

OPV **Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD



Nov
26/

PATENTE DE INVENCION

[1/2]

07-96487

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Formulaciones farmacéuticas novedosas
que contiene Biquanida y un derivado de
tiuzalidinodiona

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/00; A61P 3/10

71. SOLICITANTE

Watson Pharmaceuticals Inc.
Takeda Pharmaceutical company limited.

DOMICILIO

1. CA, USA. 2. japon.

542. 30/05/03

74. APODERADO

Dilia Rodriguez D' Aleman

22. BOGOTÁ, D. C.,

Sept. 18/07.

2.1 ormos

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capitulo I. ☐ Capitulo II. 30 (10)

2)
SOLICITANTE
(71)

Nombre: 1. WATSON
PHARMACEUTICALS, INC.
2. TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY, LIMITED
Dirección: 1. 311 Bonnie Circle
Corona, CA 92880, Estados Unidos
2. 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-
ku Osaka-shi, Osaka, 541-0045
Japón
Nacionalidad o domicilio: 1. Corona,
CA. Estados Unidos; 2. Osaka,
Japón
Lugar de constitución: 1. CA,
Estados Unidos; 2. Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO Cual _____

Teléfono: Fax:
E. Mail:

3)
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN
Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6
Bogotá D.C.
Teléfono: 6181088 Fax: 6350824
E. Mail: info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4)
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. OKOCHI, Kazuhiro; 2. Nangia, Avinash; 3. Lodín,
Unchalee; 4. Cardinal, Jack, R.
Dirección: 1. Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85,
Jusohonmachi 2-Chome, Yodogawa-Ku, Osaka-Shi, Osaka,
Japón; 2. 701 George Washington Hwy., Lincoln, RI 02865 USA;
3. 19943 Northeast 19th Place North Miami Beach, FL 33179; 4.
8604 Northwest 77th Street, Tamarac, FL. 33321, USA
Nacionalidad o Domicilio: 1. Japones, 2, 3, 4 Estadounidense

5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US20067009082 Fecha: Marzo 13, 2006

Publicación Internacional No. WO2006/107528 A1 Fecha: Oct. 12, 2006

6) Título (54) FORMULACIÓN FARMACÉUTICA NOVEDOSA QUE CONTIENE
BIGUANIDA Y UN DERIVADO DE TIAZALIDINODIONA

7) Clasificación Internacional: A61K 9/00 261P 3/10

8) PRIORIDAD

33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de
Solicitud

SI ☒ NO ☐

Estados Unidos

Marzo 30, 2005

11/093,742

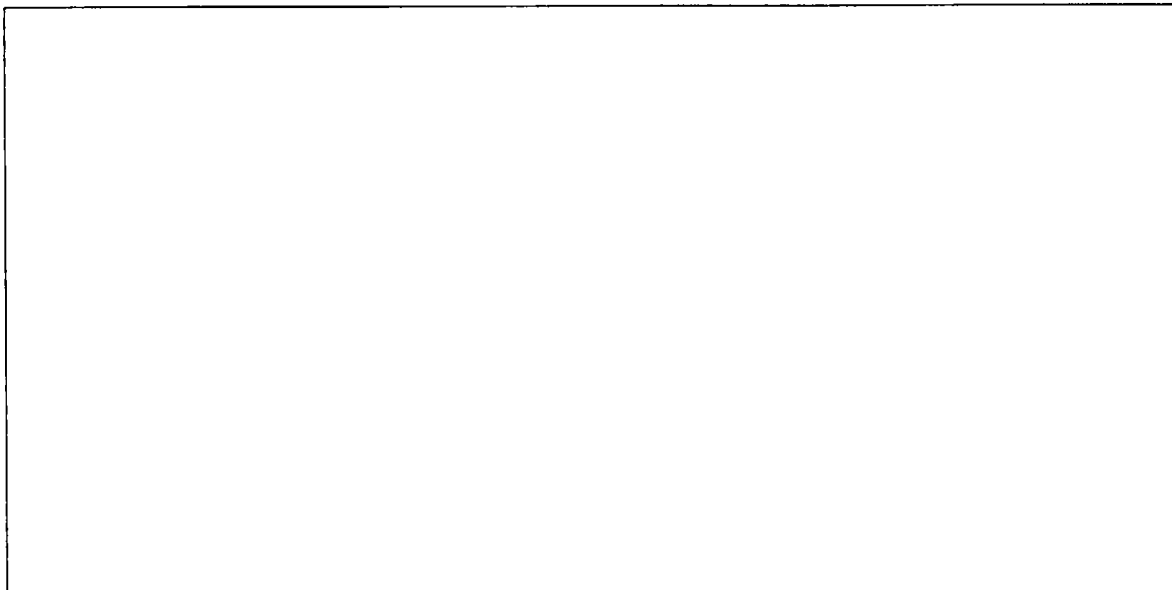
9) Comprobante de pago N°. 07-74,448 de Sept. 13, 2007

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☒ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar 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 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros:
 1. Reporte internacional de búsqueda
 2. Documentos informe de búsqueda
 3. Formulario modificación solicitante
 4. IB/304, IB/306

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 de Bogota TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-096487- -00000-0000

Fecha: 2007-09-18 16:37:06

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 175

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 74,448

FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67351718	13/09/2007	10,960,000.00

***** 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 :

Handwritten mark: P=927

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 October 2006 (12.10.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/107528 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01)

(74) Agent: ENDRES, Martin; HEDMAN & COSTIGAN,
P.C., 1185 Avenue Of The Americas, New York, New York
10036 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2006/009082

(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, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 13 March 2006 (13.03.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/093,742 30 March 2005 (30.03.2005) US

(71) Applicants: ANDRX LABS, LLC [US/US]; 4955
Orange Dr., Davie, Florida 33314 (US). TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED [JP/JP];
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka,
541-0045 (JP).

(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: OKOCHI, Kazuhiro; c/o Takeda Pharmaceu-
tical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-Chome,
Yodogawa-Ku, Osaka-Shi, Osaka - (JP). Nangia, Avinash;
701 George Washington Hwy., Lincoln, RI 02865 (US).
©Lodin, Unchalee 19943 Northeast 19th Place North Mi-
ami Beach, FL 33179; 19943 Northeast 19th Place, North
Miami Beach, FL 33179 (US). Cardinal, Jack, R.; 8604
Northwest 77th Street, Tamarac, FL 33321 (US).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING A BIGUANIDE AND A THIAZOLIDINEDIONE
DERIVATIVE

(57) Abstract: A pharmaceutical dosage form comprising a controlled release component comprising an antihyperglycemic drug
in combination with a second component comprising a thiazolidinedione derivative is herein disclosed and described.

Y

Novel Pharmaceutical Formulation Containing a Biguanide and a
Thiazolidinedione Derivative.

This is a continuation-in-part application of United States Patent Application
5 Serial No. 10/777,542 filed on February 12, 2004 which is a continuation-in-part
application of United States Patent Application Serial No. 10/664,804 filed on
September 19, 2003 and which claims the benefit of United States provisional patent
applications Serial Nos. 60/412,180 and 60/412,181 filed on September 20, 2002.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 The present invention relates to a pharmaceutical dosage form comprising an
antihyperglycemic drug, in combination with a thiazolidinedione derivative. More
specifically, the present invention relates to an oral dosage form comprising a
biguanide e.g. metformin or buformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof
e.g., metformin hydrochloride or the metformin salts described in U.S. Pat. Nos.
15 3,957,853 and 4,080,472 which are incorporated herein by reference in combination
with a thiazolidinedione derivative as described in U.S. Pat. No. 4,687,777 also
incorporated herein by reference.

Many techniques have been used to provide controlled and extended-release
pharmaceutical dosage forms in order to maintain therapeutic serum levels of
20 medicaments and to minimize the effects of missed doses of drugs caused by a lack of
patient compliance.

For example, extended release tablets have been described which have an
osmotically active drug core surrounded by a semipermeable membrane. These tablets
function by allowing the aqueous component of a fluid such as gastric or intestinal
25 fluid to permeate the coating membrane and dissolve the active ingredient so the
resultant drug solution can be released through a passageway in the coating
membrane. Alternatively, if the active ingredient is insoluble in the permeating fluid,
it can be pushed through the passageway by an expanding agent such as a hydrogel.
Some representative examples of these osmotic tablet systems can be found in U.S.
30 Pat. Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,034,758; 4,077,407 and 4,783,337. U.S. Pat. No.
3,952,741 teaches an osmotic device wherein the active agent is released from a core
surrounded by a semipermeable membrane only after sufficient pressure has

developed within the membrane to burst or rupture the membrane at a weak portion of the membrane.

The basic osmotic device described in the above cited patents have been refined over time in an effort to provide greater control of the release of the active ingredient. For example, U.S. Pat. Nos. 4,777,049 and 4,851,229 describe osmotic dosage forms comprising a semipermeable wall surrounding a core. The core contains an active ingredient and a modulating agent wherein the modulating agent causes the active ingredient to be released through a passageway in the semipermeable membrane in a pulsed manner. Further refinements have included modifications to the semipermeable membrane surrounding the active core such as varying the proportions of the components that form the membrane, e.g. U.S. Pat. Nos. 5,178,867, 4,587,117 and 4,522,625 or increasing the number of coatings surrounding the active core, e.g. U.S. Pat. Nos. 5,650,170 and 4,892,739.

Certain controlled or sustained release formulations that employ antihyperglycemic drugs such as metformin hydrochloride have been limited to the use of an expanding or gelling agent to control the release of the drug from the dosage form. This limited research is exemplified by the teachings of WO 96/08243 and by the GLUCOPHAGETM XR product insert which is a controlled release metformin HCl product commercially available from Bristol-Myers Squibb Co.

Thiazolidinedione derivatives have been described in U.S. Pat. No. 4,687,777. The therapeutic value of these compounds in combination therapy has further been described in U.S. Pat. Nos. 5,859,037; 5,952,356; 5,965,584; 6,150,384 and 6,172,090. However, none of these patents describe a dosage form having the advantages of the subject invention.

Pharmaceutical dosage forms containing combinations of antihyperglycemic drugs and thiazolidinedione derivatives have been proposed in the art. For example, EPO 0 749 751 (which is incorporated herein by reference) teaches pharmaceutical compositions comprising an insulin sensitivity enhancer, which could be a thiazolidinedione compound, in combination with other antidiabetics. More specifically, EPO 0 749 751 teaches that the preferred insulin sensitivity enhancer is pioglitazone, which can be combined with other antidiabetics such as metformin, phenformin or buformin, and further that these drugs can be associated (mixed and/or coated) with conventional excipients to provide taste masking or sustained release behavior. Another example of a combination of antihyperglycemic drugs and



thiazolidinedione derivatives is U.S. Pat. No. 6,011,049, (which is incorporated herein by reference). This patent teaches a single pharmaceutical composition that contains pioglitazone or trolitazone and metformin in slow release forms such as osmotic pumps or skin patches. Other combinations of antihyperglycemic drugs and
5 thiazolidinedione derivatives can be found in U.S. Pat. Nos. 6,524,621; 6,475,521; 6,451,342 and 6,153,632 and PCT patent applications WO 01/3594 and WO 01/3594, which are incorporated herein by reference.

Also known in the art are WO 99/47125 and United States Patent No. 6,099,862 that disclose a metformin osmotic tablet coated with an immediate release
10 coating containing an antihyperglycemic or a hypoglycemic drug.

Although the prior art teaches pharmaceutical dosage formulations that contain both an antihyperglycemic compound and thiazolidinedione derivatives, the present invention provides numerous benefits over the prior art teachings as will be described below.

15 It is an object of the present invention to provide a dosage form comprising a first active drug, which is formulated to provide a controlled or sustained release delivery. Preferably, the first active drug is an antihyperglycemic compound. The present invention further provides for a second active drug which preferably is a thiazolidinedione derivative. The novel dosage form described herein provides for
20 delivery of first and second active drugs such that the bioavailability of either drug is not decreased by the presence of food.

It is a further object of the present invention to provide a dosage form, as described above, comprising delivery of a first active drug as a controlled or sustained release formulation for an antihyperglycemic compound, wherein said controlled or
25 sustained release mechanism is not regulated by an expanding polymer, in combination with delivery of a second active drug by immediate release comprising a thiazolidinedione derivative.

It is also a further object of the present invention to provide a dosage form as described above, comprising delivery of a first active drug as a controlled or sustained
30 release formulation for an antihyperglycemic compound in combination with delivery of a second active drug by immediate release comprising a thiazolidinedione derivative that can provide continuous and non-pulsating therapeutic levels of said antihyperglycemic drug to an animal or human in need of such treatment over a eight hour to twenty-four hour period.

It is an additional object of the present invention to provide a dosage form comprising delivery of a first active drug as a controlled or sustained release formulation for an antihyperglycemic compound in combination with delivery of a second active drug by immediate release comprising a thiazolidinedione derivative that obtains peak plasma levels of the antihyperglycemic compound approximately 6-12 hours after administration following a meal and peak plasma levels of thiazolidinedione derivative approximately 1-4 hours after dosing.

It is also an object of the present invention to provide a dosage form comprising a first active drug as a controlled or sustained release pharmaceutical core tablet having only a homogeneous osmotic core wherein the osmotic core component may be made using ordinary tablet compression techniques.

It is an additional object of the present invention to provide a dosage form comprising delivery of a first active drug as a controlled or sustained release formulation for an antihyperglycemic compound in combination with delivery of a second active drug by immediate release comprising a thiazolidinedione derivative that obtains peak plasma levels of the antihyperglycemic compound approximately 6-12 hours after administration and peak plasma levels of thiazolidinedione derivative approximately 1-4 hours after dosing when the product is dosed following a meal.

It is a further object of the present invention to provide a dosage form comprising an antihyperglycemic drug as a controlled or sustained release component and a thiazolidinedione derivative as an immediate release component, wherein not less than 80% of the total amount of the thiazolidinedione derivative is released from the dosage form within 30 minutes or less.

It is a further additional object of the present invention to provide a shelf stable dosage form comprising an antihyperglycemic drug as a controlled or sustained release component and a thiazolidinedione derivative as an immediate release component, wherein the total amount of thiazolidinedione related compounds or impurities are not more than 0.6% after two years of storage and no individual related compound or impurity is more than 0.2 %.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to a pharmaceutical dosage form comprising a first active drug, preferably an antihyperglycemic drug, in combination with a second active drug, preferably a thiazolidinedione derivative. More specifically, the present

6

invention relates to an oral dosage form comprising a first active drug comprising a biguanide such as metformin or buformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof e.g., metformin hydrochloride or the metformin salts, in combination with a second active drug comprising a thiazolidinedione derivative.

5 The foregoing objectives are met by a dosage form comprising a first and second active drug, wherein the first active drug is formulated as a controlled release core, preferably an osmotic tablet, with or without a gelling or expanding polymer. The second active ingredient may be part of the controlled release core or it may preferably be combined with the controlled release core in a manner that provides for
10 immediate release of the second active ingredient. For example, the second active ingredient can be incorporated into a membrane that is applied to the core or the second active ingredient may be applied to a coated or uncoated controlled release core.

 In one embodiment the second active drug, which may be the
15 thiazolidinedione derivative, is provided as an immediate release formulation in the dosage form whereas the antihyperglycemic component is provided as a controlled release formulation in the dosage form. This immediate release portion of the formulation should provide peak plasma levels (T_{max}) of 1-12 hours preferably, 1-4 hours of the thiazolidinedione derivative, while the controlled release portion of the
20 formulation may provide peak plasma levels (T_{max}) of 6-12 hours of the antihyperglycemic component when dosed following a meal.

 Preferably, the dosage form according to the subject invention may be administered once a day, preferably with or after a meal, and most preferably with or after the evening meal. The subject dosage form can provide therapeutic levels of the
25 drug throughout the day with peak plasma levels (T_{max}) of the antihyperglycemic drug being obtained between 6-12 hours after administration with a meal.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

 The subject invention concerns a pharmaceutical formulation or dosage form
30 comprising a first active drug comprising an antihyperglycemic drug in combination with a second active drug comprising a thiazolidinedione derivative. Preferably, the antihyperglycemic drug is a biguanide e.g. metformin or buformin or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The antihyperglycemic drug is delivered in a controlled release manner from a tablet core, preferably an osmotic tablet core with

or without a gelling or swelling polymer. The tablet core should include the antihyperglycemic drug and at least one pharmaceutically acceptable excipient. In one embodiment of the present invention the tablet core includes the antihyperglycemic drug, a binding agent and an absorption enhancer, and the tablet
5 core is preferably coated with a polymeric coating to form a membrane around the tablet and drilled to create one passageway on each side of the membrane. The second active drug comprises a thiazolidinedione derivative, and is preferably applied to the membrane of the tablet core and provides for either immediate or controlled release of said thiazolidinedione derivative.

10 The term, antihyperglycemic drugs as used in this specification, refers to drugs that are useful in controlling or managing noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Antihyperglycemic drugs include the biguanides such as metformin, phenformin or buformin or the like, and pharmaceutically acceptable salts, isomers or derivatives thereof.

15 The term thiazolidinedione derivative as used in this specification refers to drugs that are useful for controlling or managing NIDDM. These include, but are not limited to, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, ciglitazone or the like, and pharmaceutically acceptable salts, isomers or derivatives thereof.

The term binding agent refers to any conventionally known pharmaceutically
20 acceptable binder such as polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, ethylcellulose, polymethacrylate, polyvinylalcohol and the like. Mixtures of the aforementioned binding agents may also be used. The preferred binding agents are water soluble materials such as polyvinyl pyrrolidone having a weight average molecular weight of
25 25,000 to 3,000,000. The binding agent may comprise approximately about 0 to about 40% of the total weight of the core and preferably about 3% to about 15% of the total weight of the core. In one embodiment, the use of a binding agent in the core is optional.

In a preferred embodiment, the core may optionally comprise an absorption
30 enhancer. The absorption enhancer can be any type of absorption enhancer commonly known in the art such as a fatty acid, a surfactant (anionic, cationic, amphoteric), a chelating agent, a bile salt or mixtures thereof. Examples of some preferred absorption enhancers are lecithin, fatty acids such as capric acid, oleic acid and their monoglycerides, surfactants such as sodium lauryl sulfate, sodium taurocholate and



polysorbate 80, chelating agents such as citric acid, phytic acid, ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) and ethylene glycol-bis(β -aminoethyl ether)-N,N,N,N-tetraacetic acid (EGTA). The core may comprise approximately 0 to about 20% of the absorption enhancer based on the total weight of the core and most preferably about 2% to about 10% of the total weight of the core.

In one embodiment of the present invention, which does not employ a gelling or swelling polymer, the core of the present invention is preferably formed by granulating an antihyperglycemic drug with a binding agent and compressing the granules with the addition of a lubricant and absorption enhancer into a tablet. The core may also be formed by dry granulating the core ingredients by passing them through a roller compactor and compressing the granules with the addition of a lubricant into tablets. Direct compression may also be employed for tableting. Other commonly known granulation procedures are known in the art. Additionally, other excipients such as lubricants, pigments or dyes may also be employed in the formulation of the subject invention.

The term gelling or swelling polymer refers to polymers that gel, swell or expand in the presence of water or biological fluids. Representative examples of gelling or swelling polymers are high molecular weight hydroxypropyl methylcellulose (such as METHOCEL® K100M, which is commercially available from Dow Chemical) and high molecular weight polyethylene oxides (such as POLYOX WSR 301, WSR 303 or WSR COAGULANT). Other gelling or swelling polymers are described in United States Patent No. 4,522,625 (which is incorporated herein by reference).

The core formed as described herein, can be coated with a membrane or sustained release coating. Materials that are useful in forming the membrane or sustained release coating are ethylcellulose, cellulose esters, cellulose diesters, cellulose triesters, cellulose ethers, cellulose ester-ether, cellulose acylate, cellulose diacylate, cellulose triacylate, cellulose acetate, cellulose diacetate, cellulose triacetate, cellulose acetate propionate and cellulose acetate butyrate. Other suitable polymers are described in U.S. Pat. Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,008,719; 4,036,228 and 4,612,008 (which are incorporated herein by reference). The most preferred membrane or sustained release coating material is cellulose acetate comprising an acetyl content of 39.3 to 40.3%, and is commercially available from Eastman Fine Chemicals.

In an alternative embodiment, the membrane or sustained release coating can include one of the above-described polymers and a flux-enhancing agent. The flux enhancing agent can increase the volume of fluid imbibed into the core to enable the dosage form to dispense substantially all of the antihyperglycemic drug through the passageway and/or the porous membrane. The flux-enhancing agent can be a water-soluble material or an enteric material. Examples of the preferred materials that are useful as flux enhancers are sodium chloride, potassium chloride, sucrose, sorbitol, mannitol, polyethylene glycols (PEG), propylene glycol, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methycellulose, hydroxypropyl methycellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, polyvinyl alcohols, methacrylic acid copolymers, poloxamers (such as LUTROL F68, LUTROL F127, LUTROL F108 which are commercially available from BASF) and mixtures thereof. A preferred flux-enhancer is PEG 400.

The flux enhancer may also be a drug that is water soluble such as metformin or its pharmaceutically acceptable salts, or the flux enhancer may be a drug that is soluble under intestinal conditions. If the flux enhancer is a drug, the present dosage form has the added advantage of providing an immediate release of the drug that has been selected as the flux enhancer.

The flux enhancing agent comprises approximately 0 to about 40% of the total weight of the coating, most preferably about 2% to about 20% of the total weight of the coating. The flux enhancing agent dissolves or leaches from the membrane or sustained release coating to form channels in the membrane or sustained release coating which enables fluid to enter the core and dissolve the active ingredient.

The membrane or sustained release coating may also be formed using a commonly known excipient such as a plasticizer. Some commonly known plasticizers include adipate, azelate, enzoate, citrate, stearate, isoebucate, sebacate, triethyl citrate, tri-n-butyl citrate, acetyl tri-n-butyl citrate, citric acid esters, and those described in the Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 10 (1969), published by John Wiley & Sons. The preferred plasticizers are triacetin, polyethylene glycols (PEG) (i.e PEG 400, PEG 8000), acetylated monoglyceride, grape seed oil, olive oil, sesame oil, acetyltributylcitrate, acetyltriethylcitrate, glycerin sorbitol, diethyloxalate, diethylmalate, diethylfumarate, dibutylsuccinate, diethylmalonate, dioctylphthalate, dibutylsebacate, triethylcitrate, tributylcitrate, glyceroltributyrate and the like. Depending on the particular plasticizer, amounts from about 0 to about 25%, and

preferably about 2% to about 15% of the plasticizer can be used based upon the total weight of the membrane or sustained release coating.

Generally, the membrane or sustained release coating around the core will comprise from about 1% to about 10% and preferably about 2% to about 5% based upon the total weight of the core and coating.

In a preferred embodiment, the membrane or sustained release coating surrounding the core further comprises a passageway that will allow for controlled release of the drug from the core. As used herein the term passageway includes an aperture, orifice, bore, hole, weakened area or an erodible element such as a gelatin plug that erodes to form an osmotic passageway for the release of the antihyperglycemic drug from the dosage form. Passageways used in accordance with the subject invention are well known and are described in U.S. Pat. Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,034,758; 4,077,407; 4,783,337 and 5,071,607.

Independent of the antihyperglycemic is a second active drug, preferably a thiazolidinedione derivative. This second active drug may be formulated to provide an immediate release of the thiazolidinedione derivative. In one embodiment of the present invention the thiazolidinedione derivative is applied in the form of a layer to a controlled or sustained released core comprising the antihyperglycemic drug. The thiazolidinedione derivative layer employs a binder and other conventional pharmaceutical excipients such as absorption enhancers, surfactants, plasticizers, antifoaming agents and combinations of the foregoing. An absorption enhancer may be present in the thiazolidinedione derivative layer in an amount up to about 30% w/w in comparison to the weight of the thiazolidinedione derivative. A binding agent may be present in an amount up to 150% w/w of the thiazolidinedione derivative.

In one embodiment the binder in the thiazolidinedione derivative layer is a water soluble binder, preferably a water soluble film forming binder, which has a low viscosity, typically less than 50 mPa.S, preferably less than 25 mPa.S, and most preferably less than 10 mPa.S, when tested as a 2% aqueous solution at 20°C. An example of such a water soluble binder is hydroxypropyl cellulose available from Nippon Soda Co., Ltd of Japan under the tradename HPC-SSL and HPC-SL which have a reported viscosity of 2-3 mPa.S and 3-6 mPa.S respectively.

If a surfactant is employed in the thiazolidinedione derivative layer it is preferred that the surfactant be a non-ionic surfactant such a polaxamer.

A second active drug immediate release formulation may be incorporated into a single dosage form by coating onto the membrane or sustained release coating of the dosage form by conventional methods. Alternatively, it may be incorporated by any pharmaceutically acceptable method into a single dosage form with the first active
5 drug. The incorporation of the second active drug may be performed by, but would not be limited to, the processes selected from the group consisting of drug layering, lamination, dry compression, deposition and printing.

When the thiazolidinedione derivative is coated onto a membrane or sustained release coating of an osmotic tablet core, the thiazolidinedione coating should be
10 applied from a coating solution or suspension that employs an aqueous solvent, an organic solvent or a mixture of an aqueous and an organic solvent. Typical organic solvents include acetone, isopropyl alcohol, methanol and ethanol. If a mixture of aqueous and organic solvents is employed, the ratio of water to organic solvent should range from 98:2 to 2:98, preferably 50:50 to 2:98, most preferably 30:70 to 20:80 and
15 ideally about 25:75 to 20:80. If a mixed solvent system is employed, the amount of binder required for coating the thiazolidinedione derivative onto the membrane or sustained release coating may be reduced. For example, successful coatings have been obtained from a mixed solvent system where the ratio of binder to thiazolidinedione derivative is 1:9 to 1:11. Although acceptable coatings can be
20 obtained when the thiazolidinedione coat is applied directly to the membrane or sustained release coating, a preferred approach is to first coat the membrane or sustained release coating with a seal coat prior to the application of the thiazolidinedione coating. As used herein a seal coat is a coating that does not contain an active pharmaceutical ingredient and that rapidly disperses or dissolves in water. It
25 may be necessary to apply about 5 to 20% excess, preferably about 10-15% excess of the thiazolidinedione coating solution to account for losses during the coating process.

The thiazolidinedione coating solution or suspension may also contain a surfactant and a pore forming agent. A pore forming is preferably a water-soluble material such as sodium chloride, potassium chloride, sucrose, sorbitol, mannitol,
30 polyethylene glycols (PEG), and propylene glycol. In an alternative embodiment, the dosage form of the present invention may also comprise an effective immediate release amount of the antihyperglycemic drug. The effective immediate release amount of antihyperglycemic drug may be coated onto the membrane or sustained

6

release coating of the dosage form or it may be incorporated into the membrane or sustained release coating.

In addition, various diluents, excipients, lubricants, dyes, pigments, dispersants, etc., which are disclosed in Remington's Pharmaceutical Sciences (1995), may be used to optimize the above listed formulations of the subject invention.

Biguanides, such as metformin are commonly administered in dosage forms containing 500 mg, 750 mg, 850 mg, and 1000 mg. Thiazolidinedione derivatives, for example pioglitazone, are commonly administered in dosage forms containing 15 mg, 30 mg and 45 mg. The present invention is intended to encompass the above listed therapeutic combinations, without providing a specific example of each possible combination of compounds and their respective dosage amounts.

A preferred embodiment the dosage form will have the following composition:

FIRST ACTIVE DRUG

15	<u>Core:</u>	Amount (% of core)	
	drug	50-98%	(75-95% preferred)
	binder	0.1-40%	(3-15% preferred)
	absorption enhancer	0-20%	(2-10% preferred)
	lubricant	0-5%	(0.5-1% preferred)
20	<u>Coating:</u>	Amount (% of coating)	
	polymer	50-99%	(75-95% preferred)
	flux enhancer	0-40%	(2-20% preferred)
	plasticizer	0-25%	(2-15% preferred)

25	<u>SECOND ACTIVE DRUG</u>	Amount (% of total dosage form)	
	drug	0.1-20%	(1-10% preferred)
	binder	0.1-30%	(1-20% preferred)
	surfactant	0 - 20%	(0.1-15% preferred)
	pore former	0 - 25%	(0.1-15% preferred)
30	plasticizer	0 - 20%	(0.1-15% preferred)

The dosage forms prepared according to the present invention exhibit the following dissolution profile when tested in a USP Type 2 apparatus at 75 rpm in 900 ml of simulated intestinal fluid (pH 7.5 phosphate buffer) and at 37°C.:

Release of First Active Drug

	Time (hours)	% release	
	2	0-25%	(0-20% preferred)
5	4	10-45%	(20-40% preferred)
	8	30-90%	(45-90% preferred)
	12	NLT 50%	(NLT 60% preferred)
	16	NLT 60%	(NLT 70% preferred)
	20	NLT 70%	(NLT 80% preferred)
10	NLT = NOT LESS THAN		

Release of Second Active Drug

	Time (hours)	% release	
15	0.5	NLT 60%	(NLT 75% preferred)

It has been discovered that the selection of the excipients for use in the thiazolidinedione component of the dosage form can greatly affect the release characteristics, potency and stability of the thiazolidinedione. Therefore, in an alternate embodiment of the present invention, the composition of the thiazolidinedione component of the present invention should be selected so that not less than 85%, preferably not less than 90% and most preferably not less than 95% of the thiazolidinedione is released from the dosage form within 45 minutes, preferably within 40 minutes and most preferably within 30 minutes when tested according to the United States Pharmacopeia (USP) 26, with Apparatus 1 at 100 rpm, 37 °C and 900 ml of 0.3 M KCl-HCl Buffer, pH 2.0.

Further the excipients for use in the thiazolidinedione component of the dosage form should be selected so that the total thiazolidinedione related compounds or impurities in the final dosage form are not more than 0.6%, preferably not more than 0.5% and most preferably not more than 0.25% and each individual thiazolidinedione related compound or impurity in the final dosage form is not more than 0.25%, preferably not more than 0.2% and most preferably not more than 0.1%. The thiazolidinedione related compounds or impurities in the final dosage form are

97

determined by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) using a YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 $\text{\AA}$, 4.6 x 250 mm or equivalent column, a 0.1 M ammonium acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1) mobile phase, about a 40 μ L injection volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column temperature and 269 nm wavelength for the UV detector.

EXAMPLES

The following are provided by way of example only and are in no means intended to be limiting.

EXAMPLE 1

A controlled release tablet containing 850 mg of metformin HCl and 15 mg pioglitazone is prepared as follows:

15	<u>First Active Drug</u>	
I.	Core	(% composition of core)
	Metformin HCl	90.54%
	Povidone K-30 ¹ , USP	4.38%
	Sodium Tribasic Phosphate	4.58%
20	Magnesium stearate	0.5%

¹ approximate molecular weight = 50,000; dynamic viscosity (10% w/v solution at 20°C) = 5.5-8.5 mPa·s.

(a) Granulation

25 The metformin HCl is delumped by passing it through a 40 mesh screen and collecting it in a clean, polyethylene-lined container. The povidone, K-30, and sodium tribasic phosphate are dissolved in purified water. The delumped metformin HCl is then added to a top-spray fluidized bed granulator and granulated by spraying the binding solution of povidone and sodium tribasic phosphate under the following
30 conditions: inlet air temperature of 50-70°C; atomization air pressure of 1-3 bars and spray rate of 10-100 ml/min.

Once the binding solution is depleted, the granules are dried in the granulator until the loss on drying is less than 2%. The dried granules are passed through a comil equipped with the equivalent of an 18 mesh screen.

(b) Tableting

5 The magnesium stearate is passed through a 40 mesh stainless steel screen and blended with the metformin HCl granules for approximately five (5) minutes. After blending, the granules are compressed on a rotary press fitted with 15/32" round standard concave punches (plain lower punch, upper punch with an approximately 1 mm indentation pin).

10 As stated above, the orifice may be formed by any means commonly employed in the pharmaceutical industry.

(c) Seal Coating (optional)

The core tablet can be seal coated with an Opadry material or other suitable water-soluble material by first dissolving the Opadry material, preferably Opadry
15 Clear, in purified water. The Opadry solution is then sprayed onto the core tablet using a pan coater under the following conditions: exhaust air temperature of 38-42°C.; atomization pressure of 28-40 psi and spray rate of 10-15 ml/min. The core tablet is coated with the sealing solution until a theoretical coating level of approximately 2-4% is obtained.

20 II Membrane

(% composition of membrane)

Cellulose Acetate (398-10) ²	85%
Triacetin	5%
PEG 400	10%

25 ² acetyl content 39.3-40.3%

(a) Membrane Coating Process

30 The cellulose acetate is dissolved in acetone while stirring with a homogenizer. The polyethylene glycol 400 and triacetin are added to the cellulose acetate solution and stirred until a clear solution is obtained. The clear membrane coating solution is then sprayed onto the seal coated tablets using a fluidized bed coater employing the following conditions: product temperature of 16-22°C; atomization pressure of approximately 3 bars and spray rate of 120-150 ml/min. The



sealed core tablet is coated until a theoretical coating level of approximately 3% is obtained.

III. Second Active Drug Layering (% composition of second component)

5

Pioglitazone HCl	43.5%
Tween 80	2.0%
Hydroxypropyl methylcellulose	54.5%

10 Tween 80 and hydroxypropyl methylcellulose are dissolved in purified water. Pioglitazone HCl is then dispersed into this solution. The resulting suspension is then sprayed onto the above-membrane-coated tablets.

EXAMPLE 2

15 A controlled release tablet containing 850 mg of metformin HCl and 15 mg pioglitazone is prepared as follows:

First Active Drug

I. Core	(% composition of core)
Metformin HCl	88.555%
20 Povidone K-90 ³ , USP	6.368%
Sodium Lauryl Sulfate	4.577%
Magnesium Stearate	0.5%

25 ³ approximate molecular weight = 1,000,000, dynamic viscosity (10% w/v solution) 300-700 mPa·s at 20°C.

(a) Granulation

30 The metformin HCl and sodium lauryl sulfate are delumped by passing them through a 40 mesh screen and collecting them in a clean, polyethylene-lined container. The povidone, K-90, is dissolved in purified water. The delumped metformin HCl and sodium lauryl sulfate are then added to a top-spray fluidized bed granulator and granulated by spraying with the binding solution of povidone under the following conditions: inlet air temperature of 50-70°C; atomization air pressure of 1-3 bars and spray rate of 10-100 ml/min.

Once the binding solution is depleted, the granules are dried in the granulator until the loss on drying is less than 2%. The dried granules are passed through a comil equipped with the equivalent of an 18 mesh screen.

5 (b) Tableting

The magnesium stearate is passed through a 40 mesh stainless steel screen and blended with the metformin HCl granules for approximately five (5) minutes. After blending, the granules are compressed on a rotary press fitted with 15/32" round standard concave punches (plain lower punch, upper punch with an approximately 1 mm indentation pin).

As stated above, the orifice may be formed by any means commonly employed in the pharmaceutical industry.

(c) Seal Coating (optional)

15 The core tablet is seal coated with an Opadry material or other suitable water-soluble material by first dissolving the Opadry material, preferably Opadry Clear in purified water. The Opadry solution is then sprayed onto the core tablet using a pan coater under the following conditions: exhaust air temperature of 38-42°C; atomization pressure of 28-40 psi and spray rate of 10-15 ml/min. The core tablet is coated with the sealing solution until a theoretical coating level of approximately 2% is obtained.

II	<u>Membrane</u>	(% composition of membrane)
	Cellulose Acetate (398-10) ⁴	85%
25	Triacetin	5%
	PEG 400	10%

⁴ acetyl content 39.3-40.3%

30 (a) Membrane Coating Process

The cellulose acetate is dissolved in acetone while stirring with a homogenizer. The polyethylene glycol 400 and triacetin are added to the cellulose acetate solution and stirred. The coating solution is then sprayed onto the seal coated tablets in a fluidized bed coater employing the following conditions: product

27

temperature of 16-22°C; atomization pressure of approximately 3 bars and spray rate of 120-150 ml/min. The sealed core tablet is coated until a theoretical coating level of approximately 3% is obtained.

5	III. <u>Second Active Drug Layering</u>	(% composition of second component)
	Pioglitazone HCl	43.5%
	Tween 80	2.0%
	Hydroxypropyl methylcellulose	54.5%

Tween 80 and hydroxypropyl methylcellulose are dissolved in purified water.

10 Pioglitazone HCl is then dispersed into this solution. The resulting suspension is then sprayed onto the above described tablets.

EXAMPLE 3

15 A controlled release tablet containing 500 mg of metformin HCl and 15 mg pioglitazone is prepared as follows:

I. First Active Drug

A 500 mg metformin membrane coated tablet is prepared as described in Example 2 above except that compound cup toolings are used during tableting.

20 The 500 mg metformin membrane coated tablet has the following composition:

CORE

	Metformin HCl	500 mg/tablet
	Povidone K-90, USP	35.96 mg/tablet
25	Sodium lauryl sulfate, NF	25.84 mg/tablet
	Magnesium stearate, NF	2.82 mg/tablet

SEAL COATING

	Opadry Clear (YS-1-7006)	23.53 mg/tablet
--	--------------------------	-----------------

MEMBRANE COATING

30	Cellulose Acetate, 398-10, NF	23.56 mg/tablet
	Triacetin, USP	1.39 mg/tablet
	Polyethylene Glycol 400, NF	2.77 mg/tablet
	Total weight	615.87 mg/tablet

II. Second Active Drug Layering

An immediate release amount of pioglitazone HCL is applied to the 500 mg metformin HCl membrane coated tablet prepared in step I. The final tablet has the following composition:

5	Metformin HCl membrane coated	615.87 mg/tablet
	Pioglitazone Coating	
	Pioglitazone HCl	16.53 mg/tablet
	Tween 80	2.0 mg/tablet
	Polyplasdone XL	15.0 mg/tablet
10	Opadry Clear (YS-1-7006)	8.47 mg/tablet
	Color Coating	
	Opadry White	10.0 mg/tablet
	Polishing Coat	
	Candelilla Wax Powder	2.0 mg/tablet

15

The pioglitazone coating is directly applied to the 500 mg metformin HCl membrane coated tablets. The pioglitazone coating is prepared by dissolving 0.252 kg of Opadry Clear, 0.269 kg of Polyplasdone XL and 0.036 kg of Tween 80 in 9.908 kg of purified water using a homogenizer. Once these ingredients are dissolved, 0.296 kg of pioglitazone HCl is dispersed into the solution and homogenized. The homogenized dispersion is then directly applied to the 500 mg metformin HCl membrane coated tablets using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the following conditions:

	Spray Rate	15-27 mL/min
25	Exhaust Temperature	42-47°C
	Atomization Air Pressure	25 psi
	Pan Speed	5-9 rpm
	Inlet Air Flow	300-400 CFM

30

Once the pioglitazone coating has been applied to the 500 mg metformin HCl membrane coated tablet, an aesthetic or color coating of Opadry white is applied to the pioglitazone coated tablet. The color coating is prepared by dispersing 0.179 kg of Opadry White in 1.791 kg of purified water. The Opadry White suspension is

applied to the pioglitazone coated tablet using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater under the following conditions:

	Spray Rate	20-35 mL/min
	Exhaust Temperature	35-45°C
5	Atomization Air Pressure	25 psi
	Pan Speed	9 rpm
	Inlet Air Flow	390-500 CFM

Once the color coating is applied, the tablets are polished using 0.036 kg of
10 Candelilla wax powder.

EXAMPLE 4

A controlled release tablet containing 500 mg of metformin HCl and 15 mg
pioglitazone is prepared as follows:

15

I. First Active Drug

A 500 mg membrane coated tablet is prepared as described in Example 2
above except that compound cup toolings are used during tableting. The 500 mg
membrane coated tablet has the following composition:

20

CORE

	Metformin HCl	500 mg/tablet
	Povidone K-90, USP	35.96 mg/tablet
	Sodium Lauryl Sulfate, NF	25.84 mg/tablet
25	Magnesium Stearate, NF	2.82 mg/tablet

SEAL COATING

	Opadry Clear (YS-1-7006)	23.53 mg/tablet
--	--------------------------	-----------------

MEMBRANE COATING

	Cellulose Acetate, 398-10, NF	23.56 mg/tablet
30	Triacetin, USP	1.39 mg/tablet
	Polyethylene Glycol 400, NF	2.77 mg/tablet
	Total weight	615.87 mg/tablet

II. Second Active Drug Layering

An immediate release amount of pioglitazone HCL is applied to the 500 mg metformin HCl seal coated tablet prepared in Step 1. The final tablet has the following composition:

	Metformin HCl membrane coated tablet	615.87 mg/tablet
5	Seal Coat	
	Opadry Clear (YS-1-7006)	13.8 mg/tablet
	Pioglitazone Coating	
	Pioglitazone HCl	16.53 mg/tablet
	Tween 80	2.0 mg/tablet
10	Sodium Chloride	4.27 mg/tablet
	Opadry Clear (YS-1-7006)	2.0 mg/tablet
	Color Coating	
	Opadry White	8.10 mg/tablet
	Polishing Coat	
15	Candelilla Wax	0.20 mg/tablet

The seal coating solution is prepared by dissolving 0.258 kg of Opadry Clear in 2.576 kg of purified water and spraying the solution onto approximately 12.088 kg of the 500 mg membrane coated metformin HCl tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater. The seal coat is applied under the following conditions:

	Spray Rate	20-35 mL/min
	Exhaust Temperature	35-45°C
	Atomization Air Pressure	25 psi
	Pan Speed	9 rpm
25	Inlet Air Flow	390-500 CFM

The pioglitazone coating is applied to the seal coated 500 mg metformin HCl membrane coated tablets. The pioglitazone coating is prepared by dissolving 0.040 kg of Opadry Clear, 0.085 kg of sodium chloride and 0.040 kg of Tween 80 in 4.915 kg of purified water using a homogenizer. Once these ingredients are dissolved, 0.328 kg of pioglitazone HCl is dispersed into the solution and homogenized. The homogenized dispersion is then applied to the seal coated 500 mg metformin HCl membrane coated tablets using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the following conditions:

	Spray Rate	10-30 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	35-45°C
	Atomization Air Pressure	20-40 psi
	Pattern Air Pressure	20-40 psi
5	Pan Speed	8-12 rpm
	Inlet Air Flow	250-450 CFM.

Once the pioglitazone coating has been applied to the seal coated 500 mg metformin HCl membrane coated tablets, an aesthetic or color coating of Opadry
10 White is applied to the pioglitazone coated tablet. The color coating is prepared by dispersing 0.159 kg of Opadry White in 1.585 kg of purified water. The Opadry White suspension is applied to the pioglitazone coated tablet using conditions similar to those described above for application of the seal coating. Once the color coating is applied, the tablets are polished using 0.004 kg of Candelilla wax powder.

15

EXAMPLE 5

A controlled release tablet containing 1000 mg of metformin HCl and 30 mg pioglitazone is prepared as follows:

I. First Active Drug

20	A. Core	(% composition of core)
	Metformin HCl	88.07%
	Povidone K-90 ³ , USP	6.87%
	Sodium Lauryl Sulfate	4.55%
	Magnesium Stearate	0.5%

25

³ approximate molecular weight = 1,000,000, dynamic viscosity (10% w/v solution) 300-700 mPa·s at 20°C.

30

Approximately 206.34 kg of purified water is added to a stainless steel tank followed by approximately 10.86 kg of povidone K-90. The solution is mixed at about 330-360 rpms for about 45 minutes or until the povidone is completely dissolved. Approximately 139.14 kg of metformin HCl is passed through a Comil equipped with a #813 screen and no spacer at 840-850 rpms.

The screened metformin HCl is loaded into a GPCG-60 (Glatt) brand fluidized bed coater with Wurster insert (size 32" by 35 mm high) with 3 nozzles of size 1.5 mm. The metformin HCl is fluidized and the product temperature is adjusted to about 38-43°C. The povidone solution is sprayed onto the fluidized metformin HCl with an atomization pressure of about 2.5-3.0 bars and the pump rate of:

0-15 minutes	491-515 g/min (target 500g/min)
16-30 minutes	680-710 g/min (target 700 g/min)
31-45 minutes	860-910 g/min (target 900 g/min)
46-60 minutes	1090-1170 g/min (target 1100 g/min)
61 minutes to end	1170-1220 g/min (target 1200 g/min).

Once the povidone solution has been consumed, the granules are dried in the fluidized bed at about 2100 CFM and 60°C inlet air temperature until the loss on drying (LOD) is not more than 2%. The resulting granules are passed through a Comil equipped with a #1143 stainless steel screen and a #075 spacer at a speed of 1086-1088 rpms to produce approximately 150 kg of metformin HCl granules. The granulation process is repeated a second time to produce approximately 300 kg of metformin HCl granules.

Approximately 300 kg of the metformin granules are added to a 50 cu. Ft. Slant-Cone blender along with approximately 14.38 kg of sodium lauryl sulfate and blended for about 20 minutes. About 1.58 kg of magnesium stearate is passed through a #40 mesh stainless steel screen then added to the mixture in the Slant-Cone blender. The resulting mixture is blended for about 5 minutes then compressed into tablets using a conventional tablet press equipped with a ½" round compound cup die, a pre-compression force of 6 and a main compression force of 38. The resulting tablets exhibit a weight range of 1044 g to about 1226 g with a target weight of 1135g, hardness of 20-36 kp (target of 28 kp) and a friability of less than or equal to 0.8%

B. Seal Coating

About 57.61 kg of the core tablets prepared above are seal coated with an Opadry material or other suitable water-soluble material by first dissolving the Opadry material, preferably about 3.98 kg of Opadry Clear YS-1-7006) in about

21.49 kg of purified water. The Opadry solution is then sprayed onto the core tablet using an O'Hara Lab Coat III pan coater with a 36" pan, 3 spray guns under the following conditions: exhaust air temperature of 40-47°C; atomization pressure of 50± 10 psi, and spray rate of 180±60 g/min/3 guns, pan speed of 4-8
5 rpms and air volume of 1000±200 CFM. The core tablet is coated with the sealing solution until a theoretical coating level of approximately 2.8-4.4% is obtained.

C. Membrane Coating

10 A cellulose acetate membrane coating is applied to the seal coated metformin HCl tablet cores to produce membrane coated metformin HCl tablets with the following composition:

	Metformin HCl 1000mg Tablet	98.456%
15	Cellulose Acetate (398-10) ⁴	1.313%
	Triacetin	0.077%
	PEG 400	1.54%

⁴ acetyl content 39.3-40.3%

20

Approximately 29.95 kg of acetone is added to a stainless steel tank followed by about 0.788 kg of cellulose acetate and mixed for about 20 minutes until the solution becomes clear. Once the solution is clear about 0.092 kg of polyethylene glycol 400 is added to the solution and mixed for about 5 minutes followed by the
25 addition of about 0.046 kg of triacetin. The solution is mixed for an additional 5 minutes.

About 59.07 kg of the seal coated metformin HCl tablets are loaded into a GPCG-60 (Glatt) brand fluidized bed coater with Wurster insert (size 18" by 45 mm high) with a nozzle of size 1.5 mm. The seal coated metformin HCl tablets are
30 fluidized and the product temperature is adjusted to about 21±3°C. The cellulose acetate solution is sprayed onto the fluidized seal coated metformin HCl tablets with an atomization pressure of about 2.0-3.0 bars, air volume of 1600 ± 300 CFM and a spray rate of 400±100 g/min until a weight gain of 1-2% (target 1.38%) is obtained. Once the desired amount of membrane coating has been applied the membrane coated

tablets are dried in the fluidized bed $21\pm 3^{\circ}\text{C}$ and 1350 ± 100 CFM for about 10 minutes followed by 40°C and 1350 ± 100 CFM for about 5 minutes.

The resulting membrane coated tablets are laser drilled to create an orifice in the approximate center of each side of the membrane coated tablet (i.e 2 orifices) with an average diameter of 0.5 mm per orifice. The top micrometer is 6.5 ± 2 mm, bottom micrometer is 6.75 ± 2 mm, the pulse width of the laser is 170 ± 70 and pulse delay of 340 ± 150 and 350 ± 150 respectively.

II. Second Active Drug

An immediate release amount of pioglitazone HCL is applied to the 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets prepared in step I. The final tablet has the following composition:

	Metformin HCl membrane coated tablet	1201.0 mg/tablet
	Seal Coating	
15	Opadry Clear (YS-1-7006)	16.0 mg/tablet
	Pioglitazone Coating	
	Pioglitazone HCl	33.06 mg/tablet
	Sodium Chloride	4.27 mg/tablet
	Opadry Clear (YS-1-7006)	3.0 mg/tablet
20	Color Coating	
	Opadry II White (Y-22-7719)	20.27 mg/tablet
	Polishing Coat	
	Candelilla Wax Powder	0.40 mg/tablet

The seal coating is prepared by dispersing 0.174 kg of Opadry Clear in 3.478 kg of ethanol and mixing the dispersion for 15 minutes. The dispersion is then sprayed onto approximately 13.174 kg of the 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater. The seal coat is applied to the 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets with the following conditions:

30	Spray Rate	10-30 ml/gun/min
	Exhaust Temperature	$25-45^{\circ}\text{C}$
	Atomization Air Pressure	20-40 psi
	Pan Speed	6-12 rpms
	Pattern Air Pressure	20-40 psi

Inlet Air Flow 250-450 CFM

The pioglitazone coating then is applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets. The pioglitazone coating is prepared by dissolving 0.036 kg of Opadry Clear and 0.046 kg of sodium chloride in 5.344 kg of ethanol using a homogenizer. Once the ingredients are dispersed, 0.359 kg of pioglitazone HCl is dispersed into the solution and homogenized. The homogenized dispersion is then applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the following conditions:

	Spray Rate	10-30 mL/gun/min
10	Exhaust Temperature	25-45°C
	Atomization Air Pressure	20-40 psi
	Pan Speed	6-12 rpm
	Pattern Air Pressure	20-40 psi
	Inlet Air Flow	250-450 CFM

Once the pioglitazone coating has been applied, an aesthetic or color coating of Opadry II White is applied to the pioglitazone coated tablets. The color coating is prepared by dispersing 0.220 kg of Opadry II White in 4.407 kg of ethanol. The Opadry II White suspension is then applied to the pioglitazone HCl coated tablets using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater using conditions similar to those described above for the seal coating. Once the color coating is applied, the tablets are polished using 0.004 kg of Candelilla wax powder.

EXAMPLE 6

A controlled release tablet containing 1000 mg of metformin HCl and 30 mg pioglitazone is prepared as follows:

I. First Active Drug

A 1000 mg membrane coated tablet is prepared as described in Example 5 above. The 1000 mg membrane coated tablet has the following composition:

CORE

30	Metformin HCl	1000 mg/tablet
	Povidone K-90, USP	78.0 mg/tablet
	Sodium Lauryl Sulfate, NF	51.69 mg/tablet
	Magnesium Stearate, NF	5.65 mg/tablet

SEAL COATING

	Opadry Clear (YS-1-7006)	47.05 mg/tablet
	MEMBRANE COATING	
	Cellulose Acetate, 398-10, NF	15.77 mg/tablet
	Triacetin, USP	0.92 mg/tablet
5	Polyethylene Glycol 400, NF	1.85 mg/tablet
	Total weight	1201.0 mg/tablet

II. Second Active Drug

10 An immediate release amount of pioglitazone HCL is applied to the 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets prepared in step 1. The final tablet has the following composition:

	Metformin HCl membrane coated tablet	1201.0 mg/tablet
	Seal Coat	
	Opadry Clear (YS-1-7006)	21.0 mg/tablet
15	Pioglitazone Coating	
	Pioglitazone HCl	33.06 mg/tablet
	Sodium Chloride	5.0 mg/tablet
	Opadry Clear (YS-1-7006)	3.7 mg/tablet
	Color Coating	
20	Opadry II White (Y-22-7719)	21.54 mg/tablet
	Polishing Coat	
	Candelilla Wax Powder	0.40 mg/tablet

25 The seal coat is applied to the 1000 mg metformin HCl membrane coated tablet. The seal coating is prepared by dispersing 0.229 kg of Opadry Clear in 4.573 kg of alcohol USP and mixing the dispersion for 15 minutes. The dispersion is then sprayed onto approximately 13.08 kg of the 1000 mg metformin HCl tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " from the top of the static bed and the following conditions:

30	Spray Rate	25 ± 10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	$25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpm
	Supply Air Flow	200 ± 100 CFM

27

Pattern Air Pressure

10-40 psi

The seal coating dispersion is continuously stirred until it is consumed during the coating process.

- 5 The pioglitazone coating then is applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets. The pioglitazone coating is prepared by mixing 4.434 kg of alcohol USP and 1.250 kg of purified water (approximately a 78:22 alcohol to purified water ratio) and slowly dispersing 0.040 kg of Opadry Clear into the solvent mixture. Once the Opadry Clear is dispersed, it is homogenized for about 10 minutes.
- 10 Once the Opadry Clear dispersion is homogenized, 0.054 kg of sodium chloride is added to the dispersion and homogenized for about 2 minutes. After the sodium chloride is homogenized, 0.360 kg of pioglitazone HCl is slowly dispersed into the solvent mix and then homogenized for about 10 minutes. Once the pioglitazone HCl is homogenized, the homogenizer is removed from the mixing vessel and replaced
- 15 with an air mixer and mixed for an additional 15 minutes. The pioglitazone suspension is stirred until the suspension is consumed during the coating process. The pioglitazone HCl suspension is applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " above the top of the static bed with the following conditions:

20	Spray Rate	25±10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	25±5°C
	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpms
	Pattern Air Pressure	10-40 psi
25	Supply Air Flow	200±100 CFM

- Once the pioglitazone coating has been applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets, an aesthetic coating of Opadry II White is applied to the pioglitazone coated tablet. The aesthetic coating is prepared by
- 30 dispersing 0.235 kg of Opadry II White (Y-22-7719) in 4.691 kg of alcohol USP and mixing the dispersion for about 1 hour. The Opadry II White dispersion is then sprayed onto the pioglitazone HCl coated tablets using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " from the top of the static bed and the following conditions:

	Spray Rate	25 ± 10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	25°C±5°C
	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpm
5	Supply Air Flow	200±100 CFM
	Pattern Air Pressure	10-40 psi

The color coating dispersion is continuously stirred until the dispersion is consumed during the coating process.

10 Once the aesthetic coating suspension is consumed, the tablets are dried in the coating pan for about 5 minutes with a pan speed of about 2-8 rpms and an exhaust temperature of 25 ± 5°C. Once the tablets are dried, the exhaust air is turned off and the pan speed is adjusted to about 3-4 rpms and 0.004 kg of Candellia wax powder that had been passed through a 60 mesh screen is sprinkled onto the tablets. After the
15 tablets have rolled in the wax for about 5 minutes the exhaust air is turned on and the tablets are rolled for an additional 10 minutes.

The finished polished tablet exhibited the following pioglitazone HCl dissolution profile when tested in a USP apparatus type 1 at 100 rpm in a pH 2.0 HCl-0.3M KCl buffer solution:

20	<u>Time</u>	<u>% Pioglitazone Released</u>
	10 min.	42%
	20 min	79%
	30 min	95%
	45 min	102%

25

The finished polished tablet also contained the following pioglitazone related compounds when tested by HPLC using a YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, 4.6 x 250 mm column, a 0.1 M ammonium acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1) mobile phase, a 40µL injection volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column
30 temperature and 269 nm wavelength for the UV dectector.

<u>Name</u>	<u>Relative Retention Time</u>	<u>Amount (%)</u>
RS-1	0.7	N.D*.
Pioglitazone	1.0	
RS-2	1.5	0.03

48

RS-3	3.4	0.04
RS-4	1.2	0.03
RS-5	2.8	0.04

*N.D. = none detected

5 RS-1 is (+/-)-5-[p-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-5-hydroxy-2,4-thiazolidinedione.

RS-2 is (z)-5-[p-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzylidene]-2,4-thiazolidinedione.

10 RS-3 is (+/-)-5-[p-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-3-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethyl]-2,4-thiazolidinedione.

RS-4 is (+/-)-ethyl-2-carbamoyltio-3-[4-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]phenyl-]propionate.

RS-5 is ethyl-3-p-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]phenyl-propionate.

15 The final polished tablet was packaged in a 100 cc HDPE bottle containing one (1) 2g SORB-IT® desiccant canister and subjected to accelerated stability conditions of 40°C and 75% relative humidity for three (3) months. After storage, the final polished tablet was tested and exhibited the following pioglitazone HCl dissolution profile when tested in a USP apparatus type 1 at 100 rpm in a pH 2.0
20 HCl-0.3M KCl buffer solution:

	<u>Time</u>	<u>% Pioglitazone Released</u>
	10 min.	38%
	20 min	73%
	30 min	92%
25	45 min	101%

The stored final polished tablet also contained the following pioglitazone related compounds when tested by HPLC using a YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, 4.6 x 250 mm column, a 0.1 M ammonium acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid
30 (25:25:1) mobile phase, a 40µL injection volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column temperature and 269 nm wavelength for the UV dectector.

<u>Name</u>	<u>Relative Retention Time</u>	<u>Amount (%)</u>
RS-1	0.7	N.D.*
Pioglitazone	1.0	

RS-2	1.5	0.03
RS-3	3.4	0.03
RS-4	1.2	0.02
RS-5	2.8	0.04

5 *N.D. = none detected

EXAMPLE 7

10 A controlled release tablet containing 1000 mg of metformin HCl and 30 mg pioglitazone was prepared as follows:

A. First Active Drug Core

15 A cellulose acetate coated metformin HCL tablet is prepared as described in Example 5.

B. Second Active Drug

20 An immediate release amount of pioglitazone HCL was applied to the 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets prepared above in step A. The final tablet had the following composition:

	Metformin HCl membrane coated tablet	1201.0 mg/tablet
	Seal Coat	
	Opadry Clear (YS-1-7006)	9.00 mg/tablet
	Pioglitazone Coating	
25	Pioglitazone HCl	33.06 mg/tablet
	Hydroxypropyl Cellulose, NF (HPC-SSL)	9.0 mg/tablet
	Lactose Monohydrate, NF	30.0 mg/tablet
	(modified spray dried)	
	Polyethylene Glycol 8000, NF	0.450 mg/tablet
30	Titanium Dioxide, USP	0.90 mg/tablet
	Polishing Coat	
	Candelilla Wax Powder	0.40 mg/tablet

67

The seal coat was applied to approximately 12.09 kg of the 1000 mg metformin HCl membrane coated tablet prepared in step A described above. The seal coating was prepared by dispersing about 0.91 kg of Opadry Clear (YS-1-7006) in about 1.133 kg of purified water for 30 minutes. The dispersion was sprayed onto approximately 12.09 kg of the 1000 mg metformin HCl tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " from the top of the static bed, 3 spray guns and the following conditions:

	Spray Rate	20 ± 10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	$40^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$
10	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpm
	Supply Air Flow	300 ± 100 CFM
	Pattern Air Pressure	10-40 psi

15 The pioglitazone coating was applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets. The pioglitazone coating was prepared by slowly dispersing about 0.104 kg of hydroxypropyl cellulose, NF (HPC-SLL) in about 8.499 kg of purified water. The HPC-SSL and water was mixed for about 20 minutes, then 0.347 kg of lactose monohydrate, NF (modified spray dried) was added to the HPC-SSL/water mixture and mixed for about 2 minutes. After the lactose was mixed in, approximately 0.005 kg of polyethylene glycol 8000 NF and 0.010 kg of titanium dioxide, USP were added to the water, HPC-SSL and lactose mixture and mixed for about 5 minutes. After about 5 minutes of mixing about 0.383 kg pioglitazone hydrochloride was dispersed into the coating solution. This coating solution contained approximately 15% excess material to compensate for material loss during the coating process. The pioglitazone suspension was stirred until the suspension was consumed during the coating process. The pioglitazone HCl suspension was applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " above the top of the static bed, 3 spray guns with the following conditions:

	Spray Rate	20 ± 10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	$40 \pm 5^\circ\text{C}$
	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpms

Pattern Air Pressure 10-40 psi
Supply Air Flow 300±100 CFM

Once the pioglitazone tablets were dried, the exhaust air was turned off and
5 the pan speed was adjusted to about 3-4 rpms and 0.004 kg of Candellia wax powder
that had been passed through a 60 mesh screen was sprinkled onto the tablets. After
the tablets have rolled in the wax for about 5 minutes the exhaust air was turned on
and the tablets were rolled for an additional 10 minutes.

The finished polished tablet released greater than 95% of the pioglitazone
10 when tested in a USP apparatus type 1 at 100 rpm in a pH 2.0 HCl-0.3M KCl buffer
solution. The final tablets also exhibited a hardness greater than 35 kp and a friability
of 0.00%. The final tablet was tested for pioglitazone related compounds by HPLC
using a YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, 4.6 x 250 mm column, a 0.1 M ammonium
acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1) mobile phase, a 40µL injection
15 volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column temperature and 269 nm wavelength for
the UV dectector. The results of the test are reported in Table 1 below.

The final polished tablet was packaged in a 100 cc HDPE bottle containing
one (1) 3g SORB-IT® desiccant canister and subjected to accelerated stability
conditions of 40°C and 75% relative humidity for fifteen days, 1 month 2 months, 3
20 months and 6 months. After storage, the final polished tablet was tested and found to
contain the following pioglitazone related compounds when tested by HPLC using a
YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, 4.6 x 250 mm column, a 0.1 M ammonium acetate
buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1) mobile phase, a 40µL injection
volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column temperature and 269 nm wavelength for
25 the UV dectector.

TABLE 1

	Initial	0.5 M	1M	2 M	3M	6M
30 Name	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
RS-1	0.01	0.01	0.01	N.D.	N.D.	N.D.
RS-2	0.02	0.03	0.03	0.02	0.03	0.02
RS-3	0.03	0.04	0.03	0.03	0.04	0.04
RS-4	0.03	0.02	0.03	0.03	0.02	0.02

20

RS-5 0.04 0.04 0.04 0.04 0.03 0.04

"M" = months

5 EXAMPLE 8

A controlled release tablet containing 1000 mg of metformin HCl and 30 mg pioglitazone was prepared as follows:

10 A. First Active Drug Core

A cellulose acetate coated metformin HCl tablet core was prepared according to the procedure described in Example 5.

B. Second Active Drug

15 An immediate release amount of pioglitazone HCL was applied to the 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets prepared above in step A. The final tablet had the following composition:

Metformin HCl membrane coated tablet	1201.0 mg/tablet
--------------------------------------	------------------

Seal Coat

20 Opadry Clear (YS-1-7006)	9.00 mg/tablet
--	----------------

Pioglitazone Coating

Pioglitazone HCl	33.06 mg/tablet
------------------	-----------------

Hydroxypropyl Cellulose, NF (HPC-SSL)	9.0 mg/tablet
---------------------------------------	---------------

Lactose Monohydrate, NF	30.0 mg/tablet
-------------------------	----------------

25 (modified spray dried)

Polyethylene Glycol 8000, NF	0.450 mg/tablet
------------------------------	-----------------

Titanium Dioxide, USP	0.90 mg/tablet
-----------------------	----------------

Color Coating

Hydroxypropyl Cellulose, NF (HPC-SSL)	5.5 mg/tablet
---------------------------------------	---------------

30 Polyethylene Glycol 8000, NF	1.38 mg/tablet
--	----------------

Titanium Dioxide, USP	0.60 mg/tablet
-----------------------	----------------

Polishing Coat

Candelilla Wax Powder	0.40 mg/tablet
-----------------------	----------------

The seal coat was applied to approximately 13.02 kg of the 1000 mg metformin HCl membrane coated tablet prepared in step A described above. The seal coating was prepared by dispersing about 0.098 kg of Opadry Clear (YS-1-7006) in about 1.220 kg of purified water for 30 minutes. The dispersion was then sprayed onto approximately 13.02 kg of the 1000 mg metformin HCl tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " from the top of the static bed, 3 spray guns and the following conditions:

	Spray Rate	20 ± 10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	$40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
10	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpm
	Supply Air Flow	300 ± 100 CFM
	Pattern Air Pressure	10-40 psi

The pioglitazone coating then was applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets. The pioglitazone coating was prepared by slowly dispersing about 0.108 kg of hydroxypropyl cellulose (HPC-SLL) in about 8.753 kg of purified water. The HPC-SLL and water was mixed for about 20 minutes, after which 0.358 kg of lactose monohydrate, NF (modified spray dried) was added to the HPC-SLL/water mixture and mixed for about 2 minutes. After the lactose was mixed in, approximately 0.006 kg of polyethylene glycol 8000 NF and 0.011 kg of titanium dioxide, USP were added to the water, HPC-SLL and lactose mixture and mixed for about 5 minutes. After about 5 minutes of mixing about 0.394 kg pioglitazone hydrochloride was dispersed into the coating solution. This coating solution contained approximately 10% excess material to compensate for material loss during the coating process. The pioglitazone suspension was stirred until the suspension was consumed during the coating process. The pioglitazone HCl suspension was applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " above the top of the static bed, 3 spray guns, with the following conditions:

	Spray Rate	20 ± 10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	$40 \pm 5^{\circ}\text{C}$
	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpm

21

Pattern Air Pressure	10-40 psi
Supply Air Flow	300±100 CFM

Once the pioglitazone coating was applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets, a color or aesthetic coating was applied to the pioglitazone coated tablet. The color coating was prepared by dispersing about 0.060 kg of HPC-SSL, NF 0.015 kg of polyethylene glycol 8000, NF and 0.007 titanium dioxide, USP in 0.810 kg of purified water and mixing the dispersion for about 30 minutes. The color coating was then sprayed onto the pioglitazone HCl coated tablets using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4±2" from the top of the static bed, 3 spray guns and the following conditions:

Spray Rate	20 ± 10 mL/gun/min
Exhaust Temperature	40°C±5°C
Atomization Air Pressure	10-40 psi
Pan Speed	4-9 rpm
Supply Air Flow	300±100 CFM
Pattern Air Pressure	10-40 psi

The color coating dispersion was continuously stirred until the dispersion was consumed during the coating process.

Once the color coating suspension was consumed, the tablets were dried in the coating pan for about 5 minutes with a pan speed of about 2-8 rpms and an exhaust temperature of 40 ± 5°C. Once the tablets were dried, the exhaust air is turned off and the pan speed is adjusted to about 3-4 rpms and 0.004 kg of Candellia wax powder that had been passed through a 60 mesh screen was sprinkled onto the tablets. After the tablets were rolled in the wax for about 5 minutes the exhaust air was turned on and the tablets were rolled for an additional 10 minutes.

The finished polished tablet released greater than 90% of the pioglitazone when tested in a USP apparatus type 1 at 100 rpm in a pH 2.0 HCl-0.3M KCl buffer solution. The average of the 12 vessel tested was 96% released. The final tablets also exhibited a hardness greater than 35 kp and a friability of 0.1%. The final tablet was tested for pioglitazone related compounds by HPLC using a YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, 4.6 x 250 mm column, a 0.1 M ammonium acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1) mobile phase, a 40µL injection volume, 0.7 mL/min flow rate,

25°C column temperature and 269 nm wavelength for the UV dectector. The results of the test are reported in Table 2 below.

The final polished tablet was packaged in a 100 cc HDPE bottle containing one (1) 3g SORB-IT® desiccant canister and subjected to accelerated stability conditions of 40°C and 75% relative humidity for fifteen days, 1 month, 2 months, 3 months and 6 months. After storage, the final polished tablet was tested and found to contain the following pioglitazone related compounds when tested by HPLC using a YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, 4.6 x 250 mm column, a 0.1 M ammonium acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1) mobile phase, a 40µL injection volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column temperature and 269 nm wavelength for the UV dectector.

TABLE 2

	Initial	0.5 M	1M	2 M	3M	6M
Name	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
RS-1	0.01	0.01	0.01	N.D.	N.D.	N.D.
RS-2	0.02	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03
RS-3	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04
RS-4	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.01
RS-5	0.04	0.04	0.03	0.04	0.04	0.04

EXAMPLE 9

A controlled release tablet containing 1000 mg of metformin HCl and 15 mg pioglitazone is prepared as follows:

I. First Active Drug

A 1000 mg membrane coated tablet is prepared as described in Example 5 above. The 1000 mg membrane coated tablet has the following composition:

CORE

Metformin HCl	1000 mg/tablet
Povidone K-90, USP	78.0 mg/tablet
Sodium Lauryl Sulfate, NF	51.69 mg/tablet

	Magnesium Stearate, NF	5.65 mg/tablet
	SEAL COATING	
	Opadry Clear (YS-1-7006)	47.05 mg/tablet
	MEMBRANE COATING	
5	Cellulose Acetate, 398-10, NF	15.77 mg/tablet
	Triacetin, USP	0.92 mg/tablet
	Polyethylene Glycol 400, NF	1.85 mg/tablet
	Total weight	1201.0 mg/tablet

10 II. Second Active Drug

An immediate release amount of pioglitazone HCl was applied to the 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets prepared in step I. The final tablet had the following composition:

	Metformin HCl membrane coated tablet	1201.0 mg/tablet
15	Seal Coat	
	Opadry Clear (YS-1-7006)	21.0 mg/tablet
	Pioglitazone Coating	
	Pioglitazone HCl	16.53 mg/tablet
	Sodium Chloride	2.5 mg/tablet
20	Opadry Clear (YS-1-7006)	1.850 mg/tablet
	Color Coating	
	Opadry II White (Y-22-7719)	21.54 mg/tablet
	Polishing Coat	
	Candelilla Wax Powder	0.40 mg/tablet

25

The seal coat was applied to the 1000 mg metformin HCl membrane coated tablet. The seal coating was prepared by dispersing 0.249 kg of Opadry Clear in 4.981 kg of alcohol USP and mixing the dispersion for 15 minutes. The dispersion was then sprayed onto approximately 14.24 kg of the 1000 mg metformin HCl tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4±2" from the top of the static bed, 3 spray guns and the following conditions:

30

Spray Rate	25 ± 10 mL/gun/min
Exhaust Temperature	25°C ± 5°C
Atomization Air Pressure	10-40 psi

Pan Speed	4-9 rpm
Supply Air Flow	300±150 CFM
Pattern Air Pressure	10-40 psi

5 The seal coating dispersion was continuously stirred until it was consumed during the coating process.

 The pioglitazone coating was applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets. The pioglitazone coating was prepared by mixing 3.793 kg of alcohol USP and 1.07 kg of purified water and slowly dispersing 0.024 kg of Opadry Clear into the solvent mixture. Once the Opadry Clear was dispersed, it was homogenized for about 10 minutes. Once the Opadry Clear dispersion was homogenized, 0.032 kg of sodium chloride was added to the dispersion and homogenized for about 2 minutes. After the sodium chloride was homogenized, 0.212 kg of pioglitazone HCl was slowly dispersed into the solvent mix and then homogenized for about 10 minutes. Once the pioglitazone HCl was homogenized, the homogenizer was removed from the mixing vessel and replaced with an air mixer and mixed for an additional 15 minutes. The pioglitazone suspension was stirred until the suspension was consumed during the coating process. This coating solution contained approximately 8% excess material to compensate for material loss during the coating process. The pioglitazone HCl suspension was applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ±2" above the top of the static bed, 3 spray guns and the following conditions:

25	Spray Rate	25±10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	25±5°C
	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpms
	Pattern Air Pressure	10-40 psi
	Supply Air Flow	300±150 CFM

30

 Once the pioglitazone coating was applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets, a color or aesthetic coating of Opadry II White was applied to the pioglitazone coated tablet. The aesthetic coating was prepared by dispersing 0.255 kg of Opadry II White (Y-22-7719) in 5.109 kg of



alcohol USP and mixing the dispersion for about 1 hour. The Opadry II White dispersion was sprayed onto the pioglitazone HCl coated tablets using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4±2" from the top of the static bed, 3 spray guns and the following conditions:

5	Spray Rate	25 ± 10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	25°C±5°C
	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpm
	Supply Air Flow	300±150 CFM
10	Pattern Air Pressure	10-40 psi

The color coating dispersion was continuously stirred until the dispersion was consumed during the coating process.

Once the aesthetic coating suspension was consumed, the tablets was dried in
15 the coating pan for about 5 minutes with a pan speed of about 2-8 rpms and an exhaust temperature of 25 ± 5°C. Once the tablets were dried, the exhaust air was turned off and the pan speed was adjusted to about 3-4 rpms and 0.004 kg of Candellia wax powder that had been passed through a 60 mesh screen was sprinkled onto the tablets. After the tablets have rolled in the wax for about 5 minutes the
20 exhaust air was turned on and the tablets are rolled for an additional 10 minutes.

The finished polished tablet released an average of 95% of the pioglitazone when tested in a USP apparatus type 1 at 100 rpm in a pH 2.0 HCl-0.3M KCl buffer solution. The final tablets also exhibited a hardness greater than 35 kp and a friability of 0.00%. The final tablet was tested for pioglitazone related compounds by HPLC
25 using a YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, 4.6 x 250 mm column, a 0.1 M ammonium acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1) mobile phase, a 40µL injection volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column temperature and 269 nm wavelength for the UV dectector. The results of the test are reported in Table 3 below.

The final polished tablet was packaged in a 100 cc HDPE bottle containing
30 one (1) 2g SORB-IT® desiccant canister and subjected to accelerated stability conditions of 40°C and 75% relative humidity for one month. After storage, the final polished tablet was tested and found to contain the following pioglitazone related compounds when tested by HPLC using a YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, 4.6 x 250 mm column, a 0.1 M ammonium acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1)

mobile phase, a 40 μ L injection volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column temperature and 269 nm wavelength for the UV detector.

TABLE 3

5

	Name	Relative Retention Time	Initial	1 month
			Amount (%)	Amount(%)
	RS-1	0.7	ND	ND
	Pioglitazone	1.0		
10	RS-2	1.5	0.02	0.02
	RS-3	3.4	0.03	0.05
	RS-4	1.2	0.03	0.02
	RS-5	2.8	0.05	0.04

15

EXAMPLE 10

A controlled release tablet containing 1000 mg of metformin HCl and 15 mg pioglitazone was prepared as follows:

20

A. First Active Drug Core

A cellulose acetate coated metformin HCL tablet is prepared as described in Example 5.

25

B. Second Active Drug

An immediate release amount of pioglitazone HCL was applied to the 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets prepared above in step A. The final tablet has the following composition:

30

Metformin HCl membrane coated tablet	1201.0 mg/tablet
Seal Coat	
Opadry Clear (YS-1-7006)	9.00 mg/tablet
Pioglitazone Coating	
Pioglitazone HCl	16.53 mg/tablet
Hydroxypropyl Cellulose, NF (HPC-SSL)	4.5 mg/tablet

	Lactose Monohydrate, NF	15.0 mg/tablet
	(modified spray dried)	
	Polyethylene Glycol 8000, NF	0.225 mg/tablet
	Titanium Dioxide, USP	0.450 mg/tablet
5	Color Coating	
	Hydroxypropyl Cellulose, NF (HPC-SSL)	5.5 mg/tablet
	Polyethylene Glycol 8000, NF	1.375 mg/tablet
	Titanium Dioxide, USP	0.60 mg/tablet
	Polishing Coat	
10	Candelilla Wax Powder	0.40 mg/tablet

The seal coat was applied to approximately 14.36 kg of the 1000 mg metformin HCl membrane coated tablet prepared in step A described above. The seal coating was prepared by dispersing about 0.108 kg of Opadry Clear (YS-1-7006) in about 1.345 kg of purified water for 30 minutes. The dispersion was then sprayed onto approximately 14.36 kg of the 1000 mg metformin HCl tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4±2" from the top of the static bed, 3 spray guns and the following conditions:

	Spray Rate	20 ± 10 mL/gun/min
20	Exhaust Temperature	40°C ± 5°C
	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpm
	Supply Air Flow	300±100 CFM
	Pattern Air Pressure	10-40 psi

25

The pioglitazone coating was applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets. The pioglitazone coating was prepared by slowly dispersing about 0.059 kg of hydroxypropyl cellulose (HPC-SLL) in about 6.034 kg of purified water. The HPC-SSL and water was mixed for about 20 minutes, then 0.197 kg of lactose monohydrate, NF (modified spray dried) was added to the HPC-SSL/water mixture and mixed for about 2 minutes. After the lactose was mixed in, approximately 0.003 kg of polyethylene glycol 8000 NF and 0.006 kg of titanium dioxide, USP were added to the water, HPC-SSL, NF and lactose mixture and mixed for about 5 minutes. After about 5 minutes of mixing about 0.217 kg pioglitazone

hydrochloride was dispersed into the coating solution. This coating solution contained approximately 10% excess material to compensate for material loss during the coating process. The pioglitazone suspension was stirred until the suspension was consumed during the coating process. The pioglitazone HCl suspension was applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " above the top of the static bed, 3 spray guns, with the following conditions:

	Spray Rate	20 ± 10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	$40 \pm 5^\circ\text{C}$
10	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpms
	Pattern Air Pressure	10-40 psi
	Supply Air Flow	300 ± 100 CFM

Once the pioglitazone coating was applied to the seal coated 1000 mg metformin HCl membrane coated tablets, a color or aesthetic coating was applied to the pioglitazone coated tablet. The color coating was prepared by dispersing about 0.066 kg of HPC-SSL, 0.016 kg of polyethylene glycol 8000, NF and 0.007 titanium dioxide, USP in 0.894 kg of purified water and mixing the dispersion for about 30 minutes. The color coating was sprayed onto the pioglitazone HCl coated tablets using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " from the top of the static bed, 3 spray guns and the following conditions:

	Spray Rate	20 ± 10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	$40^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$
25	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpm
	Supply Air Flow	300 ± 100 CFM
	Pattern Air Pressure	10-40 psi

The color coating dispersion was continuously stirred until the dispersion was consumed during the coating process.

Once the color coating suspension was consumed, the tablets were dried in the coating pan for about 5 minutes with a pan speed of about 2-8 rpms and an exhaust temperature of $40 \pm 5^\circ\text{C}$. Once the tablets were dried, the exhaust air was turned off

and the pan speed was adjusted to about 3-4 rpm's and 0.005 kg of Candellia wax powder that had been passed through a 60 mesh screen was sprinkled onto the tablets. After the tablets were rolled in the wax for about 5 minutes the exhaust air was turned on and the tablets were rolled for an additional 10 minutes.

5 The finished polished tablet released greater than 95% of the pioglitazone when tested in a USP apparatus type 1 at 100 rpm in a pH 2.0 HCl-0.3M KCl buffer solution. The final tablets also exhibited a hardness greater than 35 kp and a friability of 0.0%. The final tablet was tested for pioglitazone related compounds by HPLC using a YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120Å, 4.6 x 250 mm column, a 0.1 M ammonium acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1) mobile phase, a 40 μ L injection
10 volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column temperature and 269 nm wavelength for the UV dectector. The results of the test are reported in Table 4 below.

The final polished tablet was packaged in a 100 cc HDPE bottle containing one (1) 3g SORB-IT® desiccant canister and subjected to accelerated stability
15 conditions of 40°C and 75% relative humidity for fifteen days, 1 month, 2 months and 3 months. After storage, the final polished tablet was tested and found to contain the following pioglitazone related compounds when tested by HPLC using a YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120Å, 4.6 x 250 mm column, a 0.1 M ammonium acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1) mobile phase, a 40 μ L injection
20 volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column temperature and 269 nm wavelength for the UV dectector.

TABLE 4

	Initial	0.5 M	1M	2 M	3M
Name	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
RS-1	N.D.	0.01	N.D.	N.D.	N.D.
RS-2	0.02	0.03	0.03	0.03	0.02
RS-3	0.03	0.04	0.04	0.04	0.03
RS-4	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02
RS-5	0.03	0.04	0.05	0.04	0.04

EXAMPLE 11

A controlled release tablet containing 500 mg of metformin HCl and 15 mg pioglitazone was prepared as follows:

5 A. First Active Drug Core

I. Metformin Granules (% composition)

Metformin HCl 92.76%

Povidone K-90, USP 7.24%

10 About 139.14 kg of metformin HCl was delumped by passing it through a comil equipped with a number 813 screen and no spacer at 840-850 rpm and collecting it in a clean, polyethylene-lined container. About 10.86 kg of povidone, K-30 was dissolved in about 206.34 kg of purified water. The delumped metformin HCl was then added to a top-spray fluidized bed granulator (Glatt Brand GPCG-60) and

15 granulated by spraying the binding solution of povidone and water under the following conditions: product temperature of about 38-43°C, inlet air temperature of 60-95°C; atomization air pressure of 2.5-3 bars and spray rate of 500 g/min (491-515 g/min) for first 15 minutes, 700 g/min (680-710 g/min) for 15-30 minutes, 900 g/min (860-910 g/min) for 30-45 minutes, 1100 g/min (1090-1170 g/min) for 45-60 minutes

20 and about 1200 g/min (1170-1220 g/min) for the remainder of the spray time. After the binding solution has been sprayed, the granules were dried in the fluidized bed until the loss on drying (LOD) was less than 2%.

Once the granules were dried, they are passed through a Comil equipped with a number 1143 stainless steel screen and a #075 spacer at a speed of 1086-1088 rpms.

25 The above process was repeated a second time to produce a total of about 300 kg of metformin granules.

II. Metformin Blend (% composition)

Metformin HCl Granules 94.95%

30 Sodium Lauryl Sulfate, NF 4.55%

Magnesium Stearate, NF 0.50%

The about 300 kg of metformin granules prepared above in step I were added to a 50 cu. ft. slant cone blender along with about 14.38 kg of sodium lauryl sulfate,

NF and blended for about 20 minutes. About 1.58 kg of magnesium stearate, NF was then passed through a 40 mesh stainless steel sieve and added to the slant cone blender and blended for an additional five minutes.

The blend was compressed into metformin uncoated cores using a rotary press fitted with 15/32" round compound cup, pre-compression force of 14 kp and main compression force of 34 kp. The resulting tablets has a weight between 523-613 g with a target weight of 568 g, hardness between 14-26 kp (target of 20 kp) and a friability of less than or equal to 0.8%.

10	III. Metformin Seal Coated Tablets	(% composition)
	Metformin HCl Uncoated Tablets	96.02%
	OPADRY Clear (YS-1-7006)	3.98%

Approximately 57.61 kg of the uncoated tablets prepared in step II above were seal coated by applying a solution of about 2.388 kg of OPADRY Clear (YS-1-7006) and 21.50 kg of purified water onto the tablets using a pan coater. The pan coater was a 36 inch O'Hara Labcoat III with three (3) spray guns at a distance of 8-11 inches from the bed. The coating conditions were:

	Exhaust Temperature:	40-47°C
20	Atomization Pressure	50±10 psi
	Air Volume	1000±200 CFM
	Spray Rate	180±60 g/min (60±20ml/gun/min)
	Pan Speed	4-8 rpm.

25	IV <u>Membrane</u>	(% composition)
	Metformin Seal Coated Tablets	95.521%
	Cellulose Acetate (398-10) ²	3.807%
	Triacetin	0.145%
30	PEG 400	0.289%

² acetyl content 39.3-40.3%

Approximately 51.06 kg of acetone is added to a stainless steel tank followed by about 2.281 kg of cellulose acetate and mixed for about 20 minutes until the solution becomes clear. Once the solution is clear about 0.269 kg of polyethylene glycol 400 is added to the solution and mixed for about 5 minutes followed by the addition of about 0.135 kg of triacetin. The solution is mixed for an additional 5 minutes.

About 59.07 kg of the seal coated metformin HCl tablets are loaded into a GPCG-60 (Glatt) brand fluidized bed coater with Wurster insert (size 18" by 45 mm high) with a nozzle of size 1.5 mm. The seal coated metformin HCl tablets are fluidized and the product temperature is adjusted to about $21 \pm 3^\circ\text{C}$. The cellulose acetate solution is sprayed onto the fluidized seal coated metformin HCl tablets with an atomization pressure of about 2.0-3.0 bars, air volume of 1400 ± 300 CFM and a spray rate of 400 ± 100 g/min until a weight gain of 3-5% (target 3.8%) is obtained. Once the desired amount of membrane coating has been applied the membrane coated tablets are dried in the fluidized bed $21 \pm 3^\circ\text{C}$ and 1200 ± 100 CFM for about 10 minutes followed by 40°C and 1200 ± 100 CFM for about 5 minutes.

The resulting membrane coated tablets are laser drilled to create an orifice in the approximate center of each side of the membrane coated tablet (i.e 2 orifices) with an average diameter of 0.5 mm per orifice. The top micrometer is 5.4 ± 2 mm, bottom micrometer is 6.75 ± 2 mm, the pulse width of the laser is 170 ± 70 and pulse delay of 290 ± 150 .

B. Second Active Drug

An immediate release amount of pioglitazone HCL was applied to the 500 mg metformin HCl membrane coated tablets prepared in step A. The final tablet had the following composition:

Metformin HCl membrane coated tablet	618.9 mg/tablet
Seal Coat	
Opadry Clear (YS-1-7006)	11.5 mg/tablet
Pioglitazone Coating	
Pioglitazone HCl	16.53 mg/tablet
Sodium Chloride	2.5 mg/tablet
Opadry Clear (YS-1-7006)	1.850 mg/tablet
Color Coating	

Opadry II White (Y-22-7719)	10.77 mg/tablet
Polishing Coat	
Candelilla Wax Powder	0.20 mg/tablet

5 The seal coat was applied to the 500 mg metformin HCl membrane coated tablet. The seal coating was prepared by dispersing 0.243 kg of Opadry Clear in 3.473 kg of alcohol USP and mixing the dispersion for 15 minutes. The dispersion was then sprayed onto approximately 13.08 kg of the 1000 mg metformin HCl tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4±2" from the
10 top of the static bed, 3 spray guns and the following conditions:

Spray Rate	25 ± 10 mL/gun/min
Exhaust Temperature	25°C ± 5°C
Atomization Air Pressure	10-40 psi
Pan Speed	4-9 rpm
15 Supply Air Flow	200±100 CFM
Pattern Air Pressure	10-40 psi

The seal coating dispersion was continuously stirred until it was consumed during the coating process.

20 The pioglitazone coating then was applied to the seal coated 500 mg metformin HCl membrane coated tablets. The pioglitazone coating was prepared by mixing 5.656 kg of alcohol USP and 1.595 kg of purified water and slowly dispersing 0.045 kg of Opadry Clear into the solvent mixture. Once the Opadry Clear was dispersed, it was homogenized for about 10 minutes. Once the Opadry Clear
25 dispersion was homogenized, 0.061 kg of sodium chloride was added to the dispersion and homogenized for about 2 minutes. After the sodium chloride is homogenized, 0.402 kg of pioglitazone HCl was slowly dispersed into the solvent mix and then homogenized for about 10 minutes. Once the pioglitazone HCl was homogenized, the homogenizer was removed from the mixing vessel and replaced
30 with an air mixer and mixed for an additional 15 minutes. The pioglitazone suspension was stirred until the suspension is consumed during the coating process. This coating solution contained approximately 15% excess material to compensate for material loss during the coating process. The pioglitazone HCl suspension was applied to the seal coated 500 mg metformin HCl membrane coated tablet cores using

a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " above the top of the static bed with 3 spray guns and the following conditions:

	Spray Rate	25 ± 10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	$25 \pm 5^\circ\text{C}$
5	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpms
	Pattern Air Pressure	10-40 psi
	Supply Air Flow	200 ± 100 CFM

10 Once the pioglitazone coating was applied to the seal coated 500 mg metformin HCl membrane coated tablets, a color or aesthetic coating of Opadry II White was applied to the pioglitazone coated tablet. The aesthetic coating was prepared by dispersing 0.228 kg of Opadry II White (Y-22-7719) in 3.253 kg of alcohol USP and mixing the dispersion for about 1 hour. The Opadry II White
15 dispersion was then sprayed onto the pioglitazone HCl coated tablets using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " from the top of the static bed, 3 spray guns and the following conditions:

	Spray Rate	25 ± 10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	$25^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$
20	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpm
	Supply Air Flow	200 ± 100 CFM
	Pattern Air Pressure	10-40 psi

25 The color coating dispersion was continuously stirred until the dispersion was consumed during the coating process.

Once the aesthetic coating suspension was consumed, the tablets were dried in the coating pan for about 5 minutes with a pan speed of about 2-8 rpms and an exhaust temperature of $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Once the tablets were dried, the exhaust air was
30 turned off and the pan speed was adjusted to about 3-4 rpms and 0.004 kg of Candellia wax powder that had been passed through a 60 mesh screen was sprinkled onto the tablets. After the tablets rolled in the wax for about 5 minutes the exhaust air was turned on and the tablets were rolled for an additional 10 minutes.

The finished polished tablet released greater than of 95% of the pioglitazone when tested in a USP apparatus type 1 at 100 rpm in a pH 2.0 HCl-0.3M KCl buffer solution. The final tablets also exhibited a hardness greater than 35 kp and a friability of 0.00%. The final tablet was tested for pioglitazone related compounds by HPLC using a YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120Å, 4.6 x 250 mm column, a 0.1 M ammonium acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1) mobile phase, a 40 μ L injection volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column temperature and 269 nm wavelength for the UV detector. The results of the test are reported in Table 5 below.

The final polished tablet was packaged in a 100 cc HDPE bottle containing one (1) 1g SORB-IT® desiccant canister and subjected to accelerated stability conditions of 40°C and 75% relative humidity for one month. After storage, the final polished tablet was tested and found to contain the following pioglitazone related compounds when tested by HPLC using a YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120Å, 4.6 x 250 mm column, a 0.1 M ammonium acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1) mobile phase, a 40 μ L injection volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column temperature and 269 nm wavelength for the UV detector.

TABLE 5

	Name	Initial	1 M
		(%)	(%)
	RS-1	N.D.	N.D.
	RS-2	0.03	0.03
	RS-3	0.04	0.05
	RS-4	0.03	0.02
	RS-5	0.04	0.04

EXAMPLE 12

A controlled release tablet containing 500 mg of metformin HCl and 15 mg pioglitazone was prepared as follows:

A. First Active Drug Core

The 500 mg cellulose acetate metformin HCl core was prepared as described in Example 11.

B. Second Active Drug

5 An immediate release amount of pioglitazone HCL was applied to the 500 mg metformin HCl membrane coated tablets prepared above in step A. The final tablet had the following composition:

	Metformin HCl membrane coated tablet	618.9 mg/tablet
	Seal Coat	
10	Opadry Clear (YS-1-7006)	4.50 mg/tablet
	Pioglitazone Coating	
	Pioglitazone HCl	16.53 mg/tablet
	Hydroxypropyl Cellulose (HPC-SSL)	6.0 mg/tablet
	Lactose Monohydrate, NF	50.0 mg/tablet
15	(modified spray dried)	
	Polyethylene Glycol 8000, NF	0.300 mg/tablet
	Titanium Dioxide, USP	0.600 mg/tablet
	Color Coating	
	Hydroxypropyl Cellulose (HPC-SSL)	2.75 mg/tablet
20	Polyethylene Glycol 8000, NF	0.688 mg/tablet
	Titanium Dioxide, USP	0.300 mg/tablet
	Polishing Coat	
	Candelilla Wax Powder	0.20 mg/tablet

25 The seal coat was applied to approximately 12.36 kg of the 500 mg metformin HCl membrane coated tablet prepared in step A described above. The seal coating was prepared by dispersing about 0.090 kg of Opadry Clear (YS-1-7006) in about 1.124 kg of purified water for 30 minutes. The dispersion was then sprayed onto approximately 12.36 kg of the 500 mg metformin HCl tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " from the top of the static bed, 3 spray guns and the following conditions:

Spray Rate	20 ± 10 mL/gun/min
Exhaust Temperature	$40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
Atomization Air Pressure	10-40 psi

29

Pan Speed	4-9 rpm
Supply Air Flow	300±100 CFM
Pattern Air Pressure	10-40 psi

5 The pioglitazone coating then was applied to the seal coated 500 mg metformin HCl membrane coated tablets. The pioglitazone coating was prepared by slowly dispersing about 0.134 kg of hydroxypropyl cellulose (HPC-SLL) in about 13.692 kg of purified water. The HPC-SLL and water was mixed for about 20 minutes, then 1.119 kg of lactose monohydrate, NF (modified spray dried) was added
10 to the HPC-SLL/water mixture and mixed for about 2 minutes. After the lactose was mixed in, approximately 0.007 kg of polyethylene glycol 8000 NF and 0.013 kg of titanium dioxide, USP were added to the water, HPC-SLL and lactose mixture and mixed for about 5 minutes. After about 5 minutes of mixing about 0.370 kg pioglitazone hydrochloride was dispersed into the coating solution. This coating
15 solution contained approximately 12% excess material to compensate for material loss during the coating process. The pioglitazone suspension was stirred until the suspension is consumed during the coating process. The pioglitazone HCl suspension was applied to the seal coated 500 mg metformin HCl membrane coated tablet cores using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " above the top
20 of the static bed, 3 spray guns, with the following conditions:

	Spray Rate	20±10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	40±5°C
	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpms
25	Pattern Air Pressure	10-40 psi
	Supply Air Flow	300±100 CFM

Once the pioglitazone coating was applied to the seal coated 500 mg metformin HCl membrane coated tablets, a color or aesthetic coating was applied to
30 the pioglitazone coated tablet. The color coating was prepared by dispersing about 0.055 kg of HPC-SLL, NF 0.014 kg of polyethylene glycol 8000, NF and 0.006 titanium dioxide, USP in 0.747 kg of purified water and mixing the dispersion for about 30 minutes. The color coating was then sprayed onto the pioglitazone HCl

coated tablets using a 24" O'Hara Labcoat III pan coater with the nozzle tip set 4 ± 2 " from the top of the static bed, 3 spray guns and the following conditions:

	Spray Rate	20 ± 10 mL/gun/min
	Exhaust Temperature	$40^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$
5	Atomization Air Pressure	10-40 psi
	Pan Speed	4-9 rpm
	Supply Air Flow	300 ± 100 CFM
	Pattern Air Pressure	10-40 psi

10 The color coating dispersion was continuously stirred until the dispersion was consumed during the coating process.

Once the color coating suspension was consumed, the tablets were dried in the coating pan for about 5 minutes with a pan speed of about 2-8 rpms and an exhaust temperature of $40 \pm 5^\circ\text{C}$. Once the tablets were dried, the exhaust air was turned off
15 and the pan speed was adjusted to about 3-4 rpms and 0.004 kg of Candellia wax powder that had been passed through a 60 mesh screen was sprinkled onto the tablets. After the tablets rolled in the wax for about 5 minutes the exhaust air was turned on and the tablets were rolled for an additional 10 minutes.

The finished polished tablet released greater than 95% of the pioglitazone
20 when tested in a USP apparatus type 1 at 100 rpm in a pH 2.0 HCl-0.3M KCl buffer solution. The final tablets also exhibited a hardness greater than 35 kp and a friability of 0.01%. The final tablet was tested for pioglitazone related compounds by HPLC using a YMC-ODS-AQ, $5\mu\text{m}$, $120\text{\AA}$, 4.6×250 mm column, a 0.1 M ammonium acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1) mobile phase, a $40\mu\text{L}$ injection
25 volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column temperature and 269 nm wavelength for the UV detector. The results of the test are reported in Table 6 below.

The final polished tablet was packaged in a 100 cc HDPE bottle containing one (1) 3g SORB-IT® desiccant canister and subjected to accelerated stability conditions of 40°C and 75% relative humidity for 1 month and 2 months. After
30 storage, the final polished tablet was tested and found to contain the following pioglitazone related compounds when tested by HPLC using a YMC-ODS-AQ, $5\mu\text{m}$, $120\text{\AA}$, 4.6×250 mm column, a 0.1 M ammonium acetate buffer:acetonitrile:glacial acetic acid (25:25:1) mobile phase, a $40\mu\text{L}$ injection volume, 0.7 mL/min flow rate, 25°C column temperature and 269 nm wavelength for the UV detector.



TABLE 6

	Initial	1M	2M
<u>Name</u>	<u>(%)</u>	<u>(%)</u>	<u>(%)</u>
RS-1	N.D.	N.D.	N.D.
RS-2	0.02	0.02	0.02
RS-3	0.03	0.03	0.04
RS-4	0.03	0.02	0.02
RS-5	0.04	0.03	0.04

While certain preferred and alternative embodiments of the invention have been set forth for purposes of disclosing the invention, modifications to the disclosed embodiments may occur to those who are skilled in the art. Accordingly, the appended claims are intended to cover all embodiments of the invention and modifications thereof which do not depart from the spirit and scope of the invention.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical dosage form having a first and second active drug, said dosage form comprising:

- (a) a controlled release core comprising an antihyperglycemic drug and at least one pharmaceutically acceptable excipient; and
- (b) an immediate release thiazolidinedione derivative containing component that comprises a thiazolidinedone derivative and a low viscosity water soluble binder;

wherein not less than 85%, of the thiazolidinedione is released from the dosage form within 45 minutes when tested according to the United States Pharmacopeia (USP) 26, with Apparatus 1 at 100 rpm, 37 °C and 900 ml of 0.3 M KCl-HCl Buffer, pH 2.0.

2. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein not less than 90%, of the thiazolidinedione is released from the dosage form within 45 minutes when tested according to the United States Pharmacopeia (USP) 26, with Apparatus 1 at 100 rpm, 37 °C and 900 ml of 0.3 M KCl-HCl Buffer, pH 2.0.

3. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein not less than 95%, of the thiazolidinedione is released from the dosage form within 45 minutes when tested according to the United States Pharmacopeia (USP) 26, with Apparatus 1 at 100 rpm, 37 °C and 900 ml of 0.3 M KCl-HCl Buffer, pH 2.0.

4. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein not less than 100%, of the thiazolidinedione is released from the dosage form within 45 minutes when tested according to the United States Pharmacopeia (USP) 26, with Apparatus 1 at 100 rpm, 37 °C and 900 ml of 0.3 M KCl-HCl Buffer, pH 2.0.

5. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein not less than 85%, of the thiazolidinedione is released from the dosage form within 40 minutes when tested according to the United States Pharmacopeia (USP) 26, with Apparatus 1 at 100 rpm, 37 °C and 900 ml of 0.3 M KCl-HCl Buffer, pH 2.0.

6. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein not less than 90%, of the thiazolidinedione is released from the dosage form within 40



minutes when tested according to the United States Pharmacopeia (USP) 26, with Apparatus 1 at 100 rpm, 37 °C and 900 ml of 0.3 M KCl-HCl Buffer, pH 2.0.

- 5 7. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein not less than 95%, of the thiazolidinedione is released from the dosage form within 40 minutes when tested according to the United States Pharmacopeia (USP) 26, with Apparatus 1 at 100 rpm, 37 °C and 900 ml of 0.3 M KCl-HCl Buffer, pH 2.0.
- 10 8. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein not less than 100%, of the thiazolidinedione is released from the dosage form within 40 minutes when tested according to the United States Pharmacopeia (USP) 26, with Apparatus 1 at 100 rpm, 37 °C and 900 ml of 0.3 M KCl-HCl Buffer, pH 2.0.
- 15 9. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein not less than 85%, of the thiazolidinedione is released from the dosage form within 30 minutes when tested according to the United States Pharmacopeia (USP) 26, with Apparatus 1 at 100 rpm, 37 °C and 900 ml of 0.3 M KCl-HCl Buffer, pH 2.0.
- 20 10. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein not less than 90%, of the thiazolidinedione is released from the dosage form within 30 minutes when tested according to the United States Pharmacopeia (USP) 26, with Apparatus 1 at 100 rpm, 37 °C and 900 ml of 0.3 M KCl-HCl Buffer, pH 2.0.
- 25 11. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein not less than 95%, of the thiazolidinedione is released from the dosage form within 30 minutes when tested according to the United States Pharmacopeia (USP) 26, with Apparatus 1 at 100 rpm, 37 °C and 900 ml of 0.3 M KCl-HCl Buffer, pH 2.0.
- 30 12. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein not less than 100%, of the thiazolidinedione is released from the dosage form within 30 minutes when tested according to the United States Pharmacopeia (USP) 26, with Apparatus 1 at 100 rpm, 37 °C and 900 ml of 0.3 M KCl-HCl Buffer, pH 2.0.

13. A pharmaceutical dosage form having a first and second active drug, said dosage form comprising:
- (a) a controlled release core comprising an antihyperglycemic drug and at least one pharmaceutically acceptable excipient; and
- 5 (b) an immediate release thiazolidinedione derivative containing component that comprises a thiazolidinedione derivative and a low viscosity water soluble binder; wherein the total thiazolidinedione related compounds or impurities in the final dosage form are not more than 0.6 as determined by high performance liquid chromatography.
- 10 14. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 13 wherein the total thiazolidinedione related compounds are not more than 0.5%.
15. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 13 wherein the total thiazolidinedione related compounds are not more than 0.5%.
16. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 13 wherein each
- 15 individual thiazolidinedione related compound or impurity in the final dosage form is not more than 0.25%.
17. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 16 wherein each individual thiazolidinedione related compound or impurity in the final dosage form is not more than 0.20%.
- 20 18. The pharmaceutical dosage form as defined in claim 17 wherein each individual thiazolidinedione related compound or impurity in the final dosage form is not more than 0.10%.
19. The dosage form of claim 1 wherein said controlled release core is an osmotic tablet.
- 25 20. The dosage form of claim 19 wherein the osmotic tablet comprises:
- (a) a core comprising:
- (i) 50-98% of said antihyperglycemic drug;
- (ii) 0.1-40% of a binding agent;
- (iii) 0-20% of an absorption enhancer; and
- 30 (iv) 0-5% of a lubricant;
- (b) optionally a seal coat surrounding the core; and
- (c) a sustained release membrane comprising:
- (i) 50-99% of a polymer;
- (ii) 0-40% of a flux enhancer and

(iii) 0-25% of a plasticizer, said membrane having at least one passageway formed therein for release of the antihyperglycemic drug.

21. The dosage form of claim 1 wherein said antihyperglycemic drug is a biguanide.

5 22. The dosage form of claim 1 wherein said thiazolidinedione derivative is troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, ciglitazone or pharmaceutically acceptable salts, isomers or derivatives thereof.

23. The dosage form of claim 1 wherein said core is substantially free from any gelling or expanding polymer.

10 24. The dosage form of claim 1 wherein said controlled release of said antihyperglycemic drug provides a T_{max} of 6-12 hours.

25. The dosage form of claim 1 wherein said release of the thiazolidinedione derivative provides a T_{max} of 1-12 hours.

15 26. The dosage form of claim 25 wherein said release of the thiazolidinedione derivative provides a T_{max} of 1-4 hours.

27. The dosage form of claim 13 wherein said controlled release core is an osmotic tablet.

28. The dosage form of claim 27 wherein the osmotic tablet comprises:

(d) a core comprising;

- 20 (i) 50-98% of said antihyperglycemic drug;
(ii) 0.1-40% of a binding agent;
(iii) 0-20% of an absorption enhancer; and
(iv) 0-5% of a lubricant;

(e) optionally a seal coat surrounding the core; and

25 (f) a sustained release membrane comprising;

- (iv) 50-99% of a polymer;
(v) 0-40% of a flux enhancer and
(vi) 0-25% of a plasticizer, said membrane having at least one passageway formed therein for release of the antihyperglycemic drug.

30

29. The dosage form of claim 13 wherein said antihyperglycemic drug is a biguanide.

30. The dosage form of claim 13 wherein said thiazolidinedione derivative is troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, ciglitazone or pharmaceutically acceptable salts, isomers or derivatives thereof.
- 5 31. The dosage form of claim 13 wherein said core is substantially free from any gelling or expanding polymer.
32. The dosage form of claim 13 wherein said controlled release of said antihyperglycemic drug provides a Tmax of 6-12 hours.
33. The dosage form of claim 13 wherein said release of the thiazolidinedione derivative provides a Tmax of 1-12 hours.
- 10 34. The dosage form of claim 33 wherein said release of the thiazolidinedione derivative provides a Tmax of 1-4 hours.
35. The dosage form of claim 1 wherein the water soluble binder of the immediate release thiazolidinedione derivative containing component has a viscosity of less than 50 mPa.S when tested as a 2% aqueous solution at 20°C.
- 15 36. The dosage form of claim 35 wherein the water soluble binder of the immediate release thiazolidinedione derivative containing component has a viscosity of less than 25 mPa.S when tested as a 2% aqueous solution at 20°C.
37. The dosage form of claim 35 wherein the water soluble binder of the immediate release thiazolidinedione derivative containing component has a viscosity of less than 10 mPa.S when tested as a 2% aqueous solution at 20°C.
- 20 38. The dosage form of claim 35 wherein the water soluble binder of the immediate release thiazolidinedione derivative containing component has a viscosity between 2 and 6 mPa.S when tested as a 2% aqueous solution at 20°C.
- 25 39. The dosage form of claim 37 wherein the water soluble binder of the immediate release thiazolidinedione derivative containing component is hydroxypropyl cellulose.
40. The dosage form of claim 38 wherein the water soluble binder of the immediate release thiazolidinedione derivative containing component is hydroxypropyl cellulose.
- 30 41. The dosage form of claim 13 wherein the water soluble binder of the immediate release thiazolidinedione derivative containing component has a viscosity of less than 50 mPa.S when tested as a 2% aqueous solution at 20°C.



42. The dosage form of claim 41 wherein the water soluble binder of the immediate release thiazolidinedione derivative containing component has a viscosity of less than 25 mPa.S when tested as a 2% aqueous solution at 20°C.
43. The dosage form of claim 41 wherein the water soluble binder of the immediate release thiazolidinedione derivative containing component has a viscosity of less than 10 mPa.S when tested as a 2% aqueous solution at 20°C.
44. The dosage form of claim 41 wherein the water soluble binder of the immediate release thiazolidinedione derivative containing component has a viscosity between 2 and 6 mPa.S when tested as a 2% aqueous solution at 20°C.
45. The dosage form of claim 43 wherein the water soluble binder of the immediate release thiazolidinedione derivative containing component is hydroxypropyl cellulose.
46. The dosage form of claim 44 wherein the water soluble binder of the immediate release thiazolidinedione derivative containing component is hydroxypropyl cellulose.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US06/09082

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A61K 9/00(2006.01)

USPC: 424/400

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)

U.S. : 424/400

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 practicable, search terms used)
EAST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,099,862 A (CHEN et al.) 08 August 2000 (08.08.2000), abstract, col. 2, lines 40-55, col. 3, lines 5-65 and cols. 5-7, examples 1-2.	1-46
Y	US 4,687,777 A (MEGURO et al.) 18 August 1987 (18.08.1987), col. 1, lines 5-15, col. 2, lines 15-65 and cols. 6-7, example 1.	1-46



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	"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
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

08 July 2006 (08.07.2006)

Date of mailing of the international search report

20 JUL 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Michael Woodward

Telephone No. (571) 272-1600

34

**FORMULACIÓN FARMACÉUTICA NOVEDOSA QUE CONTIENE BIGUANIDA Y UN
DERIVADO DE TIAZALIDINODIONA**

Esta es una solicitud de continuación en parte de una solicitud de patente de los Estados Unidos serie No 10/777.542 presentada en febrero 12, 2004 que es una solicitud de continuación en parte de la solicitud de patente de los Estados Unidos serie No 10/664.804 presentada en septiembre 19, 2003 y la cual reivindica el beneficio de las solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos series Nos. 60/412.180 y 60/412.181 presentada en septiembre 20, 2002.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una forma de dosis farmacéutica que comprende una droga antihiperglicémica en combinación con un derivado de tiazolidinodiona. Más específicamente, la presente invención se relaciona con una forma de dosis oral que comprende una biguanida por ejemplo mertformina o buformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta por ejemplo clorhidrato de metformina o las sales de metformina descritas en las patentes U.S. Nos. 3.957.853 y 4.080.472 que se incorporan aquí como referencia en combinación con el derivado de tiazolidinodiona como se



describió en la patente U:S No 4.687.777 también incorporada aquí como referencia.

Se han utilizado muchas técnicas para suministrar formas de dosis farmacéutica controladas y de liberación prolongada con el fin de mantener los niveles de suero terapéuticos de los medicamentos y minimizar los efectos de las dosis perdidas de drogas causados por la falta de cumplimiento del paciente.

Por ejemplo, se han descrito tabletas de liberación extendida que tiene un núcleo de droga automáticamente activo circundado por una membrana semipermeable. Estas tabletas funcionan al permitir que el componente acuoso de un fluido tal como el fluido gástrico o intestinal permee en la membrana de recubrimiento y disuelvan el ingrediente activo de tal forma que la disolución de droga resultante se puede liberar a través de un pasaje en la membrana de recubrimiento. Alternativamente, si el ingrediente activo es insoluble en el fluido de permeación este se puede empujar a través de un pasaje mediante un agente de expansión tal como un hidrogel. Algunos ejemplos representativos de estos sistemas de tabla osmótica se pueden encontrar en las patentes U.S. No. 3.845.770; 3.916.899; 4.034.758; 4.077.407 y 4.783.337. La patente U.S No 3.952.741 enseña un dispositivo osmótico en donde el agente activo se libera de



un núcleo secundado por una membrana semipermeable solamente después de que se ha desarrollado suficiente presión dentro de la membrana para explotar o romper la membrana en una porción debilitada de la membrana.

El dispositivo osmótico básico descrito en las patentes anteriormente citadas se ha refinado durante el tiempo en un esfuerzo para suministrar mayor control de la liberación del ingrediente activo. Por ejemplo, las patentes U.S. No 4.777.049 y 4.851.229 describen formas de dosis osmóticas que comprenden una pared semipermeable que circunda un núcleo. El núcleo contiene un ingrediente activo y un agente modulante en donde el agente modulante hace que el ingrediente activo sea liberado a través de un pasaje en la membrana semipermeable de una manera pulsada. Los refinamientos adicionales han incluido las modificaciones a la membrana semipermeable que circunda el núcleo activo tal como varían las proporciones de los componentes que forman la membrana, por ejemplo patentes U.S. Nos 5.178.867, 4.587.117 y 4.522.625 o incrementar el número de recubrimientos que circundan el núcleo activo, por ejemplo, patentes U.S. Nos 5.650.170 y 4.892.739.

Ciertas formulaciones de liberación controlada o sostenida que emplean drogas antihiperlipémicas tal como clorhidrato

35

de metformina se han limitado al uso de un agente de expansión o gelificante para controlar la liberación de la droga desde la forma de dosis. Esta investigación limitada se ejemplifica mediante las enseñanzas de la WO96/08243 y mediante el inserto del producto GLUCOFHAGE™ XR que es un producto de metformina HCl de liberación controlada comercialmente disponible de Bristol-Myers Squibb Co.

Los derivados de tiazolidinodiona se han descrito en la patente U.S No 4.687.777. El valor terapéutico de estos compuestos en terapia de combinación se ha descrito adicionalmente en las patentes U.S No 5.859.037; 5.952.356; 5.965.584; 6.150.384 y 6.172.090. Sin embargo, ninguna de estas patentes describe una forma de dosis que tenga las ventajas de la invención objeto.

Las formas de dosis farmacéuticas que contienen combinaciones de drogas antihiperghlicémicas y derivados de tiazolidinodiona han sido propuestas en la técnica. Por ejemplo, la EPO 0749751 (que se incorpora aquí como referencia) enseña las composiciones farmacéuticas que comprenden un mejorador para la sensibilidad de la insulina, que puede ser un compuesto de tiazolidinodiona, en combinación con otros antidiabéticos. Más específicamente, la EPO 0749751 enseña que el mejorador a la sensibilidad de la insulina preferido es la pioglitazona,

8
3

que se puede combinar con otros antidiabéticos tal como la metformina, fenformina o buformina, y además que estas drogas se pueden asociar (mezcladas y/o recubiertas) con excipientes convencionales para suministrar enmascaramientos de sabor o un comportamiento de liberación sostenido. Otros ejemplo de una combinación de drogas antihiperlipémicas y derivados de tiazolidinodiona es la patente U.S. No 6.011.049, (que se incorpora aquí como referencia). Esta patente enseña una composición farmacéutica simple que contiene pioglitazona o trolitazona y metformina en formas de liberación lenta tal como bombas osmóticas o parches para la piel. Otras combinaciones de drogas antihiperlipémicas y derivados de tiazolidinodiona se pueden encontrar en las patentes U.S No 6.524.621; 6.475.521; 6.451.342 y 6.153.632 y las solicitudes de patente PCT WO 01/3594 y WO 01/3594, que se incorporan aquí como referencia.

También se conoce en la técnica la WO 99/47125 y la patente de los Estados Unidos No 6.099.862 que describe una tableta osmótica de metformina recubierta con un recubrimiento de liberación inmediata que contienen una droga antihiperlipémica o una hipoglicémica.

Aunque la técnica anterior enseña formulaciones de dosis farmacéuticas que contiene tanto un compuesto

6C

antihiperglicémico como derivados de tiazolidinodiona, la presente invención suministra números beneficios sobre las enseñanzas de la técnica anterior como se describirá adelante.

Es un objeto de la presente invención suministrar una forma de dosis que comprende una primero droga activa, que se formula para proveer un suministro de liberación controlado o sostenido. Preferiblemente, la primer droga activa es un compuesto antihiperglicémico. La presente invención suministra además una segunda droga activa que preferiblemente es un derivado de tiazolidinodiona. La forma de dosis novedosa descrita aquí provee el suministro de primeras y segundas drogas activas de tal forma que la biodisponibilidad de la droga no disminuye por la presencia del alimento.

Es además un objeto de la presente invención proveer una forma de dosis, como se describió anteriormente, que comprende proveer una primer droga activa como una formulación de liberación controlado sostenida para un compuesto antihiperglicémico, en donde dicho mecanismo de liberación controlado sostenido no es regulado por un polímero en expansión, en combinación con el suministro de



una segunda droga activa por liberación inmediata que comprende un derivado de tiazolidinodiona.

Es también un objeto adicional de la presente invención suministrar una forma de dosis como se describió anteriormente, que comprende suministrar una primer droga activa como una formulación de liberación controlada o sostenida para un compuesto antihiperglicémico en combinación con el suministro de una segunda droga activa por liberación inmediata que comprende un derivado de tiazolidinodiona que puede proveer niveles terapéuticos continuos y no pulsantes de dicha droga antihiperglicémica a un animal o humano necesitado de tal tratamiento durante un periodo de ocho a veinticuatro horas.

Es un objeto adicional de la presente invención suministrar una forma de dosis que comprende el suministro de una primer droga activa como una formulación de liberación controlado o sostenida para un compuesto antihiperglicémico en combinación con el suministro de una segunda droga activa mediante la liberación inmediata que comprende un derivado de tiazolidinodiona que obtiene niveles de plasma pico del compuesto antihiperglicémico aproximadamente 6-12 horas después de la administración luego de una comida y los

14

niveles de plasma pico del derivado de tiazolidinodiona aproximadamente 1-4 horas después de la dosis.

También es un objeto de la presente invención suministrar una forma de dosis que comprende una primer droga activa como una tableta con núcleo farmacéutico de liberación controlada o sostenida que tiene solamente un núcleo osmótico homogéneo en donde el componente de núcleo osmótico se puede hacer utilizando técnicas de compresión de tabletas ordinarias.

Es un objeto anticipado de la presente invención suministrar una forma de dosis que comprende el suministro de una primer droga activa como una formulación controlada o sostenida para un compuesto antihiperglicémico en combinación con el suministro de una segunda droga activa por liberación inmediata que comprende un derivado de tiazolidinodiona que obtiene los niveles de plasma pico del compuesto antihiperglicémico aproximadamente 6-12 horas después de la administración y los niveles de plasma pico del derivado del tiazolidinodiona aproximadamente 1-4 horas después de la dosificación cuando el producto es dosificado luego de una comida.

Es un objeto adicional de la presente invención suministrar una forma de dosis que comprende una droga antihiperglicémica



como un componente de liberación controlada o sostenida y un derivado de tiazolidinodiona como un componente de liberación inmediata, en donde número del 80% de la cantidad total del derivado de tiazolidinodiona es liberado de la forma de dosis dentro de los 30 minutos a menos.

Es una objeto adicional de la presente invención suministrar una forma de dosis estable en estante que comprende una droga antihiperlglicémica como un componente de liberación controlada o sostenida y un derivado de tiazolidinodiona como un componente de liberación inmediata en donde la cantidad total de los compuesto relacionados con tiazolidinodiona o las impurezas no son más del 0.6% después de dos años de almacenamiento y ningún compuesto o impureza individual relacionado es más del 0.2%.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una forma de dosis farmacéutica que comprende una primer droga activa, preferiblemente una droga antihiperlglicémica, en combinación con una segunda droga activa, preferiblemente un derivado de tiazolidinodiona. Más específicamente, la presente invención se relaciona con una forma de dosis oral que comprende una primer droga activa que comprende biguanida tal como



metformina o buformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta por ejemplo clorhidrato de metformina o las sales de metformina, en combinación con una segunda droga activa que comprende un derivado de tiazolidinodiona.

Los objetivos anteriores se cumplen mediante una forma de dosis que comprende una primera y segunda droga activa en donde la primer droga activa se formula como un núcleo de liberación controlado, preferiblemente una tableta osmótica, con un gelificante o poliedro de expansión. El segundo ingrediente activo puede ser parte del núcleo de liberación controlado o puede ser preferiblemente combinado con el núcleo de liberación controlado de una manera que suministre la liberación inmediata del segundo ingrediente activo. Por ejemplo, el segundo ingrediente activo se puede incorporar en una membrana que se aplique al núcleo o al segundo ingrediente activo se pueda aplicar a un núcleo de liberación controlado recubierto o no recubierto.

En una modalidad en la segunda droga activa, que puede ser un derivado de tiazolidinodiona, se suministra como una formulación de liberación inmediata en forma de dosis mientras que el componente antihiper glucémico se suministra como una formulación de liberación controlada en la forma de dosis. La porción de liberación inmediata de la formulación



debe suministrar niveles de plasma pico (T_{max}) de 1-12 horas preferiblemente, 1-4 horas del derivado de tiazolidinodiona mientras que la porción de liberación controlada de la formulación puede suministrar niveles de plasma pico (T_{max}) de 6-12 horas del componente antihiperглиcémico cuando se dosifica luego de una comida.

Preferiblemente, la forma de dosis de acuerdo con la invención objeto puede ser administrada una vez al día, preferiblemente con o después de una comida, y más preferiblemente con o después de una comida nocturna. La forma de dosis objeto puede suministrar niveles terapéuticos de la droga a lo largo del día con niveles de plasma pico (T_{max}) de la droga antihiperглиcémica siendo obtenidos entre las 6-12 horas después de la administración con una comida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención objeto se relaciona con una formulación farmacéutica o una forma de dosis que comprende una primer droga activa que comprende una droga antihiperглиcémica en combinación con una segunda droga activa que comprende un derivado de tiazolidinodiona. Preferiblemente, la droga antihiperглиcémica es una biguanida por ejemplo metformina o buformina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. La



droga antihiperglicémica se suministra de una manera de liberación en una forma de liberación controlada proveniente de un núcleo o de tableta, preferiblemente un núcleo de tableta osmótico con o sin un polímero gelificante o hinchante. El núcleo de la tableta debe incluir la droga antihiperglicémica y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad de la presente invención el núcleo de la tableta incluye la droga antihiperglicémica, un agente de unión y un mejorador de absorción, y el núcleo de la tableta esta preferiblemente recubierto con un recubrimiento polimérico para formar una membrana alrededor de la tableta y ser perforado para crear un pasaje a cada lado de la membrana. La segunda droga activa comprende un derivado de tiazolidinodiona, y se aplica preferiblemente a la membrana del núcleo de la tableta y suministra la liberación inmediata o controlada de dicho derivado de tiazolidinodiona.

El término "drogas antihiperglicémicas como se utiliza en esta especificación como se refiere a drogas que son útiles para controlar o manejar la diabetes melitus no dependiente de insulina (NIDDM). Las drogas antihiperglicémicas incluyen las biguanidas tales como metformina, fenformina o buformina o similares, y las sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o derivados de estas.



El término derivado de tiazolidinodiona como se utiliza en esta especificación se refiere a drogas que son útiles para controlar o manejar el NIDDM. Estas incluyen, pero no están limitadas a, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, ciglitazona o similares, y las sales farmacéuticamente aceptables isómeros o derivados de estas.

El término agente de unión se refiere a cualquier ligador farmacéuticamente aceptable convencionalmente conocido como polivinil pirrolidona, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, polimetacrilato, polivinilalcohol y similares. Las mezclas de los agentes de unión anteriormente mencionados también se pueden utilizar. Los agentes de unión preferidos son materiales solubles en agua tal como polivinil pirolidona que tiene un peso molecular por medio de peso de 25.000 a 30.000. El agente de unión puede comprender aproximadamente 0 a aproximadamente 40% del peso total del núcleo y preferiblemente aproximadamente 3% a aproximadamente 15% del peso total del núcleo. En una modalidad, el uso del agente de unión en el núcleo es opcional.

En una modalidad preferida el núcleo puede opcionalmente comprender un mejorador de absorción. El mejorador de



absorción puede ser cualquier tipo de mejorador de absorción comúnmente conocido en la Técnica tal como un ácido graso un tensoactivo (aniónico, catiónico, anfotérico), un agente quelante, una sal de iris o una mezcla de estos. Ejemplos de algunos mejoradores de absorción preferidos son la lecitina, los ácidos grasos tales como el ácido cáprico, ácido oleico y sus monoglicéridos, tensoactivos tales como lauril sulfato de sodio, taurocolato de sodio y polisorbato 80, agentes quelantes tal como ácido cítrico, ácido fítico, ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA) y ácido glicol-bis(β -aminoetil éter)-N,N,N,N-tetraacético (EDTA). El núcleo puede comprender aproximadamente 0 a aproximadamente 20% del mejorador de absorción con base en el peso total del núcleo y más preferiblemente aproximadamente 2% a aproximadamente 10% del peso total del núcleo.

En una modalidad de la presente invención, que no emplea un polímero gelificante o hinchante, el núcleo de la presente invención se forma preferiblemente al granular una droga antihiperlipidémica con un agente de unión y comprimir los gránulos con la adición de un lubricante o mejorador de la absorción en una tableta. El núcleo se puede formar al granular en seco los ingredientes del núcleo al pasarlos a través de un rodillo compactador y comprimir los gránulos con la adición de un lubricante en tabletas. La compresión

8
7

directa también se puede emplear para formar tableta. Otros procedimientos de granulación comúnmente conocidos son conocidos en el arte. Adicionalmente, otros excipientes tales como lubricantes, pigmentos o tintes también se pueden emplear en la formulación de la invención objeto.

El término polímero gelificante o hinchante se refiere a los polímeros que gelifican, hinchan o se expanden en la presencia de agua o fluidos biológicos. Ejemplos representativos de polímeros gelificantes o hinchantes son hidroxipropil metilcelulosa de alto peso molecular (tal como METHOCEL® K100M, que esta comercialmente disponible de Dow Chemical) y los óxidos de polietileno de alto peso molecular (tal como el POLYOX WSR301, WSR 303 o WSR COAGULANT). Otros polímeros gelificantes o hinchantes se describen en la patente de los Estados Unidos No 4.522.625 (que se incorpora aquí como referencia).

El núcleo formado como se describió aquí, se puede recubrir con una membrana o un recubrimiento de liberación sostenida. Los materiales que son útiles para formar la membrana o el recubrimiento de liberación sostenida son etilcelulosa, éster de celulosa, diésteres de celulosa, triéster de celulosa, éteres de celulosa, éster-éter de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa,



acetato de celulosa, biacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa y butirato de acetato de celulosa. Otros polímeros adecuados se describen en las patentes U.S Nos 3.845.770; 3.916.899; 4.008.719; 4.036.228 y 4.612.008 (que se incorpora aquí como referencia). La membrana más preferida o el material de recubrimiento de liberación sostenida es el acetato de celulosa que comprende un contenido de acetilo de 39.3 a 40.3%, y esta comercialmente disponible de Eastman Fine Chemicals.

En una modalidad alternativa, la membrana o el recubrimiento de liberación sostenida puede incluir uno de los polímeros anteriormente descritos y un agente de mejoramiento de flujo. El agente de mejoramiento de flujo puede incrementar el volumen de fluido en bebido en el núcleo para posibilitar que la forma de dosis se dispense sustancialmente toda de la droga antihiper glucémica a través de pasaje y/o la membrana porosa. El agente de mejoramiento de flujo puede ser un material soluble en agua o un material entérico. Ejemplos de materiales preferidos que son útiles como mejoradores del flujo son cloruro de sodio, cloruro de potasio, sucrosa, sorbitol, monitol, polietilenglicoles (PEG), propilenglicol, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa,



polivinil alcoholes, polímero de ácido metacrílicos, poloxámeros (tal como LUTROL F68, LUTROL F127, LUTROL F108 que son comercialmente disponibles desde BASF) y mezclas de estos. Un mejorador de flujo preferido es el PEG400.

Un mejorador de flujo también puede ser una droga que es soluble en agua tal como metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables, o un mejorador de flujo puede ser una droga que es soluble bajo condiciones intestinales. Si el mejorador de flujo es una droga, la forma de dosis presente tiene la ventaja agregada de suministrar una liberación inmediata de la droga que a sido seleccionada como el mejorador de flujo.

El agente de mejoramiento de flujo comprende aproximadamente 0 a aproximadamente 40% del peso total del recubrimiento, más preferiblemente aproximadamente 2% a aproximadamente 20% del peso total del recubrimiento. El agente de mejoramiento disuelve o lixivia a partir la membrana o el recubrimiento de liberación sostenida para formar canales en la membrana o el recubrimiento de liberación sostenida que le posibiliten al fluido entrar al núcleo y disolver el ingrediente activo.

La membrana o el recubrimiento de liberación sostenida también se pueden formar utilizando un excipiente comúnmente

15

conocido tal como un plastificador. Algunos plastificadores comúnmente conocidos incluyen adipato, acelato, ensoato, citrato, estearato, isoebucato, sebacato, trietil citrato, trin-n-butil citrato, acetil tri-n-butil citrato, esterres de ácidos cítrico, y aquellos descritos en la Enciclopedia of Polimer Science y Techonology, Vol.10 (1969), publicada por John Wiley & Sons. Los plastificadores preferidos son triacetina, polietilenglicoles (PEG) (es decir PEG400, PEG 8000), monoglicérido acetilado, aceite de semilla de uva, aceite de oliva, aceite de sésamo, acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, glicerín sorbitol, dietiloxalato, dietilmalato, dietilfumarato, dibutylsuccionato, dietilmalonato, dioctylftalato, dibutylsecacato, triethylcitrato, tributylcitrato, gliceroltributirato y similares. Dependiendo de los plastificadores particulares, cantidad desde aproximadamente 0 a 25% y preferiblemente aproximadamente 2% a 15% en plastificador se pueden utilizar con base en el peso total de la membrana o el recubrimiento de liberación sostenida.

En general, la membrana o el recubrimiento de liberación sostenida alrededor del núcleo comprenderá desde aproximadamente 1% a aproximadamente 10% y preferiblemente aproximadamente 2% a aproximadamente 5% con base en el peso total del núcleo y el recubrimiento.



En una modalidad preferida, la membrana o el recubrimiento de liberación sostenida que circunda el núcleo comprende además un pasaje que permitirá la liberación controlada de la droga del núcleo. Como se utiliza aquí el término pasaje incluye una abertura, orificio, perforación, hueco, área debilitada un elemento erosionable tal como un tapón de gelatina que se erosiona para formar un pasaje osmótico para la liberación de la droga antihiper glucémica proveniente de la forma de dosis. Los pasajes utilizados de acuerdo con la invención objeto son bien conocidos y se describen en las patentes U.S Nos 3.845.770; 3.916.899; 4.034.758; 4.077.407; 4.783.337 y 5.071.607.

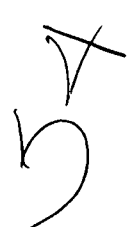
Independientemente del antihiper glucémico es una segunda droga activa, preferiblemente un derivado de tiazolidinodiona. Esta segunda droga activa se puede formular para suministrar una liberación inmediata del derivado de tiazolidinodiona. En una modalidad de la presente invención el derivado de tiazolidinodiona se aplica para formar una capa a un núcleo de liberación controlada o sostenida que comprende la droga antihiper glucémica. La capa del derivado de tiazolidinodiona emplea un ligador u otros excipientes farmacéuticos convencionales tales como mejoradores de la absorción, tensoactivos, plastificadores, agentes



antiespumante y combinaciones de los anteriores. Un mejorador de la absorción puede estar presente en la capa de derivado de tiazolidinodiona en una cantidad de aproximadamente 30% p/p en comparación con el peso del derivado de tiazolidinodiona. Un agente de unión puede estar presente en una cantidad de hasta de 150% p/p del derivado de tiazolidinodiona.

En una modalidad el ligador en la capa del derivado de tiazolidinodiona es un ligador soluble en agua, preferiblemente una película soluble en agua que forma un ligador que tenga una viscosidad baja típicamente en menos de 50mPa.S preferiblemente menos de 25mPa.S y más preferiblemente menos de 10mPa.S, cuando se prueba como una solución acuosa al 2% a 20°C. Un ejemplo de tal ligador soluble en agua es hidroxipropil celulosa disponible de Nipón Soda Co., Ltda. De Japón bajo los nombres comerciales HPC-SSL y HPC-SL que tiene una viscosidad reportada de 2-3mPa.S y 3-6mPa.S respectivamente.

Si se emplea un tensoactivo en la capa de derivado de tiazolidinodiona se prefiere que el tensoactivo sea un tensoactivo no iónico tal como un polaxámero.



Una segunda formulación de liberación inmediata de droga activa se puede incorporar en una forma de dosis simple al recubrir sobre la membrana y recubrimiento de liberación sostenida de la forma de dosis mediante los métodos convencionales. Alternativamente, se puede incorporar mediante cualquier método farmacéuticamente aceptable en una forma de dosis simple con una primer droga activa. La incorporación de la segunda droga activa se puede desarrollar mediante, pero no ilimitado a, el proceso seleccionado del grupo que consiste de puesta en capa de la droga, laminación, compresión en seco deposición e impresión.

Cuando el derivado de tiazolidinodiona se recubre sobre la membrana o el recubrimiento de liberación sostenida de un núcleo de tabletas osmótico, el recubrimiento de tiazolidinodiona se debe aplicar de una solución de recubrimiento o suspensión que emplea un solvente acuoso, un solvente orgánico o una mezcla de un solvente acuoso y uno orgánico. Los solventes orgánicos típicos incluyen acetona, isopropilalcohol, metanol y etanol. Si una mezcla de los solventes acuosos y orgánicos se emplea, la proporción de agua solvente orgánico debe variar desde 98:2 a 2:98, preferiblemente 50:50 a 2:98, más preferiblemente 30:70 a 20:80 e idealmente aproximadamente de 25:75 a 20:80. Si se emplea un sistema solvente mezclado la cantidad de ligador



requerido para el recubrimiento del derivado de tiazolidinodiona sobre la membrana o el recubrimiento de liberación sostenida se puede reducir. Por ejemplo, los recubrimientos exitosos se han obtenido a partir de un sistema solvente mezclado en donde la proporción del ligador al derivado de tiazolidinodiona es de 1:9 a 1:11. Aunque los recubrimientos aceptables se pueden obtener cuando el recubrimiento de tiazolidinodiona se aplica directamente a la membrana o al recubrimiento de liberación sostenida, una aproximación preferida es primero recubrir la membrana o el recubrimiento de liberación sostenida con un recubrimiento de sellos antes de la aplicación del recubrimiento de tiazolidinodiona. Como se utiliza aquí un recubrimiento de sello es un recubrimiento que no contenga un ingrediente farmacéutico activo y que se disperse o se disuelva rápidamente en el agua. Por eso es necesario aplicarla aproximadamente 5 a 20% de exceso, preferiblemente aproximadamente 10-15% en exceso de la solución de recubrimiento de tiazolidinodiona para contar las pérdidas durante el proceso de recubrimiento.

La solución a la suspensión de recubrimiento de tiazolidinodiona también puede contener un tensoactivo y un agente formador de poro. Un formador de poro es preferiblemente un material soluble en agua tal como cloruro



de sodio, cloruro de potasio, sucrosa, sorbitol, manitol, polietilenglicoles (PEG), y propilenglicol. En una modalidad alternativa, la forma de dosis de la presente invención también puede comprender una cantidad de liberación inmediata efectiva de la droga antihiperглиcémica. La cantidad de liberación inmediata efectiva de la droga antihiperглиcémica se puede recubrir sobre la membrana o el recubrimiento de liberación sostenida de la forma de dosis o esta se puede incorporar en la membrana o el recubrimiento de liberación sostenida.

Además, varios diluyentes, excipientes, lubricantes, tintes, pigmentos, dispersantes, etc., que se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (1995), se pueden utilizar para utilizar las formulaciones listadas anteriormente de la invención objeto.

Las biguanidas, tal como la metformina son comúnmente administradas de formas de dosis que contiene 500mg, 750mg, 850mg y 1000mg. Los derivados de tiazolidinodiona, por ejemplo pioglitazona, son comúnmente administrados de formas de dosis que contiene 15mg, 30mg y 45mg. La presente invención pretende comprender las combinaciones terapéuticas anteriormente listadas, sin suministrar un ejemplo específico

5

de cada posible combinación de los compuestos y sus respectivas cantidades de dosis.

Una modalidad preferida de la forma de dosis tendrá la siguiente composición:

PRIMER DROGA ACTIVA

Núcleo:

	cantidad (% de núcleo)	
Droga	50-98%	(75-95% preferido)
Ligador	0.1-40%	(3-15% preferido)
Mejorador de absorción	0-20%	(2-10% preferido)
Lubricante	0-5%	(0.5-1% preferido)

Recubrimiento:

	Cantidad (% de recubrimiento)	
Polímero	50-99%	(75-95% preferido)
Mejorador de flujo	0-40%	(2-20% preferido)
Plastificador	0-25%	(2-15% preferido)

SEGUNDA DROGA ACTIVA

	Cantidad (% de forma de dosis total)	
Droga	0.1-20%	(1-10%

Ligador	0.1-30%	preferido) (1-20%
Tensoactivo	0-20%	preferido) (0.1-15%
Formador de polímero	0-25%	preferido) (0.1-15%
Plastificador	0-20%	preferido) (0.1-15%

La forma de dosis preparadas de acuerdo con la presente invención exhibe el siguiente perfil de disolución cuando se prueban en un aparato USP tipo 2 a 75rpm en 900ml de fluido intestinal simulado (pH 7.5 de amortiguador de fosfato) y a 37°C:

Liberación de la Primer Droga Activa

Tiempo (horas)	% de liberación	
2	0-25%	(0-20% preferido)
4	10-45%	(20-40% preferido)
8	30-90%	(45-90% preferido)
12	NLT 50%	(NLT 60% preferido)
16	NLT 60%	(NLT 70% preferido)
20	NLT 70%	(NLT 80% preferido)

NLT = NO MENOS DE



Liberación de la segunda droga activa

Tiempo (horas)	% de liberación
0.5	NLT 60% (NLT 75% preferido)

Se ha descubierto que la selección de los excipientes para uso en el componente de tiazolidinodiona de la forma de dosis puede afectar mayormente las características de liberación, la potencia y la estabilidad de la tiazolidinodiona. Por lo tanto, en una modalidad alternativa de la presente invención, la composición del componente de tiazolidinodiona de la presente invención se debe seleccionar de tal forma que no menos del 85%, preferiblemente no menos del 90% y más preferiblemente no menos del 95% de la tiazolidinodiona se libere de la forma de dosis dentro de los 45 minutos, preferiblemente dentro de los 40 minutos y más preferiblemente dentro de los 30 minutos cuando se prueba de acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con el aparato 1 a 100rpm, 37°C y 900ml de un amortiguador KCL-HCL 0.3M, pH 2.0.

Además los excipientes para uso del componente de tiazolidinodiona de la forma de dosificación se deben seleccionar de tal forma que los compuesto relacionados con

tiazolidinodiona de las impurezas en la forma de dosis final no sean más de 0.6%, preferiblemente no más de 0.5% y más preferiblemente no más de 0.25% con cada compuesto o impureza relacionado con tiazolidinodiona individual en la forma de dosis final que no sea más del 0.25%, preferiblemente no más del 0.2% y más preferiblemente no más del 0.1%. los compuestos relacionados con tiazolidinodiona o las impurezas en la forma de dosis final se determinan mediante cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) utilizando un YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, 4.6 x 250mm o una columna equivalente, una fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1M: acetonitrilo: ácido acético glacial (25:25:1), aproximadamente 40µL de volumen de inyección, 0.7 mL/min de tasa de flujo, 25°C de temperatura de columna y 269nm de longitud de onda para el detector UV.

EJEMPLOS

Se suministran los siguientes por vía de ejemplo solamente y no pretenden de ninguna manera se limitantes.

EJEMPLO 1

Una tableta de liberación controlada que contienen 850mg de metformina HCL y 15mg de pioglitazona se preparan como sigue:

61

Primer Droga Activa

1. Núcleo	(% composición de núcleo)
Metformin HCL	90.54%
Povidona K-30 ¹ , USP	4.38%
Fosfato tribásico de sodio	4.58%
Estearato de magnesio	0.5%

¹peso molecular aproximado =50.000; viscosidad dinámica (10% p/v solución a 20°C) = 5.5-8.5mPa.s.

(a) Granulación

La metformina HCL es desmenuzada al pasarla a través de un tamiz de malla 40 y recolectarla en un recipiente recubierto de polietileno limpio. La povidona K-30, y el fosfato tribásico de sodio se disuelven en agua purificada. La metformina HCL desecha se agrega a un granulador del hecho fluidizado con pulverizado superior y granulada al pulverizar la solución de unión de povidona y el fosfato tribásico de sodio bajo las siguientes condiciones: temperatura del aire de entrada de 50-70°C; atomización de la presión del aire de 1-3 bares y proporción de pulverizado de 10-100ml/min.

16

Una vez que la solución de unión se vacía, los gránulos son secados en un granulador hasta la pérdida de sequedad es menos del 2%. Los gránulos secos se pasan a través de un comil equipado con el equivalente de un tamiz de malla 18.

(b) Formación de Tableta

El estearato de magnesio se pasa a través del tamiz de acero inoxidable malla 40 y se combina con los gránulos de metformina HCL durante aproximadamente cinco (5) minutos. Después de combinar, los gránulos son comprimidos en una prensa relataría ajustada con punzones cóncavos de estantes redondos de 15/32" (punzones inferiores planos, punzón superior con un pasador de indentación de aproximadamente 1mm).

Como se estableció anteriormente, el orificio se puede formar por cualquier medio comúnmente empleado en la industria farmacéutica.

(c) Recubrimiento de sello (opcional)

La tableta de núcleo se puede sellar con recubierta con un material Opadry u otro material soluble en agua adecuado al disolver el material Opadry, preferiblemente Opadry Clear, en



agua purificada. La solución Opadry es luego rociada sobre la tableta núcleo utilizando un recubridor de recipiente bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire de escape de 38-42°C; presión de atomización de 28-40psi y tasa de rociado de 10-15 ml/min. La tableta de núcleo es recubierta con una solución sellante hasta que se obtenga un nivel de recubrimiento teórico de aproximadamente 2-4%.

II. <u>Membrana</u>	(% composición de membrana)
Acetato de celulosa (398-10) ²	85%
Triacetina	5%
PEG 400	10%

² contenido de acetilo 39.3-40.3%

(a) Proceso de Recubrimiento de Membrana

El acetato de celulosa se disuelve en acetona mientras que se agita con un homogenizador. El polietilenglicol 400 y la triacetina se agregan a la solución de acetato de celulosa y se agitan hasta que se obtiene una solución clara. La solución de recubrimiento de membrana clara es luego rociada sobre las tabletas recubiertas con sellos utilizando un recubridor del hecho fluidizado que emplea las siguientes condiciones: temperatura del producto de 16-22°C; presión de atomización de aproximadamente 3 bares y una tasa de rociado



de 120-150ml/min. La tableta de núcleo sellada es recubierta hasta que el nivel de recubrimiento teórico de aproximadamente 3% se obtiene.

III. Segunda puesta en capa de (% composición del segundo
la droga activa componente)

Pioglitazona HCl	43.5%
Tween 80	2.0%
Hidroxipropil metilcelulosa	54.5%

El Tween 80 y la hidroxipropil metilcelulosa se disuelven en agua purificada. La pioglitazona HCl se dispersa entonces en la solución. La suspensión resultante es luego rociada sobre las tabletas recubiertas con membrana anteriores.

EJEMPLO 2

Una tableta de liberación controlada que contiene 850mg de metformina HCl y 15mg de pioglitazona se prepara como sigue:

I. Primer Droga Activa

Núcleo	(% composición de núcleo)
Metformin HCL	88.555%



Povidone K-90 ³ , USP	6.368%
Lauril sulfato de sodio	4.577%
Estearato de magnesio	0.5%

³ peso molecular aproximado = 1.000.000, viscosidad dinámica (10% de solución p/v) 300-700mPa.s a 20°C.

(a) Granulación

La metformina HCl y el lauril sulfato de sodio se desmenuzan al pasarlos a través de un tamiz malla 40 y recolectarlos en un recipiente recubierto con polietileno limpio. La povidona, K-90, se disuelve en agua purificada. La metformina HCl desmenuzada y el lauril sulfato de sodio son luego agregados a un granulado del hecho fluidizado con pulverizado superior y granulado al rociarlo con una solución de unión de povidona bajo las siguientes condiciones: temperatura de entrada del aire de 50-70°C; presión del aire en atomización de 1 - 3 bares y tasa de rociado de 10-100ml/min.

Una vez que la solución se vacía, los gránulos se secan en el granulador hasta que la pérdida de sequedad es de menos del 2%. Los gránulos secos se pasan a través de un equipo comil equipado con el equivalente de un tamiz malla 18.

(b) Formación de Tableta



El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz de acero inoxidable de malla 40 y se combina con gránulos de metformina HCl durante aproximadamente cinco (5) minutos. Después de combinar, los gránulos son comprimidos sobre una prensa rotatoria ajustada con punzones cóncavos estándar redondos de 15/32" (punzón inferior plano, punzón superior con aproximadamente 1mm de pasador de indentación).

Como se estableció anteriormente, se puede formar el orificio por medios empleados comúnmente en la industria farmacéutica.

(c) Recubrimiento de sello (opcional)

La tableta de núcleo se recubre con sello con un material Opadry u otro material soluble en agua adecuado al disolver primero el material Opadry, preferiblemente Opadry Clear, en agua purificada. La solución Opadry es luego rociada sobre la tableta del núcleo utilizando un recubridor de recipiente bajo las siguientes condiciones: temperatura de aire de escape de 38-42°C; presión de atomización de 28-40psi y tasa de rociado de 10-15 ml/min. La tableta de núcleo es recubierta con una solución sellante hasta que se obtenga un nivel de recubrimiento teórico de aproximadamente 2%.

6

II. <u>Membrana</u>	(% composición de membrana)
Acetato de celulosa (398-10) ⁴	85%
Triacetina	5%
PEG 400	10%

⁴ contenido de acetilo 39.3-40.3%

(a) Proceso de Recubrimiento de Membrana

El acetato de celulosa se disuelve en acetona aunque agitando con un homogenizador. El polietilenglicol 400 y la triacetina se agregan a la solución de acetato de celulosa y se agitan. La solución de recubrimiento es luego pulverizada sobre las tabletas recubiertas con sellos en un recubridor del hecho fluidizado que emplea las siguientes condiciones: temperatura del producto de 16-22°C; presión de atomización de aproximadamente 3 bares y tasa de pulverizado de 120-150ml/min. La tableta de núcleo sellada es recubierta hasta que se obtiene el nivel de recubrimiento teórico de aproximadamente 3%.

III. <u>Segunda puesta en capa de</u> <u>la droga activa</u>	(% composición del segundo componente)
Pioglitiziona HCl	43.5%

68

Tween 80	2.0%
Hidroxipropil metilcelulosa	54.5%

El Tween 80 y la hidroxipropil metilcelulosa se disuelven en agua purificada. La pioglitazona HCl se dispersa entonces en la solución. La suspensión resultante es luego rociada sobre las tabletas anteriormente descritas.

EJEMPLO 3

Una tableta de liberación controlada que contienen 500mg de metformina HCl y 15mg de pioglitazona se preparan como sigue:

I. Primer Droga Activa

Una tableta recubierta con una membrana de metformina de 500mg se prepara como se describió en el ejemplo 2 anterior excepto que las herramientas de copa del compuesto se utilizan durante la formación de la tableta. Las tabletas recubiertas con membrana de metformina de 500mg tiene la siguiente composición:

NÚCLEO

Metformina HCl	500mg/tableta
Povidona K-90, USP	35.96mg/tableta

69

Lauril sulfato de sodio, NF 25.84mg/tableta

Estearato de Magnesio, NF 2.82mg/tabletas

RECUBRIMIENTO DE SELLO

Opadry Clear (YS-1-7006) 23.53mg/tableta

RECUBRIMIENTO DE MEMBRANA

Acetato de celulosa, 398-10, NF 23.56mg/tableta

Triacetin, USP 1.39mg/tableta

Polietilenglicol 400, NF 2.77mg/tableta

Peso total 615.87mg/tableta

II. Segunda Puesta en Capa de Droga Activa

Una cantidad de liberación inmediata de pioglitazona HCL se aplica a la tableta recubierta con membrana de metformina HCl de 500mg preparada en la etapa I. la tableta final tiene la siguiente composición:

Metformina HCl membrana recubierta 615.87mg/tableta

Recubrimiento de pioglitazona

Pioglitazona HCl 16.53mg/tableta

Tween 80 2.0mg/tableta

Poliplasdina XL 15.0mg/tableta

Opadry Clear (YS-1-7006) 8.47mg/tableta

10

Recubrimiento de color

Opadry White

10.0mg/tableta

Recubrimiento de pulido

Polvo Wax de candelilla

2.0mg/tableta

El recubrimiento de pioglitazona esta directamente aplicado a las tabletas de cubierta con membrana de meformina HCl de 500mg. El recubrimiento de pioglitazona se prepara al disolver 0.252kg de Opadry Clear, 0.269kg de poliplasdon XL y 0.036kg de Tween 80 en 9.908kg de agua purificada utilizando un homogenizador. Una vez que se disuelven estos ingredientes, 0.296kg de pioglitazona HCl se dispersan en la solución y se homogenizan. La dispersión homogenizada es luego directamente aplica a las tabletas de recubiertas con membrana de metformina HCl de 500mg utilizando un recubridor de recipiente Labcoat III 24"O'Hara con las siguientes condiciones:

Tasa de pulverizado	15-27mL/min
Temperatura de escape	42-47°C
Presión de Atomización del aire	25psi
Velocidad de recipiente	5-9rpm
Entrada de flujo de aire	300-400CFM

11

Una vez que en el recubrimiento de pioglitazona se ha aplicado a la tableta recubierta con membrana de metformina HCl de 500mg, un recubrimiento estético o de color o de blanco Opadry se aplica a la tableta recubierta con pioglitazona. El recubrimiento de color se prepara al dispersar 0.179kg de Opadry White en 1.791kg de agua purificada. La suspensión de Opadry White es aplicada a la tableta recubierta con pioglitazona utilizando un recubridor de recipiente 24"O'Hara Labcoat III bajo las siguientes condiciones:

Tasa de pulverizado	20-35mL/min
Temperatura de escape	35-45°C
Presión de Atomización del aire	25psi
Velocidad de recipiente	9rpm
Entrada de flujo de aire	390-500CFM

Una vez que se ha aplicado el recubrimiento de color, las tabletas son pulidas utilizando 0.036kg de polvo de cera de candelilla.

EJEMPLO 4

Una tableta de liberación controlada que contienen 500mg de metformina HCl y 15mg de pioglitazona se preparan como sigue:



I. Primer Droga Activa

Una tableta recubierta con membrana de 500mg se prepara como se describió en el ejemplo 2 anterior excepto que las herramientas de copa del compuesto son utilizadas durante la formación de tableta. La tableta recubierta con membrana de 500mg tiene la siguiente composición:

NUCLEO

Metformina HCl	500 mg/tableta
Povidona K-90, USP	35.96 mg/tableta
Lauril sulfato de sodio, NF	25.84 mg/tableta
Estearato de Maganesio, NF	2.82 mg/tabletas

RECUBRIMIENTO DE SELLO

Opadry Clear (YS-1-7006)	23.53 mg/tableta
--------------------------	------------------

RECUBRIMIENTO DE MEMBRANA

Acetato de celulosa, 398-10, NF	23.56 mg/tableta
Triacetina, USP	1.39 mg/tableta
Polietilenglicol 400, NF	2.77 mg/tableta
Peso total	615.87 mg/tableta

II. Segunda Puesta en Capa de Droga Activa

Una cantidad de liberación inmediata de pioglitazona HCL se aplica a una tableta recubierta con sello de metformina HCL de 500mg preparada en la etapa I. la tableta final tiene la siguiente composición:

Tableta recubierta con membrana de Metformina HCL
615.87mg/tableta

Sello Recubierto

Opadry Clear 13.8 mg/tableta

Recubrimiento de pioglitazona

Pioglitazona HCL

16.53mg/tableta

Tween 80 2.0mg/tableta

Cloruro de sodio

4.27mg/tableta

Opadry Clear (YS-1-7006)

2.0mg/tableta

Recubrimiento de color

Opadry White 8.10mg/tableta

Recubrimiento de pulido

Cera de candelilla

2.0mg/tableta

La solución de recubrimiento de sello se prepara al disolver 0.258kg de Oprady Clear en 2.576kg de agua purificada y rociar la solución sobre aproximadamente 12.088kg de una tableta de metformina HCl recubierta con membrana de 500mg que utiliza un recubridor de recipiente de 24" O'Hara Labcoat III. El recubrimiento de sello se aplica bajo las siguientes condiciones:

Tasa de pulverizado	20-35mL/min
Temperatura de escape	35-45°C
Presión de Atomización del aire	25psi
Velocidad de recipiente	9rpm
Entrada de flujo de aire	390-500CFM

El recubrimiento de pioglitazona se aplica a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCL 500mg recubiertas con sello. El recubrimiento de pioglitazona se prepara al disolver 0.040kg de Opadry Claer, 0.085kg de cloruro de sodio y 0.040kg de Tween 80 en 4.915kg de agua purificada utilizando un homogenizador. Una vez que se disuelven estos ingredientes, 0.328kg de pioglitazona HCl se dispersan en la solución y se homogenizan. La dispersión homogenizada es luego aplicada a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl con recubrimiento de sello que utiliza un

recubridor de recipiente 24" O'Hara Labcoat III con las siguientes condiciones:

Tasa de pulverizado	10-30mL/pistola/min
Temperatura de escape	35-45°C
Presión de Atomización del aire	20-40psi
Presión del patrón de aire	20-40psi
Velocidad de recipiente	8-12rpm
Entrada de flujo de aire	250-450CFM

Una vez que el recubrimiento de pioglitazona se ha aplicado a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl de 500mg, recubiertas con el recubrimiento se sello, se aplica un recubrimiento de color de Opadry Clear a la tableta recubierta con pioglitazona. El recubrimiento de color se prepara al dispersar 0.159kg de Opadry White en 1.585kg de agua purificada. La suspensión de Opadry White es aplicada a la tableta recubierta con pioglitazona que utiliza condiciones similares a aquellas descritas anteriormente para la aplicación del recubrimiento de sello. Una vez que se aplica el recubrimiento de color, las tabletas se pulen utilizando 0.004kg de un polvo de cera de candelilla.

EJEMPLO 5

16

Tableta de liberación controlada que contiene 1000mg de metformina HCl y 30mg de pioglitazona se prepara como sigue:

I. Primer Droga Activa

A.

Núcleo	(% composición de núcleo)
Metformina HCl	88.07%
Povidone K-90 ³ , USP	6.87%
Lauril sulfato de sodio	4.55%
Estearato de magnesio	0.5%

³ peso molecular aproximado = 1.000.000, viscosidad dinámica (10% de solución p/v) 300-700mPa.s a 20°C.

Aproximadamente 206.34kg de agua purificada se agrega a un tanque de acero inoxidable seguido por aproximadamente 10.86kg de povidona K-90. La solución se mezcla aproximadamente 330-360 rpms durante aproximadamente 45 minutos o hasta que se disuelve completamente la povidona. Aproximadamente 139.14kg de metformina HCl se pasan a través de un Comil equipado con una pantalla #813 y ningún espaciador a 840-850 rpms.

La metformina HCl tamizada es cargada en un recubridor del hecho fluidizado marca GPCG-60 (Glatt) con un inserto Wuster (tamaño 32" por 35mm de alto) con 3 boquillas de tamaño

1.5mm. La metformina HCl se fluidiza y la temperatura del producto se ajusta a aproximadamente 38-43°C. La solución de povidona se pulveriza sobre la metformina HCl fluidizada con una presión de atomización 2.5-3.0 bares y una la tasa de la bomba de:

0-15 minutos	491-515 g/min	(blanco 500g/min)
16-30 minutos	680-710 g/min	(blanco 700g/min)
31-45 minutos	860-910 g/min	(blanco 900g/min)
46-60 minutos	1090-1170 g/min	(blanco 1100g/min)
61 minutos hasta el final	1170-1220 g/min	(blanco 1200g/min)

Una vez que se ha consumido la solución de povidona, los gránulos son secados en el hecho fluidizado a aproximadamente 2100 CFM y la temperatura de entrada del aire de 60°C hasta que la pérdida de sequedad (LOD) no es más del 2%. Los gránulos resultantes son pasados a través de un comil equipado con un tamiz de acero inoxidable #1143 y un espaciador #075 a una velocidad de 1086-1088rpms para producir aproximadamente 150kg de gránulos de metformina HCl. En el proceso de granulación se repite una segunda vez para producir aproximadamente 300kg de gránulos de metformina HCl.

81

Aproximadamente 300kg de gránulos de metformina se agregan a un mezclador Slant-Cone de 50cu.Ft con aproximadamente 14.38kg de lauril sulfato de sodio y combinada durante aproximadamente 20 minutos. Aproximadamente 1.58kg de estearato de magnesio se pasan a través de un tamiz de acero inoxidable de malla #40 luego se agrega a la mezcla en el mezclador Slant-Core. La mezcla resultante se combina durante aproximadamente 5 minutos, luego se comprime en tabletas utilizando una prensa de tableta convencional equipada con una boquilla de copa compuesta redonda de $\frac{1}{2}$ ", una fuerza de precompresión de 6 y una fuerza de compresión principal de 38. Las tabletas resultantes exhiben un rango de peso de 1044g a 1226g con un peso blanco de 1135g, dureza de 20-36kp (blanco de 28kp) y una friabilidad de menos de o igual a 0.8%

B. Recubrimiento se sello

Aproximadamente 57.61kg de las tabletas del núcleo preparadas anteriormente son recubiertas con sello con un material Opadry u otro material soluble en agua adecuado al disolver primero el material Opadry, preferiblemente aproximadamente 3.98kg de Opadry Clear YS-1-7006) en aproximadamente 21.49kg de agua purificada. La solución Opadry es luego pulverizada sobre una tableta de núcleo que utiliza un recubridor de recipiente O'Hara Lab Coat III con un recipiente de 36",

pistolas de 3 rociados bajo las siguientes condiciones: temperatura de escape del aire de 40-47°C; presión de atomización de 50±10psi y tasa de 180±60 g/min/3 pistolas, velocidad de recipiente de 4-8 rpms y volumen del aire de 1000±200 CFM. La tableta de núcleo se recubre con una solución sellante hasta que el nivel de recubrimiento teórico de aproximadamente 2.8-4.4% se obtiene.

C. Recubrimiento de Membrana

Un recubrimiento de membrana acetato de celulosa se aplica a los núcleos de tabletas de metformina HCl con recubrimiento de sello para producir unas tabletas de metformina HCl recubiertas con membrana con la siguiente composición:

Tableta de metformina HCl	98.456%
1000mg	
Acetato de celulosa (398-10) ⁴	1.313%
Triacetina	0.077%
PEG 400	1.54%

⁴ contenido de acetyl a 39.3-40.3%

Aproximadamente 29.95kg de acetona se agregan un tanque de acero inoxidable seguido por aproximadamente 0.788kg de acetato de celulosa y se mezclan durante aproximadamente 20



minutos hasta que la solución se clarifica. Una vez que la solución se clarifica aproximadamente 0.092kg de polietilenglicol 400 se agregan a las soluciones se mezclan durante aproximadamente 5 minutos seguido por la adición de aproximadamente 0.046kg de triacetina. La solución se mezcla durante 5 minutos adicionales.

Aproximadamente 59.07kg de tableta de metformina HCl recubiertas con sello se cargan en un recubridor del hecho fluidizados marca GPCG-60 (Glatt) con un inserto Wurster (tamaño 18" por 45mm de alto) con una boquilla de tamaño 1.5mm. Las tabletas de metformina HCl recubiertas con sello son fluidizadas y la temperatura del producto se ajusta a aproximadamente $21\pm 3^{\circ}\text{C}$. La solución de acetato de celulosa se pulveriza sobre las tabletas de metformina HCl recubiertas con sello fluidizado con una presión de atomización de aproximadamente 2.0-3.0 bares, volumen de aire de 1600 ± 300 CFM y una tasa de pulverizado de 400 ± 100 g/min hasta una ganancia de peso de 1-2% (blanco 1.38%). Una vez que la cantidad deseada del recubrimiento de membrana se aplicado a las tabletas recubiertas con membrana se secan en el hecho fluidizado $21\pm 3^{\circ}\text{C}$ y 1350 ± 100 CFM durante aproximadamente 10 minutos seguido por 40°C y 1350 ± 100 CFM durante aproximadamente 5 minutos.

Las tabletas recubiertas con membrana resultantes son perforadas con el láser para crear un orificio en aproximadamente el centro de cada lado de la tableta recubierta con membrana (es decir 2 orificios) con un diámetro promedio de 0.5mm por orificio. El micrómetro superior es de 6.5 ± 2 mm, el micrómetro inferior es de 6.75 ± 2 mm, el ancho de pulso del láser es 170 ± 70 y el retraso del pulso de 340 ± 150 mm y de 350 ± 150 respectivamente.

II. Segunda Droga Activa

Una cantidad de liberación inmediata de pioglitazona HCl se aplica a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl de 1000mg preparadas en la etapa I. la tableta final tiene la siguiente composición.

Tableta recubierta con membrana de metformina HCl 1201.0

mg/tableta

Recubrimiento de sello

Oprady Clear (YS-1-7006)	16.0 mg/tableta
--------------------------	-----------------

Recubrimiento de pioglitazona

Pioglitazona HCl	33.06 mg/tableta
------------------	------------------

Cloruro de sodio	4.27 mg/tableta
------------------	-----------------

Opadry Clear (YS-1-7006)	3.0 mg/ tableta
--------------------------	-----------------

Recubrimiento de color

Opadry II White (Y-22-7719)	20.27 mg/tableta
Recubrimiento de pulido	
Polvo de cera de candelilla	0.40 mg/tableta

El recubrimiento de sellos se prepara al dispersar 0.174 kg de Opadry Clear en 3.478kg de etanol y mezclar la dispersión durante 15 minutos. La dispersión es luego pulverizada sobre aproximadamente 13.174kg de las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl de 1000mg utilizando un recubridor de recipiente de 24" O'Hara Labcoat III. El recubrimiento de sello se aplica a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl de 1000mg con las siguientes condiciones:

Tasa de pulverizado	10-30mL/pistola/min
Temperatura de escape	25-45°C
Presión de Atomización del aire	20-40psi
Velocidad de recipiente	6-12rpm
Presión del patrón de aire	20-40psi
Flujo de entrada de aire	250-450CFM

El recubrimiento de pioglitazona se aplica a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl de 1000mg recubiertas con sello. El recubrimiento de pioglitazona se prepara al disolver 0.036kg de Opadry Clear y 0.046kg de cloruro de sodio en 5.344kg de etanol utilizando un



homogenizador. Una vez que se dispersa los ingredientes 0.359kg de pioglitazona HCl se dispersan en la solución y se homogeniza. La dispersión homogenizada se aplica entonces a las tabletas recubiertas con membrana demetformina HCl de 1000mg recubiertas con sello utilizando un recubridor de sello 24" O'Hara Labcoat III con las siguientes condiciones:

Tasa de pulverizado	10-30mL/pistola/min
Temperatura de escape	25-45°C
Presión de Atomización del aire	20-40psi
Velocidad de recipiente	6-12rpm
Presión del patrón de aire	20-40psi
Flujo de entrada de aire	250-450CFM

Una vez que se aplicado el recubrimiento de pioglitazona, un recubrimiento estético o de color Opadry II White se aplica a las tabletas de cubierta con pioglitazona. El recubrimiento de color se prepara al dispersar 0.220kg de Opadry II white en 4.407kg de etanol. La suspensión de Opadry II white es luego aplicada a las tabletas recubiertas con pioglitazona HCl utilizando un recubridor de recipiente 24" O'Hara Labcoat III utilizando condiciones similares aquellas descritas anteriormente para el recubrimiento de sello. Una vez que el recubrimiento de color se aplica las tabletas son pulidas utilizando 0.004kg de un polvo de cera de candelilla.



EJEMPLO 6

Una tableta de liberación controlada que contiene 1000mg de metformina HCl y 30mg de pioglitazona se prepara como sigue:

I. Primer Droga Activa

Una tableta recubierta con membrana de 1000mg se prepara como se describió en el ejemplo 5 anterior. La tableta de recubierta con membrana de 1000mg tiene la siguiente composición:

NÚCLEO

Metformina HCl	1000 mg/tableta
Povidona K-90, USP	78.0 mg/tableta
Lauril sulfato de sodio, NF	51.69 mg/tableta
Estearato de Magnesio, NF	5.65mg/tabletas

RECUBRIMIENTO DE SELLO

Opadry Clear (YS-1-7006)	47.05 mg/tableta
--------------------------	------------------

RECUBRIMIENTO DE MEMBRANA

Acetato de celulosa, 398-10, NF	15.77 mg/tableta
Triacetina, USP	0.92 mg/tableta



Polietilenglicol 400, NF	1.85 mg/tableta
Peso total	1201.0 mg/tableta

II. Segunda Droga Activa

Una cantidad de liberación inmediata de pioglitazona HCl se aplica a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl de 1000mg preparadas en la etapa I. La tableta final tiene la siguiente composición.

Tableta recubierta con membrana de metformina HCl 1201.0
mg/tableta

Recubrimiento de sello

Oprady Clear (YS-1-7006)	21.0 mg/tableta
--------------------------	-----------------

Recubrimiento de pioglitazona

Pioglitazona HCl	33.06 mg/tableta
------------------	------------------

Cloruro de sodio	5.0 mg/tableta
------------------	----------------

Opadry Clear (YS-1-7006)	3.7 mg/ tableta
--------------------------	-----------------

Recubrimiento de color

Opadry II White (Y-22-7719)	21.54 mg/tableta
-----------------------------	------------------

Recubrimiento de pulido

Polvo de cera de candelilla	0.40 mg/tableta.
-----------------------------	------------------

El recubrimiento de sello se aplica a una tableta recubierta con membrana de metformina HCl de 1000mg. El recubrimiento de



sellos se prepara al dispersar 0.229kg de Opadry Clear en 4.573kg de alcohol USP y mezclar la dispersión durante 15 minutos. La dispersión es luego pulverizada durante aproximadamente 13.08kg de núcleos de tableta de metformina HCl de 1000mg utilizando un recubridor de recipiente de 24" O'Hara Labcoat III con una punta de boquilla ajustada a 4±2" desde la parte superior del hecho estático y las siguientes condiciones:

Tasa de pulverizado	25±10mL/pistola/min
Temperatura de escape	25°C ± 5°C
Presión de Atomización del aire	10-40psi
Velocidad de recipiente	4-9 rpm
Flujo de suministro de aire	200 ± 100CFM
Presión de patrón de aire	10-40psi

La dispersión de recubrimiento de sello es continuamente agitada hasta que esta se consume durante el proceso de recubrimiento.

El recubrimiento de pioglitazona es entonces aplicado a las tabletas recubiertas con membrana a metformina HCl de 1000mg recubiertas con sello. El recubrimiento de pioglitazona se prepara al mezclar 4.434kg de alcohol USP y 1.250kg de agua purificada (aproximadamente una proporción de alcohol a agua

18

purificada de aproximadamente 78:22) y dispersando lentamente 0.040kg de Opadry Clear en la mezcla solvente. Una vez que el Opadry Clear se dispersa este se homogeniza durante aproximadamente 10 minutos. Una vez que la dispersión de Opadry Clear se homogeniza, 0.054kg de cloruro de sodio se agregan a la dispersión y se homogenizan durante aproximadamente 2 minutos. Después de que se homogeniza el cloruro de sodio, 0.360kg de pioglitazona HCl se dispersan lentamente en la mezcla solvente y luego se homogenizan durante aproximadamente 10 minutos. Una vez que la pioglitazona HCl se homogeniza, el homogenizador se remueve desde el recipiente de mezclado y se reemplaza con un mezclador de aire y se mezcla durante 15 minutos adicionales. La suspensión de pioglitazona se agita hasta que la suspensión se consume durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona HCl se aplica a los núcleos de tableta recubiertas con membrana de metformina HCl de 1000mg recubiertas con sello utilizando un recubridor de recipiente de 24" O'Hara Labcoat III con una punta de boquilla ajustada a 4±2" por encima de la parte superior del hecho estático con las siguientes condiciones:

Tasa de pulverizado	25±10 mL/pistola/min
Temperatura de escape	25 ± 5°C
Presión de Atomización del aire	10-40psi



Velocidad de recipiente	4-9 rpm
Presión de aire patrón	10-40psi
Flujo de suministro de aire	200 ± 100CFM

Una vez que el recubrimiento de pioglitazona se aplicado a las tabletas recubiertas de metformina HCl de 1000mg recubiertas con sello, un recubrimiento estético o de Opadry II White se aplica a la tableta recubierta con pioglitazona. El recubrimiento estético se prepara al dispersar 0.235kg de Opadry II white (Y-22-7719) en 4.691kg de alcohol USP y mezclar la dispersión durante aproximadamente 1 hora. . La dispersión de Opadry II white es luego pulverizada sobre las tabletas recubiertas con pioglitazona HCl utilizando un recubridor de recipiente 24" O'Hara Labcoat III con una punta de boquilla ajustada a 4±2" desde la parte superior del hecho estático y las siguientes condiciones:

Tasa de pulverizado	25±10 mL/pistola/min
Temperatura de escape	25°C ± 5°C
Presión de Atomización del aire	10-40psi
Velocidad de recipiente	4-9 rpm
Flujo de suministro de aire	200 ± 100CFM
Presión de aire patrón	10-40psi

68

La dispersión de recubrimiento de color se agita continuamente hasta que la dispersión se consume durante el proceso de recubrimiento.

Una vez que la suspensión de cubrimiento estática se consume las tabletas se secan en el recipiente de recubrimiento durante aproximadamente 5 minutos con una velocidad de recipiente de aproximadamente 2-8 rpms y una temperatura de escape de $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Una vez que se secan las tabletas, el aire de escape se cierra y la velocidad del recipiente se ajusta a aproximadamente 3-4 rpms y 0.004kg de polvo de cera de candelilla que ha pasado a través de un tamiz más de 60 esparcido sobre las tabletas. Después de que las tabletas se han enrollado en la cera durante aproximadamente 5 minutos el aire de escape es encendido y las tabletas son enrolladas durante 10 minutos adicionales.

La tableta pulida terminada exhibió el siguiente perfil de disolución de pioglitazona HCl cuando se probó en un aparato USP tipo 1 a 100 rpm y en un pH 2.0 HCL solución de amortiguador KCl 0.3M:

<u>Tiempo</u>	<u>% de Pioglitazona Liberada</u>
10 min	42%
20 min	79%



30 min	95%
45 min	102%

La tableta pulida terminada también contenía los siguientes compuesto relacionados con pioglitazona cuando se probaron mediante HPLC utilizando YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, columna de 4.6 x 250mm, una fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1M: acetonitrilo: ácido acético o glacial (25:25:1), volumen de inyección 40µL, tasa de flujo 0.7 mL/min, temperatura de columna 25°C y longitud de onda de 269nm para le detector UV.

Nombre	Tiempo de retención relativo	Cantidad (%)
RS-1	0.7	N.D*.
Pioglitazona	1.0	
RS-2	1.5	0.03
RS-3	3.4	0.04
RS-4	1.2	0.03
RS-5	2.8	0.04

*N.D. = no detectado

RS-1 es (+/-)-5-[p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]benzil]-5-hidroxi-2,4-tiazolidinodiona

RS-2 es (z)-5-[p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]benzilideno]-2,4-tiazolidinodiona

91

RS-3 es (+/-)-5-[p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]benzil]-3-[2-(5-etil-2-piridil)etil]-2,4-tiazolidinodiona

RS-4 es (+/-)-etil-2-carbamoiltio-3-[4-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil-]propionato

RS-5 es etil-3-p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil-propionato.

La tableta pulida final se empaco en una botella de HDPE de 100cc que contiene uno (1) receptáculo de secante de 2g de SORB-IT® y sometido a condiciones de estabilidad aceleradas de 40°C y 75% de humedad relativa durante tres (3) meses. Después de almacenamiento, la tableta pulida final se probó y exhibió el siguiente perfil de disolución de pioglitazona HCl cuando se probó en una aparato USP tipo 1 a 100 rpm en un pH 2.0 solución de amortiguador de KCl 0.3M.

<u>Tiempo</u>	<u>% de Pioglitazona Liberado</u>
10 min	38%
20 min	73%
30 min	92%
45 min	101%

La tableta pulida final almacenada también contenida los siguientes compuestos relacionados con pioglitazona cuando se probaron mediante HPLC utilizando un YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, columna de 4.6 x 250mm, una fase móvil de amortiguador de

02

acetato de amonio 0.1M: acetonitrilo: ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección 40µL, una tasa de flujo 0.7 mL/min, una temperatura de columna 25°C y longitud de onda de 269nm para le detector UV.

Nombre	Tiempo de retención relativo	Cantidad (%)
RS-1	0.7	N.D*.
Pioglitazona	1.0	
RS-2	1.5	0.03
RS-3	3.4	0.03
RS-4	1.2	0.02
RS-5	2.8	0.04

*N.D. = no detectado

EJEMPLO 7

Una tableta de liberación controlada que contiene 1000mg de metformina HCl y 30mg de pioglitazona se preparó como sigue:

A. Primer Núcleo de Droga Activa

Una tableta de metformina HCl recubierta con acetato de celulosa se prepara como se describe en el ejemplo 5.

B. Segunda Droga Activa

93

Una cantidad de liberación inmediata de pioglitazona HCl se aplica a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl de 1000mg preparadas en la etapa anterior A. la tableta final tuvo la siguiente composición:

Tableta recubierta con membrana	
de metformina HCl	1201.0 mg/tableta
Recubrimiento de sello	
Opadry Clear (YS-1-7006)	9.00 mg/tableta
Recubrimiento de pioglitazona	
Pioglitazona HCl	33.06 mg/tableta
Hidroxipropil celulosa, NF (HPC-SSL)	9.0 mg/tableta
Monohidrato de Lactosa	30.0 mg/tableta
(Pulverizado modificado seco)	
Polietilenglicol 8000, NF	0.450 mg/tableta
Dióxido de titanio, USP	0.90 mg/tableta
Recubrimiento de pulido	
Polvo de cera de candelilla	0.40 mg/tableta.

El recubrimiento de sello se aplicó a aproximadamente 12.09 kg de una tableta recubierta con membrana de metformina HCL de 1000 mg preparada en la etapa descrita anteriormente. El recubrimiento de sello se preparó al dispersar aproximadamente 0.91 kg de Opadry Clear (YS-1-7006) en

aproximadamente 1.133 kg de agua purificada durante 30 minutos. La dispersión se pulverizó sobre aproximadamente 12.09 kg sobre núcleos de tableta de metformina HCL de 1000 mg utilizando un recubridor de recipiente 24" O'Hara Labcoat III con una punta de boquilla ajustada a 4±2 pulgadas desde la parte superior de lecho estático, 3 pistolas de pulverizado y las siguientes condiciones:

Tasa de Pulverizado	20±10 mL/pistola/min
Temperatura de escape	40°C±5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Flujo de suministro de Aire	300±100 CFM
Presión de Aire Patrón	10-40 psi

El recubrimiento de pioglitazona se aplicó a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCL de 1000 Ml recubiertas con sello. El recubrimiento de pioglitazona se preparó al dispersar lentamente aproximadamente 0.104 kg de hidroxipropilcelulosa, NF (HPC-SLL) en aproximadamente 8.499 kg de agua purificada. El HPC-SLL y el agua se mezclaron durante aproximadamente 20 minutos, luego 0.347 kg de monohidrato de lactosa NF (secada por rociado modificada) se agregaron a la mezcla de HPC-SLL/agua y se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos. Después la lactosa se

56

mezcló en aproximadamente 0.005 kg de polietilenglicol 8000 NF y 0.010 kg de dióxido de titanio, se agregaron al agua HPC-SSL y mezcla de lactosa y se mezclaron durante aproximadamente 5 minutos. Después de aproximadamente 5 minutos de mezclar aproximadamente 0.383 kg de clorhidrato de pioglitazona se dispersaron en la solución de recubrimiento. Esta solución de recubrimiento contenía aproximadamente 15% de material de exceso para compensar la pérdida de material durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona se agitó hasta que la suspensión se consumió durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona HCL se aplicó a los núcleos de tabletas recubiertas con membranas de metformina HCL de 1000 mg recubiertas con sello utilizando un recubridor de 24" O'Hara Labcoat III con una punta de boquilla ajustada a 4±2" por encima de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverizado con las siguientes condiciones:

Tasa de Pulverizado	20±10 mL/pistola/min
Temperatura de escape	40C±5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Presión de Aire Patrón	10-40 psi
Flujo de suministro de Aire	300±100 CFM

Una vez que las tabletas de pioglitazona se secaron, el aire de escape se apagó y la velocidad del recipiente se ajustó aproximadamente 3-4 rpms y 0.004 kg de polvo de cera de Candelilla que había pasado a través de un tamiz de malla 60 se esparció sobre las tabletas. Después de que las tabletas se han enrollado en la cera durante aproximadamente 5 minutos el aire de escape se prendió y las tabletas fueron enrolladas durante 10 minutos adicionales.

La tableta pulida terminada lideró más del 95% de pioglitazona cuando se probó en el aparato USP tipo 1 a 100 rpm en PH 2.0 HCL- solución de amortiguador de 0.3M KCL. Las tabletas finales también exhibieron una dureza mayor de 35 kp y una friabilidad de 0.00%. La tableta final se probó para compuestos relacionados con pioglitazona mediante HPLC utilizando un YMC-ODS-AQ, 5Mm, 120Å, columna 4.6 x 250 mm, una fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1 M: acetonitrilo: ácido acético glacial (25:25:1) un volumen de inyección de 40µl, una tasa de flujo de 0.7 ml/min, una temperatura de columna de 25°C y 269 nm de longitud de onda para un detector UV. Los resultados de la prueba se reportan en la Tabla 1 adelante.

La tableta pulida final se empacó en una botella de HDPE de 100 cc que contiene un (1) depósito de secante 3g de SORB-IT®

16

y se sometió a condiciones de estabilidad aceleradas de 40°C y 75% de humedad relativa durante 15 días, un mes 2 meses, 3 meses y 6 meses. Después del almacenamiento, la tableta pulida final se probó y encontró que contenía los siguientes compuestos relacionados con pioglitazona cuando se probaron mediante HPLC utilizando un YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, columna 4.6 x 250 nm, una fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1 M: acetonitrilo: ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40µl, una tasa de flujo de 0.7 ml/min, una temperatura de columna de 25°C y 269 nm de longitud de onda para un detector UV.

TABLA 1

	Inicial	0.5 M	1 M	2 M	3 M	6 M
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Nombre						
RS-1	0.01	0.01	0.01	N.D	N.D	N.D
RS-2	0.02	0.03	0.03	0.02	0.03	0.02
RS-3	0.03	0.04	0.03	0.03	0.04	0.04
RS-4	0.03	0.02	0.03	0.03	0.02	0.02
RS-5	0.04	0.04	0.04	0.04	0.03	0.04

"M"= meses

EJEMPLO 8

9/8

Una tableta de liberación controlada que contiene 1000 mg de metformina HCL y 30 mg de pioglitazona se preparó como sigue:

A. Primer Núcleo de Droga Activa

Una tableta de metmorfina HCL recubierta con acetato de celulosa se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

B. Segunda Droga Activa

Una cantidad de liberación inmediata de pioglitazona HCL se aplicó a 1000 mg de una tableta recubierta con membrana de metformina HCL de 1000 mg preparada anteriormente en la etapa A. La tableta final tuvo la siguiente composición:

Tableta recubierta con membrana

de metformina HCL 1201.0 mg/tableta

Recubrimiento de sello

Opadry Clear (YS-1-7006) 9.000mg/tableta

Recubrimiento de pioglitazona

Pioglitazona HCL 33.mg/tableta

Hidroxi propil celulosa,

NF (HPC-SSL) 9.0 mg/tableta

Monohidrato de lactosa, NF 30.0 mg/tableta

(pulverizado modificado secado)

96

Polietilenglicol 8000, NF	0.450 mg/tableta
Dióxido de titanio, USP	0.90 mg/tableta
Recubrimiento de color	
Hidroxipropil celulosa, NF	
(HPC-SSL)	5.5 mg/tableta
Polietilenglicol 8000, NF	1.38 mg/tableta
Dióxido de titanio, USP	0.60 mg/tableta
Recubrimiento de pulido	
Polvo de Cera de	
Candelilla	0.40 mg/tableta

El recubrimiento de sello se aplicó a aproximadamente 13.02 kg de tableta recubierta con membrana de metformina HCL de 1000 mg preparada en la etapa A descrita anteriormente. El recubrimiento de sello se preparó al dispersar aproximadamente 0.98 kg de Opadry Clear (YS-1-7006) en aproximadamente 1220 kg de agua purificada durante 30 minutos. La dispersión se pulverizó de aproximadamente 13.02 kg de 1000 mg de núcleos de tableta de metformina HCL utilizando un recubridor de 24" O'hará Labcoat III con una punta de boquilla ajustada a 4±2" desde la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverizado y las siguientes condiciones:

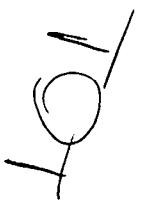
Tasa de Pulverizado

20±10 mL/pistola/min

400

Temperatura de escape	40°C±5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Flujo de suministro de Aire	300±100 CFM
Presión de Aire Patrón	10-40 psi

El recubrimiento de pioglitazona se aplicó a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCL de 1000 mg recubiertas con sello. El recubrimiento de pioglitazona se preparó al dispersar lentamente aproximadamente 0.108 kg de hidroxipropilcelulosa (HPC-SSL) en aproximadamente 8.753 kg de agua purificada. El HPC-SSL y el agua se mezclaron durante aproximadamente 20 minutos, después de lo cual 0.358 kg de monohidrato de lactosa, NF (pulverizado modificado seco se agregó) a una mezcla de HPC-SSL/agua y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos. Después la lactosa se mezcló en, aproximadamente 0.06 kg de polietilenglicol 8000 NF y 0.011 kg de dióxido de titanio USP fueron agregados al agua, HPC-SSL y mezcla de lactosa y se mezclaron durante aproximadamente 5 minutos. Después de 5 minutos de mezcla aproximadamente 0.394 kg de clorhidrato de pioglitazona se dispersaron en una solución de recubrimiento. Esta solución de recubrimiento contenía aproximadamente 10% de material de exceso para compensar la pérdida de material durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona se



agitó hasta que la suspensión se consumió durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona HCL se aplicó a los núcleos de tabletas recubiertas con membrana de metformina HCL de 1000 mg recubiertas con sello utilizando un recubridor de recipiente 24" O' Hará Labcoat III con una punta de boquilla ajustada 4 ± 2 " por encima de la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverizado, con las siguientes condiciones:

Tasa de Pulverizado	20 $\pm$ 10 mL/pistola/min
Temperatura de escape	40°C $\pm$ 5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Presión de Aire Patrón	10-40 psi
Flujo de suministro de Aire	300 $\pm$ 100 CFM

Una vez que se aplicó el recubrimiento de pioglitazona a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCL de 1000 mg recubiertas con sello, se aplicó color o recubrimiento estético a la tableta recubierta con pioglitazona. El recubrimiento de color se preparó al dispersar aproximadamente 0.060 kg de HPC-SS1, NF 0.015 kg de polietilenglicol 8000, NF y 0.007 de dióxido de titanio, USP en 0.810 kg de agua purificada y mezclar la dispersión durante aproximadamente 30 minutos. El recubrimiento de color

fue entonces pulverizado sobre las tabletas recubiertas con pioglitazona HCL utilizando un recubridor de recipiente 24" O' Hará Labcoat III con la punta de boquilla ajustada 4±2" desde la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverizado y las siguientes condiciones:

Tasa de Pulverizado	20±10 mL/pistola/min
Temperatura de Escape	40°C±5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Flujo de suministro de Aire	300±100 CFM
Presión de Aire Patrón	10-40 psi

La dispersión del recubrimiento de color se agitó continuamente hasta que la dispersión se consumió durante el proceso de recubrimiento.

Una vez que la suspensión de recubrimiento de color se consumió, las tabletas se secaron en el recipiente de recubrimiento durante aproximadamente 5 minutos con una velocidad de recipiente de aproximadamente 2-8 rpm y una temperatura de escape de 40±5°C. Una vez que se secaron las tabletas, el aire de escape se apagó y la velocidad del recipiente se ajustó a aproximadamente 3-4 rpms y 0.004 kg de polvo de cera candelilla que había pasado a través de un

301

tamiz malla 60 se esparció sobre las tabletas. Después de que las tabletas fueron ralladas en la cera durante aproximadamente 5 minutos el aire de escape se prendió y las tabletas fueron ralladas durante 10 minutos adicionales.

La tableta pulida terminada liberó más del 90% de pioglitazona cuando se probó en un aparato USP tipo 1 a 100 rpm en un pH 2.0 HCL-solución amortiguadora KCL 0.3 M. El promedio de los 12 recipientes probados fue de 96% de liberado. Las tabletas finales también exhibieron una dureza mayor de 35 kp y una friabilidad de 0.1%. Las tabletas finales se probaron para compuestos relacionados con pioglitazona mediante HPLC utilizando un YMC-ODS-AQ, 5µM, 120Å, COLUMNA 4.6 X 250 mm, una fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1 M: aceto nitrilo: ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 µL, una tasa de flujo entre 0.7 mL/min, temperatura de columna 25°C y 269 nm de longitud de onda para el detector UV. Los resultados de la prueba se reportan en la Tabla 2 adelante.

Tabla de pulido final se empacó en una botella de HDPE de 100 cc que contiene uno (1) deposito disecante de 3 g SORB-IT® y sometida a condiciones de estabilidad aceleradas de 40°C y 75% de humedad relativa durante 15 días, un mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses. Después de almacenamiento, la tableta pulida



final se probó y se encontró que contenía los siguientes compuestos relacionados con pioglitazona cuando se probaron mediante HPLC utilizando un YMC-ODS-AQ, 5µM, 120Å, columna 4.6 X 250 mm, una fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1 M: aceto nitrilo: ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 µL, una tasa de flujo de 0.7 mL/min, temperatura de columna 25°C y 269 nm de longitud de onda para el detector UV.

Tabla 2

	Inicial	0.5 M	1 M	2 M	3 M	6 M
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Nombre						
RS-1	0.01	0.01	0.01	N.D	N.D	N.D
RS-2	0.02	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03
RS-3	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04
RS-4	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.01
RS-5	0.04	0.04	0.03	0.04	0.04	0.04

EJEMPLO 9

Tableta de liberación controlada que contiene 1000 mg de metformina HCL 15 mg de pioglitazona se prepara como sigue:

- 1. Primer Droga Activa

SOT

Una tableta recubierta con membrana de 1000 mg se preparó como se describió en el Ejemplo 5 anterior. La tableta recubierta con membrana de 1000 mg tiene la siguiente composición:

NÚCLEO

Metformina HCL	1000 mg/tableta
Povidona K-90 USP	78.0 mg/tableta
Laurel Sulfato de Sodio, NF	51,69
Estearato de Magnesio, NF	5.65 mg/tableta

RECUBRIMIENTO DE SELLO

Opadry Clear (YS-1-7006)	47.05
--------------------------	-------

RECUBRIMIENTO DE MEMBRANA ACETATO DE CELULOSA

Acetato de Celulosa, 398-10,NF	15.77 mg/tableta
Triacetina, USP	0.92 mg/tableta
Polietilenglicol 400, NF	1.85 mg/tableta
Peso Total	12.0.0 mg/tableta

II. Segunda Droga Activa

Una cantidad de liberación inmediata de pioglitazona HCL se aplicó a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCL de 1000 mg preparada en la etapa 1. La tableta final tuvo la siguiente composición:

607

Tableta recubierta con membrana

metformina HCL 1201.0 mg/tableta

Recubrimiento de Sello

Opadry Clear (YS-1-7006) 21.0 mg/tableta

Recubrimiento de pioglitazona

Pioglitazona HCL 16.53 mg/tableta

Cloruro de Sodio 2.5 mg/tableta

Opadry Clear (YS-1-7006) 1.850 mg/tableta

Recubrimiento de Color

Opadry II White (Y-22-7719) 21.54 mg/tableta

Recubrimiento de Pulido

Polvo de Cera Candelilla 0.40 mg/tableta

El recubrimiento de sello se aplicó a 1000 mg de tableta recubierta con membrana de metformina HCL de 1000 mg. El recubrimiento de selló se preparó al dispersar 0.249 kg de Opadry Clear en 4.981 kg de alcohol USP y mezclar la dispersión durante 15 minutos. La dispersión fue luego pulverizada sobre aproximadamente 14.24 kg de núcleos de tableta de metformina HCL de 1000 mg utilizando un recubridor de recipiente 24" O'Hara Labcoat III con una punta de boquilla ajustada 4±2" desde la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverizado en las siguientes condiciones:

LOT

Tasa de Pulverizado	25±10 mL/pistola/min
Temperatura de Escape	25°C±5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Flujo de suministro de Aire	300±150 CFM
Presión de Aire Patrón	10-40 psi

La dispersión del recubrimiento de sello se agitó continuamente hasta que ésta se consumió durante el proceso de recubrimiento.

El recubrimiento de pioglitazona se aplicó a las aletas recubiertas con membrana de metformina HCL de 1000 mg recubiertas con sello. El recubrimiento de pioglitazona se preparó al mezclar 3.793 kg de alcohol USP y 1.07 kg de agua purificada y dispersó lentamente 0.024 kg de Opadry Clear en una mezcla de solvente. Una vez que el Opadry Clear se dispersó, esta se homogenizó durante aproximadamente 10 minutos. Una vez que la dispersión de Opadry Clera se homogenizó, 0.032 kg de cloruro de sodio se agregaron a la dispersión y se homogenizaron durante aproximadamente 2 minutos. Después de que se homogenizó el cloruro de sodio, 0.212 kg de pioglitazona HCL se dispersaron lentamente en la mezcla de solvente y luego se homogenizaron durante aproximadamente 10 minutos. Una vez que la pioglitazona HCL

807

se homogenizó, el homogenizador se removi6 desde el recipiente de mezcla y se reemplazo con un mezclador de aire se mezcl6 durante 15 minutos adicionales. La suspensi6n de pioglitazona se agit6 hasta que la suspensi6n se consumi6 durante el proceso de recubrimiento. Esta soluci6n de recubrimiento contenía aproximadamente 8% de material de exceso para compensar la perdida de material durante el proceso de recubrimiento. La suspensi6n de pioglitazona HCL se aplic6 a los n6cleos de tableta recubierta con membrana de metformina HCL de 1000 mg recubiertas con sello utilizando un recubridor de recipiente 24" O' Hará Labcoat III con una punta de boquilla ajustada 4±2" por encima de la parte superior del lecho estático. 3 pistolas de rociado y las siguientes condiciones:

Tasa de Pulverizado	25±10 mL/pistola/min
Temperatura de Escape	25±5°C
Presi6n de Atomizaci6n del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Presi6n de Aire Patr6n	10-40 psi
Flujo de suministro de Aire	300±150 CFM

Una vez que el recubrimiento de pioglitazona se aplic6 las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCL de 1000mg recubiertas con sello, se aplico un recubrimiento de color o

109
BOT

estético de Opadry II White a la tableta recubierta con pioglitazona. El recubrimiento estético se preparó al dispersar 0.255kg de Opadry II white (Y-22-7719) en 5.109kg de alcohol USP y mezclar la dispersión durante aproximadamente una 1 hora. La dispersión de Opadry II white se pulverizo sobre tabletas recubiertas con pioglitazona HCl utilizando un recubridor de recipiente de 24" O'Hara Labcoat III con una punta de boquilla ajustada a 4±2" desde la parte superior del hecho estático 3 pistolas de rociado y las siguientes condiciones:

Tasa de Pulverizado	25±10 mL/pistola/min
Temperatura de Escape	25°C±5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Flujo de suministro de Aire	300±150 CFM
Presión de Aire Patrón	10-40 psi

La dispersión del recubrimiento de color se agitó continuamente hasta que la dispersión se consumió durante el proceso de recubrimiento.

Una vez que la suspensión de recubrimiento estético se consumió, las tabletas se secaron en el recipiente de recubrimiento durante aproximadamente 5 minutos con una

OT
11

velocidad de recipiente de aproximadamente 2-8 rpm y una temperatura de escape de $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Una vez que se secaron las tabletas, el aire de escape fue apagado y la velocidad del recipiente se ajustó a aproximadamente 3-4 rpms y 0.004 kg de polvo de cera de candelilla que habían pasado a través de un tamiz de malla 60 se esparció sobre las tabletas. Después de que las tabletas se habían enrollado en la cera durante aproximadamente 5 minutos el aire de escape se prendió y las tabletas se enrollaron durante 10 minutos adicionales.

La tableta pulida terminada liberó un promedio de 95% de pioglitazona cuando se probó en un aparato USP tipo 1 a 100 rpm en un pH 2.0 HCL-solución amortiguadora KCL 0.3 M. Las tabletas finales también exhibieron una dureza mayor de 35 kp y una friabilidad de 0.00%. La tableta final se probó para compuestos relacionados con pioglitazona mediante HPLC utilizando un YMC-ODS-AQ, 5 μm , 120Å, columna 4.6 X 250 mm. Una fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1 M: acetonitrilo: ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 μL , una tasa de flujo de 0.7 mL/min, una temperatura de columna 25°C y una longitud de onda de 269 nm para un detector UV.

Los resultados de las pruebas se reportan en la tabla 3 adelante.

111

La tableta pulida final se empaco en una botella de HDPE de 100cc que contiene un (1) deposito de secante 2g SORB-IT® y se sometió a condiciones de estabilidad acelerada de 40°C y 75% de humedad relativa durante un mes. Después del almacenamiento, la tableta pulida final se probó y se encontró que contenía los siguientes compuestos relacionados con pioglitazona cuando se probaron mediante HPLC utilizando un YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, columna 4.6 X 250 mm. Una fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1 M: acetonitrilo: ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 µL, una tasa de flujo de 0.7 mL/min, una temperatura de columna 25°C y 269 nm de longitud de onda de para un detector UV.

TABLA 3

Nombre	Tiempo de reacción relativa	Cantidad inicial (%)	Cantidad un mes (%)
RS-1	0.7	ND	ND
Pioglitazona	1.0		
RS-2	1.5	0.02	0.02

112

RS-3	3.4	0.03	0.05
RS-4	1.2	0.03	0.02
RS-5	2.8	0.05	0.04

EJEMPLO 10

Una tableta de liberación controlada que contenía 1000mg de metformina HCl y 15mg de pioglitazona se preparó como sigue:

A. Primer Núcleo de Droga Activa

Una tableta de metformina HCl recubierta con acetato de celulosa se prepara como se describe en el ejemplo 5.

B. Segunda Droga Activa

Una cantidad de liberación inmediata de pioglitazona HCl se aplico a 1000mg de tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl de 1000mg preparadas anteriormente en la etapa A. La tableta final tiene la siguiente composición:

Tableta recubierta con membrana	
de metformina HCl	1201.0 mg/tableta
Recubrimiento de sello	
Oprady Clear (YS-1-7006)	9.00 mg/tableta

CTT
113

Recubrimiento de pioglitazona

Pioglitazona HCl	16.53 mg/tableta
------------------	------------------

Hidroxipropil celulosa, NF (HPC-SSL)	4.5 mg/tableta
--------------------------------------	----------------

Monohidrato de Lactosa	15.0 mg/tableta
------------------------	-----------------

(Pulverizado modificado seco)

Polietilenglicol 8000, NF	0.225 mg/tableta
---------------------------	------------------

Dióxido de titanio, USP	0.450 mg/tableta
-------------------------	------------------

Recubrimiento de color

Hidroxipropil celulosa, NF (HPC-SSL)	5.5 mg/tableta
--------------------------------------	----------------

Polietilenglicol 8000, NF	1.375 mg/tabletas
---------------------------	-------------------

Dióxido de titanio, USP	0.60 mg/tableta
-------------------------	-----------------

Recubrimiento de pulido

Polvo de cera de candelilla	0.40 mg/tableta.
-----------------------------	------------------

El recubrimiento de sello se aplico a aproximadamente 14.36kg de la tableta de recubrimiento de membrana de metformina HCl de 1000mg preparada en la etapa A descrita anteriormente. El recubrimiento de sellos se preparó al dispersar 0.108kg de Opadry Clear (YS-1-7006) en aproximadamente 1.345kg de agua purificada durante 30 minutos. La dispersión fue luego pulverizada sobre aproximadamente 14.36kg de núcleos de tableta de metformina HCl de 1000mg utilizando un recubridor de recipiente de 24" O'Hara Labcoat III con la punta de boquilla ajustada a 4±2" de la parte superior del hecho estático, 3 pistolas de rociado y las siguientes condiciones:

47

Tasa de pulverizado	20 ± 10mL/pistola/min
Temperatura de escape	40°C ± 5°C
Presión de Atomización del aire	10-40psi
Velocidad de recipiente	4-9 rpm
Flujo de suministro de aire	300 ± 100CFM
Presión de aire patrón	10-40psi

El recubrimiento de pioglitazona se aplico a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl de 1000mg recubiertas con sello. El recubrimiento de pioglitazona se preparó al dispersar lentamente aproximadamente 0.059kg de dioxipropil celulosa (HPC-SSL) en aproximadamente 6.034kg de agua purificada. El HPC-SSL y el agua se mezclaron durante aproximadamente 20 minutos, luego 0.197kg de monohidrato de lactosa, NF (secado por rociado modificado) se agregaron a la mezcla de HPC-SSL/agua y se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos. Después la lactosa se mezcló en aproximadamente 0.003kg de polietilenglicol 8000 NF y 0.006kg de dióxido de titanio, se agrega USP al agua, HPC-SSL, NF y mezcla de lactosa y se mezclaron durante aproximadamente 5 minuto. Después de aproximadamente 5 minutos de mezclar a aproximadamente 0.217kg de clorhidrato de pioglitazona se disperso en la solución de recubrimiento. Esta solución de recubrimiento contenía aproximadamente 10% de exceso de

STT

material para compensar la pérdida de material durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona se agitó hasta que la suspensión se consumió durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona HCl se aplicó a los núcleos de tableta recubiertas con membrana de metformina HCl de 1000mg recubiertas con sello utilizando un recubridor de recipiente de 24" O'Hara Labcoat II con una punta de boquilla de 4±2" por encima de la parte superior del hecho estático, 3 pistolas de pulverizado con las siguientes condiciones:

Tasa de Pulverizado	20±10 mL/pistola/min
Temperatura de Escape	40°C±5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Presión de Aire Patrón	10-40 psi
Flujo de suministro de Aire	300±100 CFM

Una vez que el recubrimiento de pioglitazona se aplicó a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl recubiertas con sello, se aplicó el recubrimiento de color o estético a la tableta recubierta con pioglitazona. El recubrimiento de color se preparó al dispersar aproximadamente 0.066kg de HPC-SSL, 0.016kg de polietilenglicol 8000 NF, y 0.007 de dióxido de titanio, USP

en 0.894kg de agua purificada y mezclar la dispersión durante aproximadamente 30 minutos. El recubrimiento de color se pulverizo sobre tabletas recubiertas con pioglitazona HCl utilizando un recubridor de recipiente 24" O'Hara Labcoat II con una punta de boquilla ajustada a 4 ± 2 " desde la parte superior del hecho estático, 3 pistolas de pulverizado y las siguientes condiciones:

Tasa de Pulverizado	20±10 mL/pistola/min
Temperatura de Escape	40°C±5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Flujo de suministro de Aire	300±100 CFM
Presión de Aire Patrón	10-40 psi

La dispersión de recubrimiento de color se agitó continuamente hasta que la dispersión se consumió durante el proceso de recubrimiento.

Una vez que la suspensión de recubrimiento color se consumió, las tabletas se secaron en el recipiente de recubrimiento durante aproximadamente 5 minutos con una velocidad de recipiente de aproximadamente 2-8 rpm y una temperatura de escape de 40 ± 5 °C. Una vez que se secaron las tabletas, el aire de escape se apagó y la velocidad del recipiente se

11

ajustó a aproximadamente 3-4 rpms y 0.005 kg de polvo de cera de candelilla que habían pasado a través de un tamiz malla 60 se esparció sobre las tabletas. Después las tabletas fueron enrolladas en la cera durante aproximadamente 5 minutos y el aire de escape se prendió y las tabletas se enrollaron durante 10 minutos adicionales.

La tableta pulida terminada liberó más del 95% de pioglitazona cuando se probó en un aparato USP tipo 1 a 100 rpm en un pH 2.0 HCL-solución amortiguadora KCL 0.3 M. Las tabletas finales también exhibieron una dureza mayor de 35 kp y una friabilidad de 0.0%. La tableta final se probó para compuestos relacionados con pioglitazona mediante HPLC utilizando un YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, columna 4.6 X 250 mm. Una fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1 M: acetonitrilo: ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 µL, una tasa de flujo de 0.7 mL/min, una temperatura de columna 25°C y una longitud de onda de 269 nm para un detector UV.

Los resultados de la prueba se reportaron en la tabla 4 adelante.

La tableta de pulido final se empacó en una botella de HDPE de 100cc que contiene un (1) depósito disecante 3g SORB-IT® y

811

sometida a condiciones de estabilidad acelerada de 40°C y 75% de humedad relativa durante quince días, un mes, dos meses y tres meses. Después de almacenamiento, la tableta pulida final se probó y se encontró que contenía los siguientes compuestos relacionados con pioglitazona cuando se probaron mediante HPLC utilizando un YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, columna 4.6 X 250 mm. Fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1 M: acetonitrilo: ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 µL, una tasa de flujo de 0.7 mL/min, una temperatura de columna 25°C y una longitud de onda de 269 nm para el detector UV.

TABLA 4

Nombre	Inicial (%)	0.5 (%)	M 1M (%)	2M (%)	3M (%)
RS-1	N.D	0.01	N.D	N.D	N.D
RS-2	0.02	0.03	0.03	0.03	0.02
RS-3	0.03	0.04	0.04	0.04	0.03
RS-4	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02
RS-5	0.03	0.04	0.05	0.04	0.04

EJEMPLO 11

Una tableta de liberación controlada que contiene 500mg de metformina HCl y 15mg de pioglitazona se preparó como sigue:

611

A. Primer Núcleo de Droga Activa

Gránulos de metformina	(% de la composición)
Metformina HCl	92.76%
Povidona K-90, USP	7.24%

Aproximadamente 139.14kg de metformina HCl se desmenuzaron al pasar a través de un equipo comil con un tamiz número 813 y sin espaciador a 840-850 rpm y recolectándola en un recipiente recubierto con polietileno limpio. Aproximadamente 10.86kg de povidona, K-30 se disolvieron en aproximadamente 206.34kg de agua purificada. La metformina HCl desmenuzada se agrega entonces al granulador de lecho fluidizado de pulverizado superior (Glatt Brand GPCG-60) y granulado al pulverizar la solución de unión de povidona y agua bajo las siguientes condiciones: temperatura del producto de aproximadamente 38-43°C, temperatura de entrada de aire de 60-95°C; presión de atomización del aire de 2.5-3 bares y tasa de pulverizado de 500 g/min (491-515 g/min) durante los primeros 15 minutos , 700 g/min (680-710 g/min) durante 15-30 minutos, 900 g/min (860-910 g/min) durante 30-45 minutos, 1100 g/min (1090-1170 g/min) durante 45-60 minutos y aproximadamente 1200 g/min (1170-1220 g/min) durante el resto del tiempo de pulverizado. Después de que se ha esparcido la



solución de unión, los gránulos se secaron en el hecho fluidizado hasta que la pérdida de secado (LOD) fue de menos del 2%.

Una vez que se secaron los gránulos ellos pasaron a través de un equipo comil con un tamiz de acero inoxidable número 1143 y un espaciador #075 a una velocidad de 1086-1088 rpms. El proceso anterior se repitió una segunda vez para producir un total de aproximadamente 300kg de gránulos de metformina.

II. Combinación de Metformina	(% de composición)
Gránulos de Metformina HCl	94.95%
Lauril sulfato de sodio, NF	4.55%
Estearato de Magnesio, NF	0.50%

Los aproximadamente 300kg de gránulos de metformina preparados anteriormente en la etapa 1 se agregaron en una mezclador de cono inclinado 50cu.ft junto con aproximadamente 14.38kg de lauril sulfato de sodio NF y mezclados durante aproximadamente 20 minutos. Aproximadamente 1.58kg de estearato de magnesio, NF se pasaron entonces a través de un tamiz de acero inoxidable de malla 40 y se agregaron a un combinador de cono inclinado y se combinaron durante 5 minutos adicionales.

127

La combinación se comprimió en unos núcleos no recubiertos de metformina utilizando una prensa rotatoria ajustada con una copa de compuesto redonda de 15/32" fuerza de compresión de 14kp y fuerza de compresión principal de 34kp. Las tabletas resultantes tiene un peso entre 523-613g con un peso blanco de 568g, una dureza entre 14-26kp (blanco de 20kp) y una friabilidad de menor o igual a 0.8%.

III Tableta Recubiertas con Sello

de Metformina	(% de composición)
Tabletas no recubiertas con	
metformina HCl	96.02%
OPADRY Clear (YS-1-7006)	3.98%

Aproximadamente 57.61kg de tabletas recubiertas preparadas en la etapa II anterior fueron recubiertas con sello al aplicar una solución de 2.388kg de OPADRY Clear (YS-1-7006) y 21.50kg de agua purificada en tabletas que utilizan un recubrimiento de recipiente. El recubridor de recipiente fue un O'Hara Labcoat III de 36" con tres (3) pistolas de rociado a una distancia de 8-11" desde el hecho. Las condiciones de recubrimiento fueron:

Temperatura de Escape	40-47°C
Presión de Atomización del Aire	50 ±10 psi

128

Volumen de aire	1000±200 CFM
Tasa de pulverizado	180±60g/min (60±20ml/pistola/min)
Velocidad de Recipiente	4-8 rpm

IV. Membrana (% de composición)

Tabletas recubiertas con	
sello de metformina	95.521%
Acetato de celulosa	3.807%
Triacetina	0.145%
PEG 400	0.289%

²contenido de acetilo 39.3-40.3%

(a) Proceso de recubrimiento de Membrana

Aproximadamente 51.06kg de acetona se agregaron a un tanque de acero inoxidable seguido por aproximadamente 2.281kg de acetato de celulosa y se mezclaron durante aproximadamente 20 minutos hasta que la solución se aclaró. Una vez que la solución se aclaró aproximadamente 0.269kg de polietilenglicol 400 se agregaron a la solución y se mezclaron durante aproximadamente 5 minutos seguido por adición de aproximadamente 0.135kg de triacetina. La solución se mezcla durante 5 minutos adicionales.

123

Aproximadamente 59.07kg de tabletas de metformina recubiertas con sellos se cargaron en un recubridor de lecho fluidizado marca GPCG-60 (Glatt) con un inserto Wuster (tamaño 18" por 45mm de alto) con una boquilla de tamaño 1.5mm. Las tabletas de metformina HCl recubiertas con sello son fluidizas y la temperatura del producto se ajusta a aproximadamente $21 \pm 3^{\circ}\text{C}$. La solución de acetato de celulosa se pulveriza sobre las tabletas de metformina HCl recubiertas con sellos fluidizado con una presión de atomización de aproximadamente 2.0-3.0 bares, volumen de aire de 1400 ± 300 CFM y una tasa de pulverizado de $400 \pm 100\text{g/min}$ hasta que se obtiene una ganancia de peso de 3-5% (blanco 3.8%). Una vez que la cantidad deseada de recubrimiento de membrana ha sido aplicada las tabletas recubiertas con membrana se secan en el lecho fluidizado $21 \pm 3^{\circ}\text{C}$ y 1200 ± 100 CFM durante aproximadamente 10 minutos seguido por 40°C y 1200 ± 100 CFM durante aproximadamente 5 minutos.

Las tabletas recubiertas con la membrana resultante son perforadas con láser para crear un orificio en aproximadamente el centro de cada lado de la tableta recubierta con membrana (es decir dos orificios) con un diámetro promedio de 0.5mm por orificio. El micrómetro superior es de 5.4 ± 2 mm el micrómetro superior es de $6.75 \pm$

124

2mm, el ancho de pulso del láser es de 170 ± 70 y el retraso del pulso es de 290 ± 150 .

B. Segunda Droga Activa

Una cantidad de liberación inmediata de pioglitazona HCl se aplicó a tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl de 500mg preparadas en la etapa A. La tableta final tuvo la siguiente composición:

Tableta recubierta con membrana	
de Metformina HCl	618.9mg/tableta
Recubrimiento de sello	
Opadry Clear (YS-1-7006)	11.5 mg/tableta
Recubrimiento de pioglitazona	
Pioglitazona HCl	16.53mg/tableta
Cloruro de sodio	2.5mg/tableta
Opadry Clear (YS-1-7006)	1.850mg/tableta
Recubrimiento de color	
Opadry II White (YS-1-7719)	10.77mg/tableta
Recubrimiento de pulido	
Polvo de cera de candelilla	0.20mg/tableta

El recubrimiento de sellos se aplico a una tableta recubierta con membrana de metformina HCl de 500mg. El recubrimiento de sello se preparó al dispersar 0.243kg de Opadry Clear en 3.473kg de alcohol USP y mezclar la dispersión durante 15 minutos. La dispersión fue pulverizada sobre aproximadamente 13.08kg de los núcleos de tableta de metformina HCl de 1000mg utilizando un recubridor de recipiente 24" O'Hara Labcoat III con una punta de punta de boquilla ajustada a 4 ± 2 " desde la parte superior del hecho estático, 3 pistolas de pulverizado y las siguientes condiciones:

Tasa de Pulverizado	25±10 mL/pistola/min
Temperatura de Escape	25°C ± 5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Flujo de suministro de Aire	200±100 CFM
Presión de Aire Patrón	10-40 psi

La dispersión de recubrimiento de sello se agitó continuamente hasta que esta se consumió durante el proceso de recubrimiento.

El recubrimiento de pioglitazona se aplico entonces a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl de 500mg recubiertas con sello. El recubrimiento de pioglitazona se

preparó al mezclar 5.656kg de alcohol USP y 1.595kg de agua purificada y dispersar lentamente 0.045kg de Opadry Clear en la mezcla de solvente. Una vez que el Opadry Clear se disperso esto se homogenizo durante aproximadamente 10 minutos. Una vez que la dispersión de Opadry Clear se homogenizo, 0.061kg de cloruro de sodio se agrego a la dispersión y se homogenizo durante aproximadamente 2 minutos. Después de que el cloruro de sodio se homogenizo, 0.402kg de pioglitazona HCl se dispersaron lentamente en la mezcla de solvente y luego se homogenizaron durante aproximadamente 10 minutos. Una vez que la pioglitazona HCl se homogenizo el homogenizador se removió desde el recipiente de mezcla y se reemplazo con un mezclador de aire y se mezcló durante 10 minutos adicionales. La suspensión de pioglitazona se agitó hasta que la suspensión se consumió durante un proceso de recubrimiento. La solución de recubrimiento contenía aproximadamente 15% de material en exceso para compensar la pérdida de material durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona HCl se aplico a los núcleos de tableta recubierta con membrana de metformina HCl de 500mg recubierta con sello utilizando un recubridor de recipiente 24" O'Hara Labcoat III con una punta de punta de boquilla ajustada a 4 ± 2 " aproximadamente por encima del hecho estático, con 3 pistolas de pulverizado y las siguientes condiciones:

127

Tasa de Pulverizado	25±10 mL/pistola/min
Temperatura de Escape	25 ± 5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Presión de Aire Patrón	10-40 psi
Flujo de suministro de Aire	200±100 CFM

Una vez que el recubrimiento de pioglitazona se aplico a las tableta recubiertas con membrana de metformina HCl de 500mg recubiertas con sello, un recubrimiento se color o estético de Opadry II White se aplico a la tableta recubierta con pioglitazona. El recubrimiento estético se preparó al dispersar 0.228kg de Opadry II white (Y-22-7719) en 3.253kg de alcohol USP y mezclar la dispersión durante aproximadamente 1 hora. La dispersión de Opadry II white fue entonces pulverizado sobre tabletas recubiertas con pioglitazona HCl utilizando un recubridor de recipiente de 24" O'Hara Labcoat III con una punta de boquilla ajustada a 4 ± 2" desde la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverizado y las siguientes condiciones:

Tasa de Pulverizado	25±10 mL/pistola/min
Temperatura de Escape	25°C ± 5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi

128

Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Flujo de suministro de Aire	200±100 CFM
Presión de Aire Patrón	10-40 psi

La dispersión de recubrimiento de color se agitó continuamente hasta que se consumió la dispersión durante el proceso de recubrimiento.

Una vez que la suspensión de recubrimiento estática se consumió, las tabletas se secaron en el recipiente de recubrimiento durante aproximadamente 5 minutos con una velocidad de recipiente de aproximadamente 2-8 rpm y una temperatura de escape de $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Una vez las tabletas se secaron, el aire de escape se apago y la velocidad del recipiente se ajustó a aproximadamente 3-4 rpms y 0.004 kg de polvo de cera de candelilla que habían pasado a través de una pantalla de malla 60 que fue pulverizada sobre las tabletas. Después de que las tabletas se enrollaron en la cera durante aproximadamente 5 minutos el aire de escape se prendió y las tabletas se enrollaron durante 10 minutos adicionales.

La tableta pulida terminada liberó más del 95% de la pioglitazona cuando se probó en un aparato USP tipo 1 a 100 rpm en un pH 2.0 HCL-solución amortiguadora KCL 0.3 M. Las

629

tabletas finales también exhibieron una dureza mayor de 35 kp y una friabilidad de 0.00%. La tableta final se probó para compuestos relacionados con pioglitazona mediante HPLC utilizando un YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, columna 4.6 X 250 mm. Fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1 M: acetonitrilo: ácido acético glacial (25:25:1), volumen de inyección de 40 µL, tasa de flujo 0.7 mL/min, temperatura de columna 25°C y longitud de onda de 269 nm para un detector UV.

Los resultados de la prueba se reportan en la tabla 5 adelante.

La tableta pulida final se empaco en una botella de HDPE de 100cc que contiene un (1) depósito de secante 1g SORB-IT® y sometida a condiciones de estabilidad acelerada de 40°C y 75% de humedad relativa durante un mes. Después del almacenamiento, la tableta pulida final se probó y se encontró que contenía los siguientes compuestos relacionados con pioglitazona cuando se probaron mediante HPLC utilizando un YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, columna 4.6 X 250 mm y una fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1 M: acetonitrilo: ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 µL, una tasa de flujo de 0.7 mL/min, una

OC
T

temperatura de columna 25°C y una longitud de onda de 269 nm para el detector UV.

TABLA 5

Nombre	Inicial (%)	1 M (%)
RS-1	N.D.	N.D.
RS-2	0.03	0.03
RS-3	0.04	0.05
RS-4	0.03	0.02
RS-5	0.04	0.04

EJEMPLO 12

Una tableta de liberación controlada que contienen 500mg de metformina HCl y 15mg de pioglitazona se preparó como sigue:

A. Primer Núcleo de Droga Activo

El núcleo de metformina HCl con acetato de celulosa de 500mg se prepara como se describió en el ejemplo 11.

B. Segunda Droga Activa

Una cantidad de liberación inmediata de pioglitazona HCl se aplico a tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl

131

de 500mg preparadas anteriormente en la etapa A. la tableta final tuvo la siguiente composición:

Tableta recubierta con membrana

de Metformina HCl	618.9mg/tableta
-------------------	-----------------

Recubrimiento de sello

Opadry Clear (YS-1-7006)	4.50 mg/tableta
--------------------------	-----------------

Recubrimiento de pioglitazona

Pioglitazona HCl	16.53mg/tableta
------------------	-----------------

Hidroxipropil celulosa (HPC-SSL)	6.0mg/tableta
----------------------------------	---------------

Moderato de lactosa, NF	50.0 mg/tableta
-------------------------	-----------------

(secado por un rociado modificado)

Polietilenglicol 8000, NF	0.300 mg/tableta
---------------------------	------------------

Dióxido de titanio, USP	0.600 mg/tableta
-------------------------	------------------

Recubrimiento de color

Hidroxipropil celulosa (HPC-SSL)	2.75mg/tableta
----------------------------------	----------------

Polietilenglicol 8000, NF	0.688 mg/tableta
---------------------------	------------------

Dióxido de titanio, USP	0.300 mg/tableta
-------------------------	------------------

Recubrimiento de pulido

Polvo de cera de candelilla	0.20mg/tableta
-----------------------------	----------------

El recubrimiento de sello se aplicó a aproximadamente 12.36kg de una tableta recubierta con membrana de metformina HCl de 500mg preparada en la etapa A descrita anteriormente. El recubrimiento de sello se preparó al dispersar

132

aproximadamente 0.090kg de Opadry Clear (YS-1-7006) en aproximadamente 1.124kg de agua purificada durante 30 minutos. La dispersión fue entonces pulverizada sobre aproximadamente 12.36kg de los núcleos de tableta de metformina HCl de 500mg utilizando un recubridor de recipiente de 24" O'Hara Labcoat III con una punta de boquilla ajustada a 4 ± 2 " desde la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverizado y las siguientes condiciones:

Tasa de Pulverizado	20±10 mL/pistola/min
Temperatura de Escape	40°C ± 5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Flujo de suministro de Aire	300±100 CFM
Presión de Aire Patrón	10-40 psi

El recubrimiento de pioglitazona se aplicó entonces a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl de 500mg recubiertas con sello. El recubrimiento de pioglitazona se preparó al dispersar lentamente aproximadamente 0.134kg de hidroxipropil celulosa (HPC-SSL) en aproximadamente 13.692kg de agua purificada. El HPC-SSL y el agua se mezclaron durante aproximadamente 20 minutos, luego a 1.119kg de monohidrato de lactosa, NF (secado por secado modificado) se agregaron a la

133

mezcla de HPC-SSL/agua y se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos. Después la lactosa se mezcló, en aproximadamente 0.007kg de polietilenglicol 8000 NF y 0.013kg de dióxido de titanio, se agrega USP al agua, HPC-SSL y la mezcla de lactosa y se mezclaron durante aproximadamente 5 minutos. Después de aproximadamente 5 minutos de mezclar aproximadamente 0.370kg de clorhidrato de pioglitazona, se dispersaron en la solución de recubrimiento. Esta solución de recubrimiento contenía aproximadamente 12% de exceso de material para compensar la perdida de material durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona se agitó hasta que se consumió la suspensión durante el proceso de recubrimiento. La suspensión de pioglitazona HCl se aplico a los núcleos de tableta recubiertas con membrana de metformina HCl de 500mg recubiertos con sello utilizando un recubridor de recipiente de 24" O'Hara Labcoat III con una punta de boquilla ajustada a 4 ± 2 " por encima de la parte superior del hecho estático, 3 pistolas de rociado, con las siguientes condiciones:

Tasa de Pulverizado	20±10 mL/pistola/min
Temperatura de Escape	40 ± 5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Presión de Aire Patrón	10-40 psi

134

Flujo de suministro de Aire 300±100 CFM

Una vez que el recubrimiento de pioglitazona se aplico a las tabletas recubiertas con membrana de metformina HCl de 500mg recubiertas con sello, se aplico un recubrimiento de color o estético a la tableta recubierta con pioglitazona. El recubrimiento de color se preparó al dispersar aproximadamente 0.055kg de HPC-SSL, NF 0.014kg de polietilenglicol 8000, NF y 0.006 de dióxido de titanio, USP en 0.747kg de agua purificada y mezclar la dispersión durante aproximadamente 30 minutos. El recubrimiento de color fue entonces pulverizado sobre tabletas recubiertas con pioglitazona HCl utilizando un recubridor de recipiente de 24" O'Hara Labcoat III con una punta de boquilla ajustada a 4 ± 2" desde la parte superior del lecho estático, 3 pistolas de pulverizado y las siguientes condiciones:

Tasa de Pulverizado	20±10 mL/pistola/min
Temperatura de Escape	40°C ± 5°C
Presión de Atomización del Aire	10-40 psi
Velocidad de Recipiente	4-9 rpm
Flujo de suministro de Aire	300±100 CFM
Presión de Aire Patrón	10-40 psi

135

La dispersión de recubrimiento de color fue agitada continuamente hasta que la dispersión se consumió durante el proceso de recubrimiento.

Una vez que la suspensión de recubrimiento de color se consumió, las tabletas se secaron en el recipiente de recubrimiento durante aproximadamente 5 minutos con una velocidad de recipiente de aproximadamente 2-8 rpm y una temperatura de escape de $40 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Una vez que las tabletas se secaron, el aire de escape se apago y la velocidad del recipiente se ajustó a aproximadamente 3-4 rpms y 0.004 kg de polvo de cera de candelilla que habían pasado a través de un tamiz malla 60 se esparcieron sobre las tabletas. Después de que las tabletas se enrollaron en la cera durante aproximadamente 5 minutos el aire de escape se prendió y las tabletas se enrollaron durante 10 minutos adicionales.

La tableta pulida terminada liberó más del 95% de la pioglitazona cuando se probó en un aparato USP tipo 1 a 100 rpm en un pH 2.0 HCL-solución amortiguadora KCL 0.3 M. Las tabletas finales también exhibieron una dureza mayor de 35 kp y una friabilidad de 0.01%. La tableta final se probó para compuestos relacionados con pioglitazona mediante HPLC utilizando un YMC-ODS-AQ, 5 μm , 120Å, columna 4.6 X 250 mm. Fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1 M:



acetonitrilo: ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 µL, una tasa de flujo 0.7 mL/min, una temperatura de columna 25°C y una longitud de onda de 269 nm para el detector UV.

Los resultados de la prueba se reportaron en la Tabla 6 adelante.

La tableta pulida final se empaco en una botella de HDPE de 100cc que contiene un (1) deposito disecante de 3g SORB-IT® y se sometió a condiciones de estabilidad acelerada de 40°C y 75% de humedad relativa durante 1 mes y 2 meses. Después del almacenamiento, la tableta pulida final se probó y se encontró que contenía los siguientes compuestos relacionados con pioglitazona cuando se probó mediante HPLC utilizando un YMC-ODS-AQ, 5µm, 120Å, columna 4.6 X 250 mm. Una fase móvil de amortiguador de acetato de amonio 0.1 M: acetonitrilo: ácido acético glacial (25:25:1), un volumen de inyección de 40 µL, una tasa de flujo de 0.7 mL/min, una temperatura de columna 25°C y una longitud de onda de 269 nm para el detector UV.

TABLA 6

137

Nombre	Inicial (%)	1M (%)	2M (%)
RS-1	N.D.	N.D.	N.D.
RS-2	0.02	0.02	0.02
RS-3	0.03	0.03	0.04
RS-4	0.03	0.02	0.02
RS-5	0.04	0.03	0.04

Aunque ciertas modalidades preferidas y alternativas de la invención se han establecido para los propósitos de describir la invención, las modificaciones a las modalidades descritas pueden ocurrírsele aquellos expertos en la técnica. De acuerdo con esto, las reivindicaciones finales pretenden cubrir todas las modalidades de la invención y las modificaciones de estas que no se ha parten del espíritu y alcance de la invención.

138

REIVINDICACIONES:

1. Una forma de dosis farmacéutica que tiene una primera y segunda droga activa, dicha forma de dosis comprende:

(a) un núcleo de liberación controlado que comprende una droga antihipergliémica y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(b) un derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata que contiene un componente que comprende un derivado de tiazolidinodiona y un ligador soluble en agua de viscosidad baja;

En donde no menos del 85%, de la tiazolidinodiona es liberada de forma de dosis dentro de los 45 minutos cuando se prueba de acuerdo con la farmacopea (USP) 26, con un aparato 1 a 100rpm, 37°C y 900ml de KCl 0.3M-amortiguador HCl ph 2.0.

2. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 1 en donde no menos del 90%, de la tiazolidinodiona se libera de la forma de dosis dentro de los 45 minutos cuando se prueba de acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con un aparato 1 a 100rpm, 37°C y 900ml de KCl 0.3M-amortiguador HCl, pH 2.0.

139

3. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 1 en donde no menos del 95%, de la tiazolidinodiona se libera de la forma de dosis dentro de los 45 minutos cuando se prueba de acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con un aparato 1 a 100rpm, 37°C y 900ml de KCl 0.3M-amortiguador HCl, pH 2.0.
4. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 1 en donde no menos del 100%, de la tiazolidinodiona se libera de la forma de dosis dentro de los 45 minutos cuando se prueba de acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con un aparato 1 a 100rpm, 37°C y 900ml de KCl 0.3M-amortiguador HCl, pH 2.0.
5. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 1 en donde no menos del 85%, de la tiazolidinodiona se libera de la forma de dosis dentro de los 40 minutos cuando se prueba de acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con un aparato 1 a 100rpm, 37°C y 900ml de KCl 0.3M-amortiguador HCl, pH 2.0.

OT
140

6. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 1 en donde no menos del 90%, de la tiazolidinodiona se libera de la forma de dosis dentro de los 40 minutos cuando se prueba de acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con un aparato 1 a 100rpm, 37°C y 900ml de KCl 0.3M-amortiguador HCl, pH 2.0.
7. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 1 en donde no menos del 95%, de la tiazolidinodiona se libera de la forma de dosis dentro de los 40 minutos cuando se prueba de acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con un aparato 1 a 100rpm, 37°C y 900ml de KCl 0.3M-amortiguador HCl, pH 2.0.
8. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 1 en donde no menos del 100%, de la tiazolidinodiona se libera de la forma de dosis dentro de los 40 minutos cuando se prueba de acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con un aparato 1 a 100rpm, 37°C y 900ml de KCl 0.3M-amortiguador HCl, pH 2.0.

12/1

9. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 1 en donde no menos del 85%, de la tiazolidinodiona se libera de la forma de dosis dentro de los 30 minutos cuando se prueba de acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con un aparato 1 a 100rpm, 37°C y 900ml de KCl 0.3M-amortiguador HCl, pH 2.0.
10. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 1 en donde no menos del 90%, de la tiazolidinodiona se libera de la forma de dosis dentro de los 30 minutos cuando se prueba de acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con un aparato 1 a 100rpm, 37°C y 900ml de KCl 0.3M-amortiguador HCl, pH 2.0.
11. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 1 en donde no menos del 95%, de la tiazolidinodiona se libera de la forma de dosis dentro de los 30 minutos cuando se prueba de acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con un aparato 1 a 100rpm, 37°C y 900ml de KCl 0.3M-amortiguador HCl, pH 2.0.

12. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 1 en donde no menos del 100%, de la tiazolidinodiona se libera de la forma de dosis dentro de los 30 minutos cuando se prueba de acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26, con un aparato 1 a 100rpm, 37°C y 900ml de KCl 0.3M-amortiguador HCl, pH 2.0.
13. Una forma de dosis farmacéutica que tiene una primer y segunda droga activa dicha forma de dosis comprende:
- (a) un núcleo de liberación controlado que comprende una droga antihiperглиcémica y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;
 - (b) un derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata que contiene un componente que comprende un derivado de tiazolidinodiona y un ligador soluble en agua de viscosidad baja, en donde los compuestos o las impurezas relacionados con la tiazolidinodiona total en la forma de dosis final no son más de 0.6 según se determinó mediante cromatografía líquida de alto desempeño.

14. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 13 en donde los compuestos relacionados con la tiazolidinodiona total no son más del 0.5%.
- 15 La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 13 en donde los compuesto relacionados con la tiazolidinodiona total no son más del 0.5%.
16. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 13 en donde cada uno de los compuesto o impurezas relacionados con la tiazolidinodiona individual en la forma de dosis final no es más del 0.25%.
17. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 16 en donde cada uno de los compuesto o impurezas relacionados con la tiazolidinodiona individual en la forma de dosis final no es más del 0.20%.
18. La forma de dosis farmacéutica como se definió en la reivindicación 17 en donde cada uno de los compuesto o impurezas relacionados con la tiazolidinodiona individual en la forma de dosis final no es más del 0.10%.

19. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicho núcleo de liberación controlado es una tableta osmótica.

20. La forma de dosis de la reivindicación 19 en donde la tableta osmótica comprende:

- (a) un núcleo que comprende:
 - (i) 50-98% de dicha droga antihiperglicémica;
 - (ii) 0.1-40% de un agente ligante;
 - (iii) 0-20% de un mejorador de absorción; y
 - (iv) 0-5% de un lubricante;
- (b) opcionalmente un recubrimiento de sello que circunda el núcleo; y
- (c) una membrana de liberación sostenida que comprende:
 - (i) 50-99% de un polímero;
 - (ii) 0-40% de un mejorador de flujo y
 - (iii) 0-25% de un plastificador, dicha membrana tiene por lo menos un pasaje formado allí para liberar la droga antihiperglicémica.

21. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicha droga antihiperglicémica es una biguanida.

547

22. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicho derivado de tiazolidinodiona es troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, pioglitazona, ciclitazona o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o derivados de estas.
23. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicho núcleo esta sustancialmente libre de cualquier polímero gelificante o de expansión.
24. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicha liberación controlada de dicha droga antihiper glucémica suministra un Tmax de 6-12 horas.
25. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicha liberación de derivado de tiazolidinodiona suministra un Tmax de 1-12 horas.
26. La forma de dosis de la reivindicación 25 en donde dicha liberación de derivado de tiazolidinodiona suministra un Tmax de 1-4 horas.
27. La forma de dosis de la reivindicación 13 en donde dicho núcleo de liberación controlado es una tableta osmótica.

9/27

28. La forma de dosis de la reivindicación 27 en donde la tableta osmótica comprende:

(d) un núcleo que comprende:

(i) 50-98% de dicha droga antihiperglicémica;

(ii) 0.1-40% de una agente ligante;

(iii) 0-20% de un mejorador de absorción;

(iv) 0-5% de un lubricante;

(e) opcionalmente un recubrimiento de sello que circunda el núcleo; y

(f) una membrana de liberación sostenida que comprende :

(iv) 50-99% de un polímero

(v) 0-40% de un mejorador de flujo y

(vi) 0-25% de un plastificador, dicha membrana tiene por lo menos un pasaje formado allí para liberar la droga antihiperglicémica.

29. La forma de dosis de la reivindicación 13 en donde dicha droga antihiperglicémica es una biguanida.

30. La forma de dosis de la reivindicación 13 en donde dicho derivado de tiazolidinodiona es trioglitasona, rosiglitazona, pioglitazona, ciglitazona o sales

147

farmacéuticamente aceptables, isómeros o derivados de estos.

31. La forma de dosis de la reivindicación 13 en donde dicha núcleo esta sustancialmente libre de cualquier polímero gelificante o de expansión.
32. La forma de dosis de la reivindicación 13 en donde dicha liberación controlada de dicha droga antihiperghlicémica suministra una Tmax de 6-12 horas.
33. La forma de dosis de la reivindicación 13 en donde dicha liberación de derivado de tiazolidinodiona suministra un Tmax de 1-12 horas.
34. La forma de dosis de la reivindicación 33 en donde dicha liberación de derivado de tiazolidinodiona suministra un Tmax de 1-4 horas.
35. La forma de dosis e la reivindicación 1 en donde el ligador soluble en agua del componente que contiene el derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata tiene una viscosidad de menos de 5mPa.S cuando se prueba como una solución acuosa del 2% a 20°C.

878
T

36. La forma de dosis de la reivindicación 35 en donde el ligador soluble en agua del componente que contiene el derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata tiene una viscosidad de menos 25mPa.S cuando se prueba como una solución acuosa al 2% a 20°C.
37. La forma de dosis de la reivindicación 35 en donde el ligador soluble en agua del componente que contiene derivado de tiazolidinodiona mediante liberación inmediata tiene una viscosidad de menos de 10mPa.S cuando se prueba como una solución acuosa del 2% a menos a 20°C.
38. La forma de dosis de la reivindicación 35 en donde el ligador soluble en agua del componente que contiene el derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata tiene una viscosidad entre 2 y 6mPa.S cuando se prueba como una solución acuosa al 2% a 20°C.
39. La forma de dosis de la reivindicación 37 en donde el ligador soluble en agua del componente que contiene el derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata es hidroxipropil celulosa.

b1
b2
b3

40. La forma de dosis de la reivindicación 38 en donde el ligador soluble en agua del componente que contiene el derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata es hidroxipropil celulosa.
41. La forma de dosis de la reivindicación 13 en donde el ligador soluble en agua del componente que contiene el derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata tiene una viscosidad de menos de 50mPa.S cuando se prueba como una solución acuosa al 2% a 20°C.
42. La forma de dosis de la reivindicación 41 en donde el ligador soluble en agua del componente que contiene el derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata tiene una viscosidad de menos de 25mPa.S cuando se prueba como una solución acuosa al 2% a 20°C.
43. La forma de dosis de la reivindicación 41 en donde el ligador soluble en agua del componente que contiene el derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata tiene una viscosidad de menos de 10mPa.S cuando se prueba como una solución acuosa al 2% a 20°C.
44. La forma de dosis de la reivindicación 41 en donde el ligador soluble en agua del componente que contiene el

0
2
T

derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata tiene una viscosidad de menos de 2 y 6mPa.S cuando se prueba como una solución acuosa al 2% a 20°C.

45. La forma de dosis de la reivindicación 43 en donde el ligador soluble en agua del componente que contiene el derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata es hidroxipropil celulosa.

46. La forma de dosis de la reivindicación 44 en donde el ligador soluble en agua del componente que contiene el derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata es hidroxipropil celulosa.

15
1

FORMULACIÓN FARMACÉUTICA NOVEDOSA QUE CONTIENEN BIGUANIDA Y
UN DERIVADO DE TIAZOLIDINEDIONA

RESUMEN

Una forma de dosis farmacéutica que comprende un componente de liberación controlada que comprende una droga antihiper glucémica en combinación con un segundo componente que comprende un derivado de tiazolidinodiona se muestra y describe aquí.

152

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ENDRES, Martin
HEDMAN & COSTIGAN, P.C.
1185 Avenue Of The Americas
New York, New York 10036
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 10 August 2007 (10.08.2007)	
Applicant's or agent's file reference 141-490 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/009082	International filing date (day/month/year) 13 March 2006 (13.03.2006)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address ANDRX LABS, LLC 4955 Orange Dr. Davie, Florida 33314 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 954-382-7709	
	Facsimile No. 954-382-7745	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address WATSON PHARMACEUTICALS, INC. 311 Bonnie Circle Corona, CA 92880 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 71 30	Authorized officer Guadagnino Christine e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09
---	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

ENDRES, Martin
HEDMAN & COSTIGAN, P.C.
1185 Avenue Of The Americas
New York, New York 10036
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 07 July 2006 (07.07.2006)	
Applicant's or agent's file reference 141-490 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/009082	International filing date (day/month/year) 13 March 2006 (13.03.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 30 March 2005 (30.03.2005)
Applicant ANDRX LABS, LLC et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
30 March 2005 (30.03.2005)	11/093,742	US	03 May 2006 (03.05.2006)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Simin Baharlou
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 71 30 Telephone No. +41 22 338 99 32

TRADUCCION OFICIAL NO. 1086/2006-

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL PODER OTORGADO POR **HIROSHI AKIMOTO** REPRESENTANTE LEGAL DE **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.**, UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON, A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ.

OTORGADO Y FIRMADO ESTE DIA 24 DE NOVIEMBRE DE 2006

FIRMADO: HIROSHI AKIMOTO, Ph.D.

DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA.

REGISTRO NUMERO 515 /2006

POR MEDIO DEL PRESENTÉ CERTIFICO QUE ESTE DOCUMENTO HA SIDO FIRMADO ANTE MI Y QUE LA FIRMA QUE APRECE EN EL MISMO ES LA FIRMA AUTENTICA DE of Hiroshi Akimoto, Ph.D. Director Gerente, Miembro de la Junta Directiva de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Fecha: 24 de Noviembre de 2006

10-8 Edobori- 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

FIRMADO: MASAHARU KEMMA

Notario Adjunto de la Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka.



APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE, 1961)

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: MASAHARU KEMMA

3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE OSAKA, OFICINA
DE RELACIONES EXTERIORES

4. LLEVA EL SELLO DE: MASAHARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN OSAKA

6. EL 27 DE NOVIEMBRE DE 2006

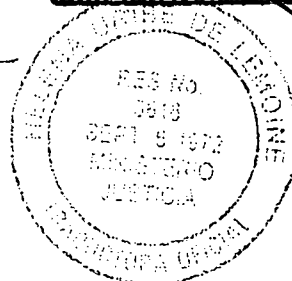
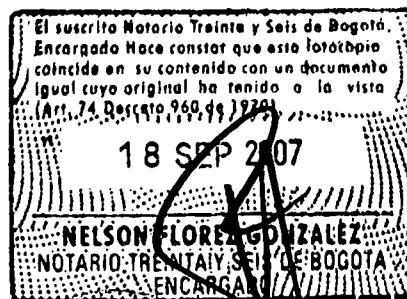
7. POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

8. NO. 4662

9. SELLO: DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON

10. FIRMADO: TOSHIHIKO TANAKI, POR EL MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES.

LA TRADUCTORA OFICIAL



Helena Duke de Linares

7
AT

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 MC 27 P 2:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

549402

Helena Uribe

CIA TIRMA MARCELO
DOCUMENTO DESENTENSA
LAS FUNCIONES INDICADAS

El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá,
Encargado Hace constar que esta fotocopia
coincide en su contenido con un documento
igual cuyo original ha tenido a la vista
(Art. 74 Decreto 960 de 1970)

18 SEP 2007

NELSON FLOREZ SORZA
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTÁ
ENCARGADO

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 - Fax: (57 1) 6350824 - Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los

días de

Firma / signature

Hiroshi Akimoto, Ph.D.

Managing Director, Member of the Board

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Hiroshi Akimoto

legal representative(s) of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

an organization existing under the laws of Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

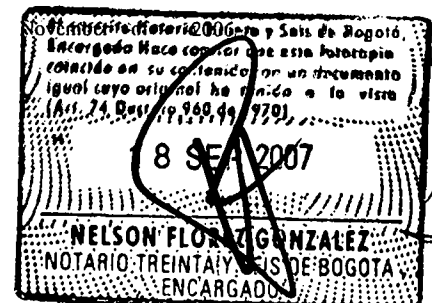
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Osaka, Japan

on this 24th day of



治満正



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成18年 第 515 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 秋元 浩 は、本職の
面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 18 年 11 月 24 日

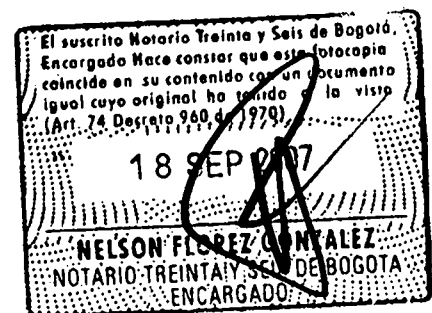
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治



Handwritten signature

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Masaharu KEMMA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Masaharu KEMMA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

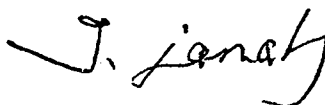
6. **NOV. 27. 2006**

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **4662**

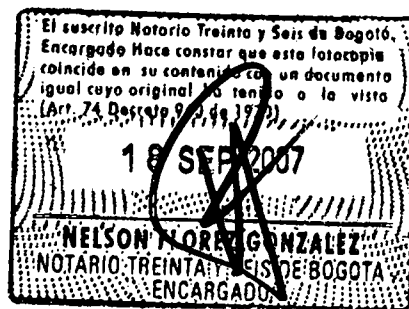
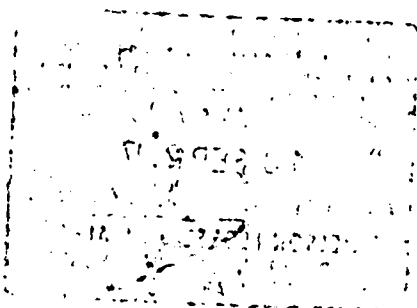
9. Seal/stamp:

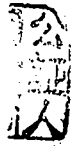
10. Signature:



Toshihiko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs





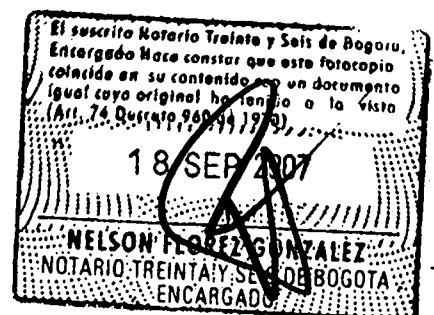
REGISTER NUMBER 515 / 2006

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Managing Director, Member of the Board, of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 24th day of November, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



証 明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

平成 18 年 11 月 24 日付

平成 18 年 登簿 第 515 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 18 年 11 月 27 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 山 垣 清 正

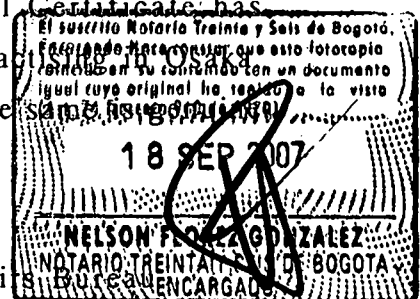


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practicing in
Japan, and that the Official Seal appearing on the

Date 06.11.27

Director of the Osaka Legal Affairs



160

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 07/082 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Juan Pablo Piedrahita Aguilera, Traductor e Intérprete Oficial debidamente reconocido por el Ministerio del Interior y de Justicia, por resolución número 718 de 2003 y autorizado por el Ministerio de relaciones Exteriores de Colombia.

(Se traduce un Certificado de Compañía Extranjera, Certificados de Constitución de TAKEDA SAN DIEGO INC., y Apostillas Nos.346033 y 0304622, escritos en inglés.)

Estado de California

(Sello Pre-Impreso)

SECRETARIO DE ESTADO

CERTIFICADO DE SOCIEDAD EXTRANJERA

Yo, DEBRA BOWEN, Secretario de Estado del Estado de California, por el presente certifico:

Que el día **19 de Octubre, 2001**, **TAKEDA SAN DIEGO, INC.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de **DELAWARE**, cumplió con los requisitos de la Ley de California en vigencia en esa fecha para el fin de ser idónea para realizar transacciones intra-estatales en este Estado; y

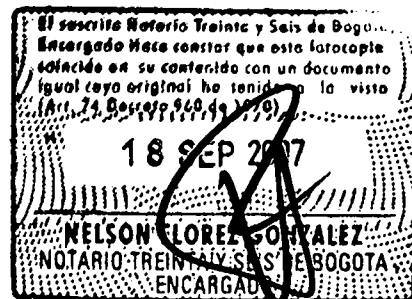
Que la sociedad antedicha está autorizada para realizar transacciones intra-estatales en el Estado de California en la fecha de este Certificado, sin embargo, con sujeción a cualesquiera requisitos de licenciamiento impuestos de otra forma por las leyes de este Estado; y

que no existe información disponible en esta oficina en relación con la situación financiera, actividad o prácticas comerciales de esta sociedad.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmo este certificado y estampo el Gran Sello del Estado de California, hoy 12 de Enero, 2007

(Firmado) DEBRA BOWEN

Secretario de Estado



(SELLO DE OBLEA DE LA SECRETARÍA DE ESTADO DEL ESTADO DE CALIFORNIA)

NP-25 (Rev 01/2007)

Estado de California

(Sello Pre-Impreso)

SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

(Convención de La Haya de Octubre 5 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por DEBRA BOWEN
3. Actuando en calidad de Secretario de Estado, Estado de California
4. Lleva el Sello/Estampilla del Estado de California

CERTIFICADA

5. En San Diego, California
6. El 22 de Enero, 2007
7. Por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. **346033**
9. Sello/Estampilla

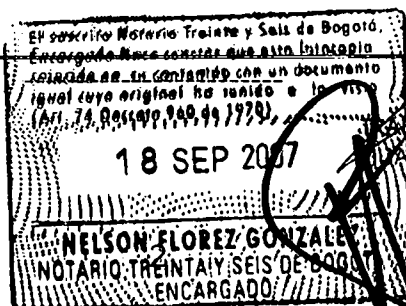
(Sello de Oblea del Estado de California, Sello a tinta del Secretario de Estado)

(Sello Redondo a Tinta del Secretario de Estado)

10. Firma (Firmado)
Debora Bowen
Secretario de Estado
Por (Firmado) Ilegible

NP-24 A (Rev 4-05)

OSP 05 88438



DUCCION OFICIAL No. 0710
JUAN PABLO PEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. 718 DE MAYO 2000
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
INTERIOR

560518

Juan Pineda
SECRETARIA DE LA
GOBERNACION
LAS FUNCIONES INDICADAS

HO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 FEB 20 P 1:42

JEFE DE CALIFICACIONES
BOGOTA D.C.

El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá,
Encargado Hace constar que esta fotocopia
coincide en su contenido con un documento
igual cuyo original ha tenido a la vista
(Art. 74 Decreto 960 de 1970)

8 37 2007

NELSON FLORES GONZALEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

Delaware
El Primer Estado

PAG 1

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE "TAKEDA SAN DIEGO, INC." SE ENCUENTRA DEBIDAMENTE CONSTITUIDA BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE, CUMPLE CON SU OBJETO SOCIAL Y LEGALMENTE TIENE EXISTENCIA SOCIAL, COMO LO INDICAN LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA, HOY DÍA DIEZ DE ENERO, 2007, A.D.

Y ADEMÁS CERTIFICO QUE LOS INFORMES ANUALES SE HAN PRESENTADO DEBIDAMENTE A LA FECHA.

Y ADEMÁS CERTIFICO QUE LOS IMPUESTOS DE FRANQUICIA SE HAN PAGADO DEBIDAMENTE A LA FECHA.

(Gran Sello del Estado de Delaware)

(FIRMADO) *Harriet Smith Windsor*

Secretario de Estado

3445582 8300

AUTENTICACIÓN: 5345281

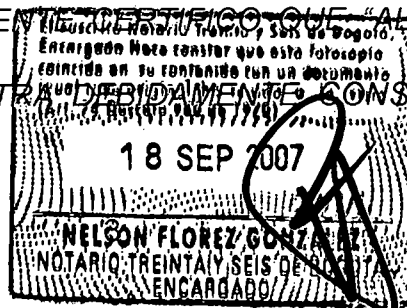
070032770

FECHA: 01-10-07

Delaware
El Primer Estado

PAG 1

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE "ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC." SE ENCUENTRA DEBIDAMENTE CONSTITUIDA BAJO LAS



TRADUCCION OFICIAL No. 0710
JUAN PABLO PIEDRAHITA RODRIGUEZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. 718 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE, CUMPLE CON SU OBJETO SOCIAL Y
LEGALMENTE TIENE EXISTENCIA SOCIAL, COMO LO INDICAN LOS
REGISTROS DE ESTA OFICINA, HOY DÍA DIECISIETE DE ENERO, 2007, A.D.

(Gran Sello de Oblea Dorada del Estado de Delaware)

(FIRMADO) *Harriet Smith Windsor*

Secretario de Estado

2930230 8300

AUTENTICACIÓN: 5361725

070053259

FECHA: 01-17-07

Apostilla

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

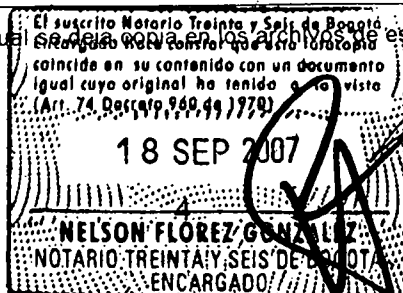
1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. Obrando en calidad de Secretario de Estado del Estado de Delaware.
4. Lleva el sello/estampilla Oficial de la Secretaría de Estado.

Certificada

5. En Dover, Delaware
6. Hoy 17 de Enero, 2007 A.D.
7. Por El Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. Número **0304622**
9. Sello (Sello Redondo de Oblea, de la a Secretaria de Estado, Estado de Delaware)
10. Firma (Firmado)
Harriet Smith Windsor
Secretario de Estado

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual
me remito.

Bogotá, Febrero 19, 2007.



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 0710
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
REC. 718 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

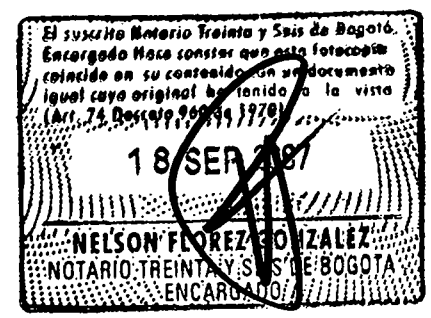
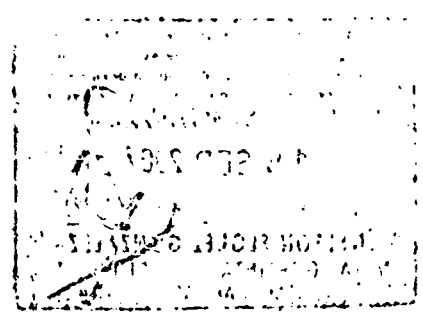
2007 FEB 20 P 1:41

Ugo
JEFE DE REALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

563517

Juan P. Roa
DOCUMENTO DE ENTREGA
LAS FUNCIONES INDICADAS



State of California



SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Debra Bowen*
3. *acting in the capacity of Secretary of State, State of California*
4. *bears the seal/stamp of the*
State of California

CERTIFIED

5. *At San Diego, California*
6. *the 22nd day of January 2007*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. No. 346033
9. Seal/Stamp:



10. Signature

Debra Bowen

Secretary of State



TRADUCCION OFICIAL No. 0710
JUAN PABLO PIEDRAHITA ALCALA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. 718 DE MARZO 2000
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA



BY

Carolyn J. [Signature]

State of California
Secretary of State

**CERTIFICATE OF STATUS
FOREIGN CORPORATION**

I, DEBRA BOWEN, Secretary of State of the State of California, hereby certify:

That on the **19TH day of OCTOBER, 2001**, **TAKEDA SAN DIEGO, INC.**, a corporation organized and existing under the laws of **DELAWARE**, complied with the requirements of California law in effect on that date for the purpose of qualifying to transact intrastate business in this State; and

That the above corporation is entitled to transact intrastate business in the State of California as of the date of this certificate, however, subject to any licensing requirements otherwise imposed by the laws of this State; and

That no information is available in this office on the financial condition, business activity or practices of this corporation.

IN WITNESS WHEREOF, I execute this certificate and affix the Great Seal of the State of California this day of January 12, 2007.



NP-25 (REV 01/2007)

Debra Bowen
DEBRA BOWEN



OFFICIAL No. 1713
FILS ATTA ADOPTA
DIRECTOR E INTERPRETE OFICIAL
18 DE MARZO 2003
INTERIOR E SECRETARIA

Delaware

PAGE 1

The First State

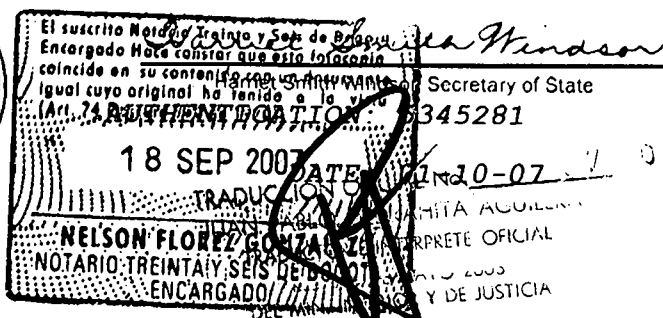
I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY "TAKEDA SAN DIEGO, INC." IS DULY INCORPORATED UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE AND IS IN GOOD STANDING AND HAS A LEGAL CORPORATE EXISTENCE SO FAR AS THE RECORDS OF THIS OFFICE SHOW, AS OF THE TENTH DAY OF JANUARY, A.D. 2007.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE ANNUAL REPORTS HAVE BEEN FILED TO DATE.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE FRANCHISE TAXES HAVE BEEN PAID TO DATE.

3445582 8300

070032770



P.836

167

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the seventeenth day of January, A.D. 2007

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0304622

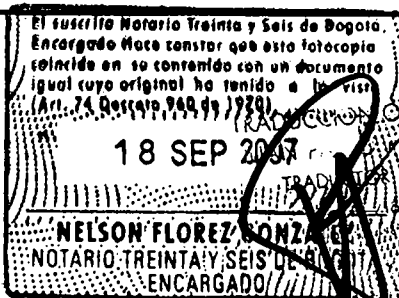
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



TRADUCCION OFICIAL No.

INTERPRETE OFICIAL

DE MAYO 2003

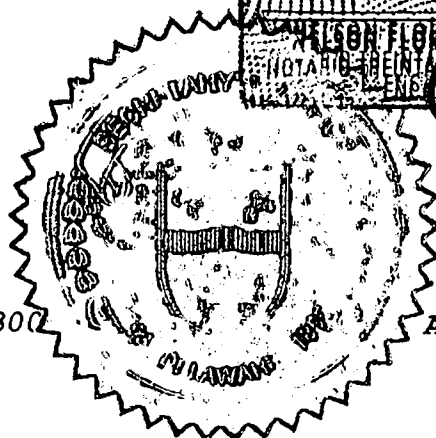
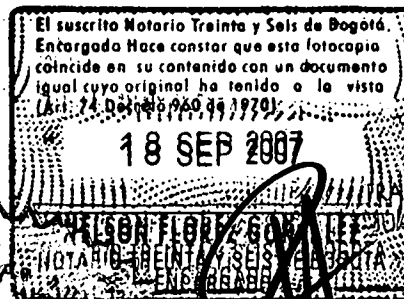
2003

Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY "ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC." IS DULY INCORPORATED UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE AND IS IN GOOD STANDING AND HAS A LEGAL CORPORATE EXISTENCE SO FAR AS THE RECORDS OF THIS OFFICE SHOW, AS OF THE SEVENTEENTH DAY OF JANUARY, A.D. 2007.



TRADUCCION OFICIAL No. _____
N.º 1520 PIEDMONT, ACOGIDA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. 718 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 5361725

DATE: 01-17-07

2930230 8300

070053259

STATE OF UTAH



OFFICE OF THE LIEUTENANT GOVERNOR

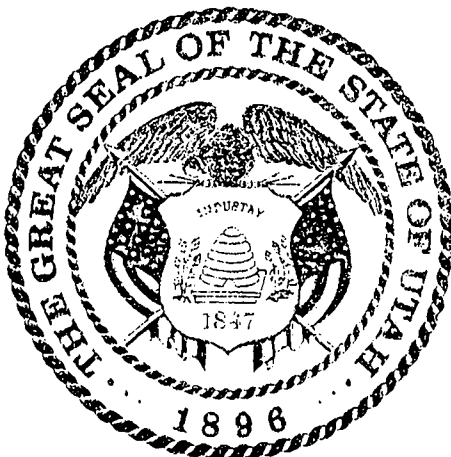
NOTARY PUBLIC CERTIFICATION

State of Utah)
ss.
United States of America)

I, OLENE S. WALKER, Lieutenant Governor of the State of Utah and custodian of the Great Seal of the State, do hereby certify that

JANN KNIGHT

whose notarization appears on the annexed instrument, was on the date thereof a duly appointed and qualified Notary Public in and for the State of Utah.



IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto
set my hand and affixed the Great Seal of
the State of Utah, at Salt Lake City, this 8th
day of November, A.D. 2000.

Olene S. Walker

Olene S. Walker
Lieutenant Governor



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES

US 822

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
595 Market Street
Suite 2130



San Francisco, California NOV 13 2000 No. 2736

El suscrito Consul General de Colombia CERTIFICA que
Olene S. WALKER quien autoriza el
presente documento, ejercia legalmente, en la fecha alli expresada,
las funciones de Vice gobernador en el
Estado de Utah y que la firma y sello que
en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra
en sus actos oficiales. El Consulado no asume responsabilidad
alguna por el contenido del documento.

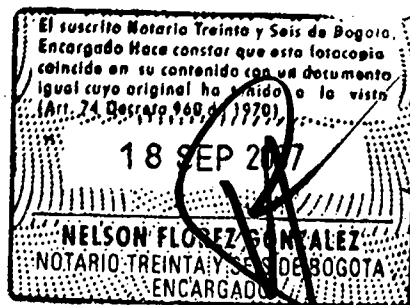


Patricia M. Stewart McC.
Patricia M. Stewart McC.
Consul de Colombia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
474684
Patricia Stewart
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
2000 NOV 21 A 8:49

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



PODER

(nosotros), abajo firmante(s)

CHARLES D. EBERT

en mi (nuestro) caracter de representante(s) legales de

WATSON PHARMACEUTICALS, INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

NEVADA, E.U.A.

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
**311 BONNIE CIRCLE
CORONA, CALIFORNIA 91718, E.U.A.**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, adiciones de indemnización de perjuicios. También podrá intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelados y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra de él (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de de

CHARLES D. EBERT

Firma / signature

SENIOR VICE PRESIDENT, RESEARCH & DEVELOPMENT

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned **CHARLES D. EBERT**

legal representative(s) of **WATSON PHARMACEUTICALS, INC.**

an organization existing under the laws of **NEVADA, U.S.A.**

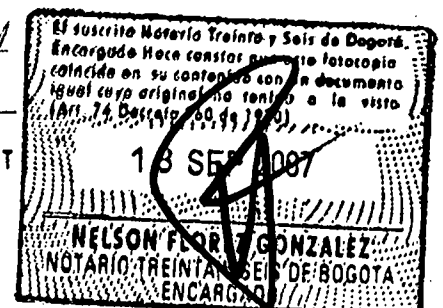
and in present execution of its business activity, domiciled at
**311 BONNIE CIRCLE
CORONA, CALIFORNIA 91718, E.U.A.**

do hereby grant **POWER OF ATTORNEY** to **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtention or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

on this 3rd day of **NOVEMBER** of 2000



CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, Mexico y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
_____ firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
_____ firmó en su presencia

el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 3rd day of **NOVEMBER**, 2000
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. **CHARLES D. EBERT** Charles D. Ebert
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in Salt Lake City, Utah
set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of **SENIOR VICE PRESIDENT, RESEARCH & DEVELOPMENT** of the juridical person **FOR WATSON PHARMACEUTICALS, INC.**

4. The mentioned juridical person with place of business in **311 BONNIE CIRCLE, CORONA, CALIFORNIA, U.S.A**

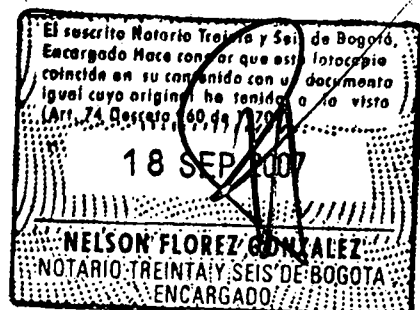
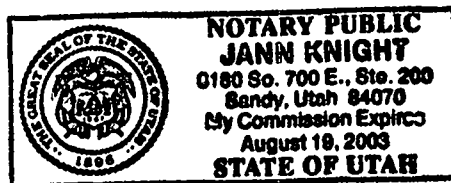
is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

[Signature]
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.



TRADUCCION OFICIAL No.897/2000.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, Y LLEVA EL SELLO Y LA FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGUN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT.DE 1972.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL PODER OTORGADO POR "WATSON PHARMACEUTICALS, INC.", UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DEL ESTADO NEVADA, U.S.A., A LAS DOCTORAS DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCÍA CARO RAMÍREZ.

OTORGADO Y FIRMADO ESTE DÍA 3 DE NOVIEMBRE DEL AÑO 2000.

FIRMADO: CHARLES D. EBERT - VICEPRESIDENTE EJECUTIVO, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO.

474684 pat5ricia stuar

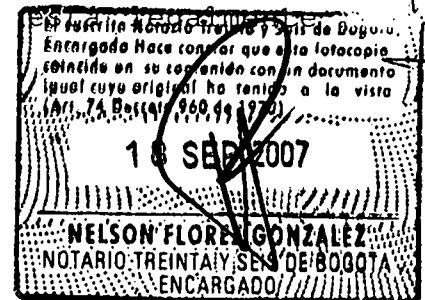
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDADES)

PODERES OTORGADOS EN: EL SALVADOR, ESTADOS UNIDOS, MEXICO
Y VENEZUELA.

A los 3 dias del mes de Noviembre de 2000, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. CHARLES D. EBERT, mayor de edad y domiciliado en Salt Lake City, Utah, firmó de su puño y letra el documento que antecede.
2. Conoce al otorgante y que éste está legalmente capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de VICEPRESIDENTE EJECUTIVO, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO de la persona jurídica "WATSON PHARMACEUTICALS, INC."
4. La citada persona jurídica con sede en 311 BONNIE CIRCLE, CORONA, CALIFORNIA, U.S.A.,

[Handwritten signature]



TRADUCCION OFICIAL No.897/2000.-

constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que ésta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5 me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos que para dicho propósito me fueron presentados.

FIRMADO: JANN KNIGHT, NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE UTAH CON COMISIÓN HASTA AGOSTO 19 DEL AÑO 2003. HAY SELLO DEL NOTARIO.

ESTADO DE UTAH

DESPACHO DEL VICEGOBERNADOR

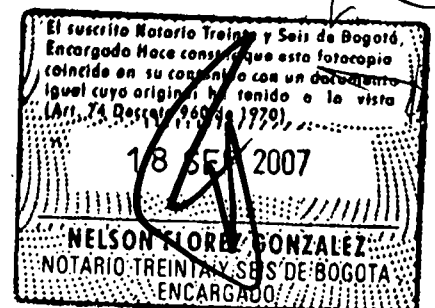
CERTIFICACIÓN DE NOTARIO PÚBLICO

ESTADO DE UTAH - ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

YO, OLENE S. WALKER, VICEGOBERNADOR DEL ESTADO DE UTAH Y CUSTODIO DEL GRAN SELLO DEL ESTADO, POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO QUE

JANN KNIGHT

CUYA NOTARIZACIÓN APARECE EN EL INSTRUMENTO ADJUNTO, ESTABA EN LA FECHA DE SU EMISIÓN DEBIDAMENTE AUTORIZADO Y CALIFICADO COMO NOTARIO PÚBLICO EN Y PARA EL ESTADO DE UTAH.



TRADUCCION OFICIAL No.897/2000.-

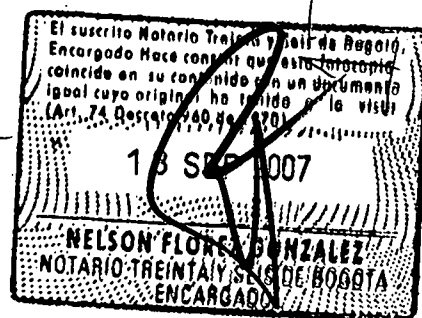
EN CONSTANCIA DE LO ANTERIOR, FIRMO Y COLOCO EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE UTAH EN SALT LAKE CITY, ESTE DÍA 8 DE NOVIEMBRE DEL AÑO DEL SEÑOR 2000.

FIRMADO: OLENE S. WALKER, VICEGOBERNADOR.- HAY GRAN SELLO DEL ESTADO DE UTAH.

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA POR EL CÓNSUL GENERAL DE COLOMBIA EN SAN FRANCISCO, BAJO EL NO. 2736, Y AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN BOGOTÁ BAJO EL NO. 474684.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Linares





No. 07-096487- -00000-0000

Fecha: 2007-09-18 16:37:06 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 175

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 ☐

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