialmente independiente del pH.

El compuesto A es una base débil farmacéuticamente aceptable.

Se ha encontrado que el compuesto A y sales o solvatos farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular la sal de maleato, presentan solubilidad dependiente del pH marcada, es decir, son más solubles en condiciones ácidas del estómago (aproximadamente pH 2) que en las condiciones casi neutras del intestino delgado (aproximadamente pH 7).

Un objeto de la presente invención es proveer una forma de dosis oral que comprende compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que provee un efecto benéfico aumentado al máximo, por ejemplo sobre el control glicémico, durante un periodo prolongado. Se considera que dicha forma de dosis es adecuada para administrarse una vez al día. Dicha forma de dosis también está indicada para administrarse en estados de ayunas y con alimentación, sustancialmente sin efecto alimenticio clínicamente importante.

La presente invención se basa en el hallazgo de que uno o más objetos de la invención se pueden lograr por medio de una forma de dosis oral de bicapa en la cual las capas están dispuestas para liberar fármaco a

diferentes velocidades de liberación al administrarse, y el hallazgo adicional de que esto se puede lograr mientras se evita el uso de un revestimiento de control de liberación.

Por consiguiente, la presente invención provee una forma de
5 dosis oral que comprende una primera capa de una primera composición y una segunda capa de una segunda composición, cada composición comprende 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
10 liberar fármaco a diferentes velocidades de liberación al administrarse.

Adecuadamente, la velocidad de liberación del fármaco de la forma de dosis es sustancialmente independiente del pH.

De manera adecuada, la velocidad de liberación del fármaco de la primera composición es sustancialmente mayor que la de la segunda
15 composición. Se contempla que la primera composición es una composición de liberación inmediata. También se contempla que la segunda composición es una composición de liberación modificada.

En un aspecto, la primera composición está dispuesta de tal manera que durante el uso libera sustancialmente todo el compuesto A o una
20 sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en el estómago.

En un aspecto adicional, la segunda composición está dispuesta de tal manera que durante el uso libera sustancialmente todo el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en el intestino



delgado.

De manera adecuada, la forma de dosis es una forma de tableta.

En un aspecto, la forma de dosis oral está dispuesta para liberar el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que el valor promedio de la concentración del nivel en el plasma máxima (" $C_{m\acute{a}x}$ ") del fármaco se mantiene sustancialmente independiente del alimento durante el uso, es decir, el valor de $C_{m\acute{a}x}$ observado es sustancialmente similar a los estados en ayunas y con alimento durante el uso.

En otro aspecto, la forma de dosis oral está dispuesta para liberar el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que el área promedio debajo de la curva de concentración en el plasma versus el tiempo sobre el intervalo de dosificación en estado constante (" AUC ") se mantiene sustancialmente independiente de alimento durante el uso, es decir, el AUC observado es sustancialmente similar tanto en el estado en ayunas como con alimento durante el uso.

Por lo tanto, en un aspecto preferido en operación la forma de dosis oral libera compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que tanto el valor de $C_{m\acute{a}x}$ como AUC observados durante la administración se mantienen sustancialmente independientes de alimento durante el uso, es decir, el valor de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC observados son sustancialmente similares en los estado en ayunas y con alimento durante el uso.

De manera adecuada, la primera composición se formula de tal manera que provea liberación inmediata del compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al contacto con medio acuoso. De manera adecuada, la segunda composición se formula de tal manera que modifique la liberación de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al contacto con medio acuoso.

Las composiciones se pueden formar en cualquier forma o conformación mutua siempre que el objetivo requerido de la invención se cumpla pero generalmente cada composición comprende una sola capa de fármaco.

De manera más adecuada, la forma de dosis se formula para liberar fármaco a sustancialmente el mismo grado tanto en el estómago como en los intestinos, es decir, la forma de dosis se formula para compensar la dependencia del pH del compuesto A.

El perfil de liberación deseado de la forma de dosis oral se logra sin los revestimientos entéricos o revestimientos dependientes del pH impermeables con aberturas usados en lo anteriormente reconocido en la técnica anterior.

Sin embargo, como una protección para la forma de dosis, para evitar contaminación antes de la dosificación, puede ser deseable proveer un revestimiento de sellado convencional a la forma de dosis.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se provee un procedimiento para preparar una forma de dosis oral, dicha forma

de dosis comprende una primera composición y una segunda composición, cada composición comprende el 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
5 composiciones están dispuestas para liberar fármaco a diferentes velocidades de liberación al administrarse, de tal manera que la velocidad de liberación del fármaco de la forma de dosis sea sustancialmente independiente del pH;

el procedimiento comprende los pasos de secuencialmente o simultáneamente:

- 10 (i) formular el fármaco en la primera composición; y
- (ii) formular el fármaco en la segunda composición;
- y los pasos de secuencialmente o simultáneamente:
- (i) formar la primera composición en una primera capa; y
- (i) formar la segunda composición en una segunda capa; y
- 15 (iii) combinar las capas en una forma de dosis de capas múltiples, especialmente una bicapa, por lo que la primera y segunda capas se formulan para liberar fármaco a diferentes velocidades de liberación cuando se administren, de tal manera que la velocidad de liberación del fármaco de la forma de dosis sea sustancialmente independiente del pH.

20 La primera y segunda composiciones se pueden preparar al comprimir ingredientes adecuados de una manera convencional para formar una masa compacta en capas múltiples, que comprende la forma de dosis, típicamente como una tableta. La forma de dosis se puede preparar usando

M

excipientes de tabletas y métodos de compresión de formulación convencionales. Por lo tanto, la forma de dosis típicamente comprende el agente o agentes activos junto con excipientes que imparten características de procesamiento y compresión satisfactorias tales como diluyentes, aglutinantes y lubricantes. Excipientes adicionales que pueden formar parte de la forma de dosis incluyen desintegradores, saborizantes, colorantes, agentes modificadores de liberación y/o agentes solubilizadores tales como agentes tensioactivos, modificadores de pH y vehículos formadores de complejo. Típicamente, el agente activo y excipientes se mezclan uniformemente antes de comprimirse en una tableta de capas múltiples, especialmente de bicapa. La forma de dosis se puede formar por métodos de granulación en húmedo, métodos de granulación en seco o por compresión directa. La forma de dosis puede producirse de acuerdo con cualquier forma pre-seleccionada deseada tal como bi-convexa, hemisférica, casi hemisférica, redonda, ovalada, generalmente elipsoidal, oblongada, generalmente cilíndrica o poliédrica, v.gr., una forma de prisma triangular. El término "casi hemisférica" significa que está construida de la manera descrita en el documento US 5,004,614. De manera adecuada, la forma de dosis se formula en una forma bi-convexa, v.gr., que tiene dos superficies opuestas en forma de domo.

Como se indicó anteriormente, la forma de dosis oral de la presente invención se considera que es adecuada para administrarse una vez al día y durante el uso está indicada para proveer un efecto terapéutico durante un periodo prolongado, tal como hasta 24 horas, por ejemplo hasta

12, 14, 16, 18, 20 y 24 horas, por dosis unitaria.

Como se usa aquí, el término “liberación modificada” significa una composición que ha sido diseñada para producir un perfil farmacocinético deseado mediante la elección de la formulación. La liberación modificada
5 también incluye composiciones de liberación modificada en combinación con composiciones de liberación no modificada. Por ejemplo, el término “liberación modificada” comprenderá liberación retardada, pulsada y sostenida ya sea sola o en cualquier combinación.

En un aspecto, la composición de liberación modificada provee
10 liberación retardada de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La liberación retardada convenientemente se obtiene mediante el uso de una formulación resistente gástrica tal como una formulación entérica.

En un aspecto adicional, la composición de liberación modificada
15 provee liberación sostenida de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, que provee liberación del agente activo durante un periodo de hasta 26 horas, hasta 24 horas, hasta 18 horas, o hasta 16 horas; adecuadamente en el intervalo de 4 a 24 horas; preferiblemente en el intervalo de 12 a 24 horas.

20 La liberación sostenida típicamente se provee mediante el uso de una matriz de liberación sostenida tal como matrices desintegrantes, no desintegrantes o desgastables.

La liberación sostenida adecuadamente se obtiene mediante el

uso de una formulación de tableta de matriz no desintegrante. Las formulaciones de tableta de matriz no desintegrante se proveen mediante la incorporación de metacrilatos, acetatos de celulosa, carbómeros y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa en la tableta. Ejemplos de materiales adecuados

5 incluyen Eudragit RSTM (poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de metacrilato de trimetilaminoetilo) 1:2:0.1), Eudragit RLTM (poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de metacrilato de trimetilaminoetilo) 1:2:0.1), Carbopol 971TM (carbómero), HPMCP-HP55STM (ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa).

10 La liberación sostenida se puede obtener mediante el uso de una formulación de tableta de matriz desintegrante, por ejemplo, incorporando metacrilatos, metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa en la tableta. Ejemplos de materiales adecuados incluyen Eudragit LTM (ácido poli(metacrílico, acrilato de etilo) 1:1) y Methocel K4MTM (hidroxipropilmetilcelulosa).

15 En un aspecto adicional, la composición de liberación modificada provee liberación pulsada de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, que provee hasta 4, por ejemplo 2, pulsos de agente activo por 24 horas.

Materiales adecuados para una composición de liberación

20 inmediata, tal como la primera composición, incluyen sacarosas, por ejemplo lactosa y maltosa. De manera más adecuada, la composición de liberación inmediata es predominantemente lactosa. En forma más adecuada, la composición de liberación inmediata consiste esencialmente de lactosa y

AA

estearato de magnesio.

Un intervalo de dosis adecuado para compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es de hasta 12 mg, por ejemplo, 1 a 12 mg. Por lo tanto, las formas de dosis adecuadas comprenden

5 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Formas de dosis particulares comprenden 2 a 4 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Formas de dosis particulares comprenden 4 a 8 mg de

10 compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Formas de dosis particulares comprenden 8 a 12 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

15 Una forma de dosis comprende 2 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Formas de dosis preferidas comprenden 4 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Formas de dosis preferidas comprenden 8 mg de compuesto A o

20 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La cantidad de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo presente en la primera composición y la segunda composición se puede variar de conformidad con el perfil de

disolución deseado.

Por ejemplo, en donde la forma de dosis oral comprende 8 mg del compuestos A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, la forma de dosis adecuadamente comprende una capa que
5 comprende 1 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende 7 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Alternativamente, la forma de dosis puede comprender una capa que comprende 4 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y
10 una capa que comprende 4 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. De manera más adecuada, la forma de dosis comprende una capa que comprende 2 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y una capa comprende 6 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del
15 mismo. Preferiblemente, la forma de dosis comprende una capa que comprende 3 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende 5 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En donde la forma de dosis oral comprende 2 mg de compuesto
20 A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, la forma de dosis adecuadamente comprende una capa que comprende 0.75 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende 1.25 mg de compuesto A o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo.

En donde la forma de dosis oral comprende 4 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, la forma de dosis adecuadamente comprende una capa que comprende 1.5 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende 2.5 mg de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Al ajustar las velocidades de liberación de la primera y segunda composiciones, y al ajustar las otras variables anteriormente mencionadas y el área de superficie de la forma de dosis, las velocidades de liberación en las diferentes condiciones ambientales se pueden armonizar para obtener velocidades de liberación comparables bajo diferentes ambientes corporales, y así lograr una dosificación más constante a un paciente.

Preferiblemente, las velocidades de disolución de las formas de dosis de esta invención están dispuestas de tal manera que la velocidad de liberación es sustancialmente similar en los diferentes ambientes de pH experimentados en la forma de dosis al administrarse. Las velocidades de disolución se pueden evaluar mediante pruebas *in vitro* en soluciones de los pH apropiados. Por ejemplo, cuando se compara la disolución en el estómago y el intestino, las pruebas se pueden llevar a cabo inicialmente a pH 1.5 con una transferencia a pH 6.8 después de 2 horas a 4 horas, como un tiempo supuesto para residencia en el estómago antes de vaciar hacia los intestinos de un paciente imaginario en condiciones en ayunas y con alimento

NA

respectivamente.

- Como se mencionó anteriormente, el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra en una forma de dosis oral de esta invención está indicado para ser útil para el
- 5 tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma; enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva ligera, psoriasis, asma, aterosclerosis, síndrome metabólico, tolerancia a la glucosa alterada y glucosa en ayunas alterada (de aquí en adelante referidos como los “trastornos de la invención”).
- 10 De manera adecuada, el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra en una forma de dosis oral de esta invención está indicado para ser útil en el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas. Adecuadamente, el compuesto A o una sal o solvato
- 15 farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra en una forma de dosis oral de esta invención está indicado para ser útil en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad de Alzheimer. Adecuadamente, el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se administra en una forma de dosis oral de esta invención está indicado para ser
- 20 útil para el tratamiento y/o profilaxis de alteración cognitiva ligera. Adecuadamente, el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra en una forma de dosis oral de esta invención está indicado para ser útil en el tratamiento y/o profilaxis de

psoriasis. De manera adecuada, el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo está indicado para ser útil en el tratamiento y/o profilaxis de asma. Adecuadamente, el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra en una forma de dosis oral de esta invención está indicado para ser útil en el tratamiento y/o profilaxis de aterosclerosis. Adecuadamente, el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra en una forma de dosis oral de esta invención está indicado para ser útil en el tratamiento y/o profilaxis de síndrome metabólico. Adecuadamente, el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, está indicado para ser útil en el tratamiento y/o profilaxis de tolerancia a la glucosa alterada. Adecuadamente, el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra en una forma de dosis oral de esta invención está indicado para ser útil en el tratamiento y/o profilaxis de glucosa en ayunas alterada.

En una modalidad preferida, la presente invención provee un método para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos de la invención, dicho método comprende administrar una forma de dosis oral de esta invención que comprende compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero humano o no humano que necesita el mismo.

En una modalidad preferida adicional, la presente invención provee una forma de dosis oral de la invención que comprende compuesto A o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse en el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos de la invención.

Como se usa aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" abarca compuestos, composiciones e ingredientes para uso humano y veterinario. Por ejemplo, el término "sal farmacéuticamente aceptable" abarca una sal veterinariamente aceptable. En particular, las formas de sal farmacéuticamente aceptables adecuadas del compuesto A incluyen aquellas descritas en la patente europea 0 306 228 y solicitud de patente internacional, número de publicación WO 94/05659. Una forma particularmente preferida del compuesto A es la sal de maleato.

Solvatos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen hidratos.

Como se usa aquí, el término " $C_{\text{máx}}$ " significará la concentración promedio del nivel en el plasma máxima.

Como se usa aquí, el término "AUC" significará el área promedio debajo de la curva de concentración en el plasma versus tiempo sobre el intervalo de dosificación en estado constante.

No se indican efectos toxicológicos adversos en los tratamientos antes mencionados.

Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitarse a patentes y solicitudes de patente, citadas en esta especificación, se incorporan aquí por referencia como si cada publicación individual fuera específicamente e individualmente indicada para incorporarse por referencia como si se



expusiera en forma completa.

En los siguientes ejemplos, las formas de dosis se formaron por medios convencionales al mezclar juntos los ingredientes activos con excipientes y comprimiendo para formar una forma de dosis múltiple. Estos ejemplos pretenden ser a manera de ilustración y no de limitación de la presente invención.

La figura 1 es una gráfica de disolución contra tiempo para una forma de dosis oral de conformidad con el ejemplo 1 siguiente.

10

EJEMPLO 1

Una tableta de bicapa se formuló combinando la capa (A) siguiente para proveer liberación no modificada (es decir, inmediata) de compuesto (A) y la capa (B) siguiente para proveer liberación sostenida del compuesto (A).

20

Capa A	mg/tableta
Compuesto (A) como maleato	3 mg (pfb*)
Glicolato de almidón de sodio	1.500
Hipromelosa	1.500
Celulosa microcristalina	6.000
Oxido de hierro amarillo	0.015
Estearato de magnesio	0.250
Lactosa monohidratada a	50
Capa B	Mg/tableta
Compuesto (A) como maleato	5 mg (pfb*)
Glicolato de almidón de sodio	2.500
Hipromelosa	2.500
Celulosa microcristalina	10.000
Copolímero de ácido metacrílico, tipo C	50.000

15

Polietilenglicol	20.000
Estearato de magnesio	1.000
Lactosa monohidratada a	150

Además, las capas de liberación inmediata, tales como las que
 5 se describen en el ejemplo 1, se pueden combinar con las capas de liberación
 modificada descrita más adelante:

EJEMPLO 2

10 Liberación sostenida mediante el uso de una capa de matriz.

Una capa de matriz se forma a partir de la siguiente mezcla:

	mg/tableta
Compuesto (A)	5 (pfb*)
15 Eudragit L100-55	150
Lactosa monohidratada	50
Eudragit RS en polvo	a 500

EJEMPLO 3

20

Liberación sostenida mediante el uso de una capa de matriz
 Eudragit mixta. Una capa de matriz se forma a partir de la siguiente mezcla:



	mg/tableta
Compuesto (A)	5 (pfb*)
Eudragit L100-55	74
Eudragit RS en polvo	18.5
5 Dióxido de silicio coloidal	0.6
Estearato de magnesio	1.5
Lactosa monohidratada	a 150

EJEMPLO 4

10

Liberación sostenida mediante el uso de una capa de matriz

Carbopol mixta. Una capa de matriz se forma a partir de la siguiente mezcla:

	mg/tableta
15 Compuesto (A)	5 (pfb*)
Fosfato de calcio dibásico anhidro	35.7
Carbopol 971P	22.5
Carbopol 974P	7.5
Talco	0.75
20 Lactosa monohidratada	a 150

*pfb = base libre pura



NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Una dosis oral, caracterizada porque comprende una primera
capa de una primera composición y una segunda capa de una segunda
composición, cada composición comprende 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
10 composiciones están dispuestas para liberar fármaco a diferentes velocidades
de liberación al administrarse.

2.- La forma de dosis oral de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada además porque la velocidad de liberación del fármaco a partir
de la primera composición es sustancialmente mayor que la de la segunda
15 composición.

3.- La forma de dosis oral de conformidad con la reivindicación 1
o la reivindicación 2, caracterizada además porque la primera composición es
una composición de liberación inmediata.

4.- La forma de dosis oral de conformidad con cualquiera de las
20 reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque la segunda
composición es una composición de liberación modificada.

5.- La forma de dosis oral de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada además porque la primera composición está dispuesta de tal

manera que durante el uso libera sustancialmente todo el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en el estómago.

6.- La forma de dosis oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la segunda composición está dispuesta de tal manera que durante el uso libera sustancialmente todo el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en el intestino delgado.

7.- La forma de dosis oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la forma de dosis oral está dispuesta para liberar el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que el valor promedio de la concentración del nivel en el plasma máxima (" $C_{m\acute{a}x}$ ") del fármaco se mantiene sustancialmente independiente del alimento durante el uso.

8.- La forma de dosis oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la forma de dosis oral está dispuesta para liberar el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que el área promedio debajo de la curva de concentración en el plasma versus el tiempo sobre el intervalo de dosificación en estado constante (" AUC ") se mantiene sustancialmente independiente de alimento durante el uso.

9.- La forma de dosis oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la forma de dosis está dispuesta para liberar el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que tanto el valor de $C_{m\acute{a}x}$ como AUC observado durante la



administración se mantienen sustancialmente independientes de alimento durante el uso.

10.- La forma de dosis oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada además porque la primera composición se formula de tal manera que provea liberación inmediata del compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al contacto con medio acuoso.

11.- La forma de dosis oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada además porque la segunda composición se formula de tal manera que provea liberación modificada de compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al contacto con medio acuoso.

12.- La forma de dosis oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque la forma de dosis es una forma de tableta.

13.- La forma de dosis oral de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada además porque la forma de tableta es una forma de tableta de bicapa que comprende una primera capa de una composición de liberación inmediata que contiene 3 mg (pfb) de compuesto (A) y una segunda capa de una composición de liberación modificada que contiene 5 mg (pfb) de compuesto (A).

14.- Un procedimiento para preparar una forma de dosis oral, dicha forma de dosis comprende una primera composición y una segunda

composición, cada composición comprende 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, de tal manera que la velocidad de liberación del fármaco de la forma de dosis sea sustancialmente independiente del pH; el procedimiento caracterizado porque comprende los pasos de secuencialmente o simultáneamente: (i) formular el fármaco en la primera composición; y (ii) formular el fármaco en la segunda composición; y los pasos de secuencialmente o simultáneamente: (i) formar la primera composición en una primera capa; y (ii) formar la segunda composición en una segunda capa; y (iii) combinar las capas en una forma de dosis de capas múltiples, especialmente una bicapa, por lo que la primera y segunda capas se formulan para liberar fármaco a diferentes velocidades de liberación cuando se administren, de tal manera que la velocidad de liberación del fármaco de la forma de dosis sea sustancialmente independiente del pH.

15.- Un método para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos de la invención en un mamífero humano o no humano, el método caracterizado porque comprende administrar una forma de dosis oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende el compuesto A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero humano o mamífero no humano en necesidad del mismo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Una forma de dosis oral tal como una tableta, que comprende una primera capa de una primera composición y una segunda capa de una
5 segunda composición, cada composición comprende 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona 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
10 de liberación al administrarse; un procedimiento para preparar dicha forma de dosis; y el uso de dicha forma de dosis en medicina.

15

20 JJ

P07/1303F

LEYENDAS DE FIGURA

Figura 1

Bilayer tablet dissolution profile in acid and pH 6.8 buffer – Perfil de disolución de tableta de bicapa en ácido y regulador de pH con un pH de 6.8

5 % Released - % Liberado

Time (hours) – Tiempo (horas)

Acid phase –fase ácida

pH 6.8 phase – fase de pH de 6.8

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference LLK/PB61269	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/000997	International filing date (day/month/year) 03/02/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/02/2005
Applicant SB PHARMCO PUERTO RICO INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

ORAL DOSAGE FORM COMPRISING ROSIGLITAZONE

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

- ☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/000997

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/427 A61K9/20 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)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, SCISEARCH, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/28989 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.; LEWIS, KAREN; LILLIOTT, NICOLA, JAYNE; MACKE) 25 May 2000 (2000-05-25) examples	1-15
X	US 5 407 687 A (COFFIN ET AL) 18 April 1995 (1995-04-18) examples	1-15
P,X	WO 2005/013935 A (SB PHARMCO PUERTO RICO INC; HOKE, JOHN, FRANCIS; MARTINI, LUIGI; RE, V) 17 February 2005 (2005-02-17) cited in the application the whole document	1-15
P,X	WO 2005/065654 A (ALPHARMA, INC; BOEHM, GARTH; DUNDON, JOSEPHINE) 21 July 2005 (2005-07-21) claims 35-49	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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

12 May 2006

Date of mailing of the international search report

07/06/2006

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

Zimmer, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/000997

67

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 15 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As 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/EP2006/000997

62

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0028989	A	25-05-2000	AU 768994 B2	15-01-2004
			AU 3033800 A	05-06-2000
			BG 105568 A	31-01-2002
			BR 9915285 A	07-08-2001
			CA 2351058 A1	25-05-2000
			CN 1348369 A	08-05-2002
			CZ 20011629 A3	12-12-2001
			EP 1131070 A1	12-09-2001
			HR 20010343 A1	30-06-2002
			HU 0104303 A2	28-03-2002
			ID 28783 A	05-07-2001
			JP 2002529504 T	10-09-2002
			NO 20012303 A	04-07-2001
			NZ 511614 A	19-12-2003
			OA 11677 A	12-01-2005
			PL 347634 A1	22-04-2002
			SK 6442001 A3	03-12-2001
			TR 200101333 T2	22-10-2001
US 5407687	A	18-04-1995	AU 1920595 A	04-09-1995
			WO 9522320 A1	24-08-1995
			ZA 9501374 A	10-01-1996
WO 2005013935	A	17-02-2005	AU 2004262926 A1	17-02-2005
			CA 2534546 A1	17-02-2005
WO 2005065654	A	21-07-2005	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

63

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2006/000997

International filing date (day/month/year)
03.02.2006

Priority date (day/month/year)
07.02.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/427 A61K9/20 A61P3/10

Applicant
SB PHARMCO PUERTO RICO INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Zimmer, B

Telephone No. +49 89 2399-8600



64

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/000997

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/000997

65

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 15 with regard to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 15 with regard to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

66

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/000997

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 15 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-00/ 28989

D2: US-A-5 407 687

2. Novelty

Prior art document D1 discloses a bilayer tablet comprising one layer comprising glibenclamide in immediate release form and one layer of rosiglitazone in sustained release form (p. 13, ex. 3). It differs from the subject-matter of the present application in that rosiglitazone is not included in the immediate release layer.

Bilayer tablets with an immediate release formulation of ranitidine and a sustained release formulation of ranitidine are known from D2 (examples), which differ from the subject-matter of the present application in the active agent.

As a result, the subject-matter of claims 1-15 seems to be novel in view of the cited prior art (Art. 33(2) PCT).

3. Inventive Step

- 3.1 Although the subject-matter of the present application seems to be novel in view of the cited prior art it does not involve an inventive step for the following reasons:

D1, which is regarded as closest prior art, only differs from the subject-matter of the present application in that rosiglitazone is not explicitly disclosed as an active agent in the immediate release layer.

The technical problem of the present application, thus, is the provision of an alternative oral dosage form for rosiglitazone with a maximised beneficial effect for an extended period.

The solution of the problem with an oral dosage form comprising a multilayer tablet comprising a first layer of rosiglitazone in immediate release form and a second layer of rosiglitazone in sustained release form is obvious in view of D2, in particular as D2 also solves the problem of providing modulate release pharmaceutical compositions of weak bases.

As a result, the subject-matter of independent claims 1, 14 and 15 of the present application does not involve an inventive step.

- 3.2 Dependent claims 2-13 do not appear to contain any additional features which involve an inventive step when combined with the subject-matter of any claim to which they refer. Dependent claims are only allowable when related to a patentable independent claim (Rule 6.4 PCT).

- 3.3 As a result, the subject-matter of claims 1-15 of the present application does not involve an inventive step (Art. 33(3) PCT).

4. For the assessment of the present claim 15 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/000997

a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited (D3 and D4)

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2005/013935	17.02.2005	06.08.2004	07.08.2003
WO 2005/ 065654	21.07.2005	23.12.2004	31.12.2003

Although D3 and D4 do not constitute prior art within the meaning of Rule 64.1(b) PCT they are found to disclose all the technical features of independent claim 1 of the present application.

Therefore, in some countries in the regional phase these documents might be novelty destroying for the subject-matter of the present application.

Re Item VII

Certain defects in the international application

As the expression "hereby incorporated by reference" is not deleted in the description (p. 3) the requirements of Rules 5 and 9.1 PCT are not met.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. The term "Compound A" in independent claims 1, 14 and 15 is unclear and should be replaced by the chemical name of the compound (Art. 6 PCT).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/000997

2. The expression "Disorders of the Invention" in claim 15 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear, Art. 6 PCT. This expression should be substituted by the definition given on p. 11, l. 11-15 of the present application.



No. 07-079233- -00000-0000

Fecha: 2007-08-02 16:29:15 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M Neiva
Firma Responsable

Fecha _____

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