



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-152138-00000-0000

Fecha: 2012-09-05 15:55:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMULACIONES DE APIXABAN

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Y PFIZER INC.

PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

DOMICILIO NEW YORK, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

22. BOGOTÁ, D. C., SEPTIEMBRE 04, 2012

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-152138- -00000-0000

Fecha: 2012-09-05 15:55:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY y PFIZER INC.

Dirección: Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, (US); 235 East 42nd Street New
York, NY 10017 (US) Respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América (Respectivamente)

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakermckenzie.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.143.366 Usaquén TP 20281

4
INVENTOR (ES)

Nombre: PATEL, Jatin; FROST, Charles; JIA, Jingpin; VEMA-VARAPU, Chandra

Dirección: c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, NJ 08543 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, NJ 08543 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, NJ 08543 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, NJ 08543 (US)

Nacionalidad o Domicilio: Estados unidos de América

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2011/025994

Fecha 24-02-2011

Publicación Internacional No. WO 2011/106478

Fecha 01-09-2011

6 Título (54) FORMULACIONES DE APIXABAN

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/20; A61K 31/437; A61P

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

25-02-2010

61/308,056

SI ☒

NO ☐

9 Comprobante de pago No. 12-0085731 - 12-0090891

Fecha: 22-08-2012 y 05-09-13

12
2

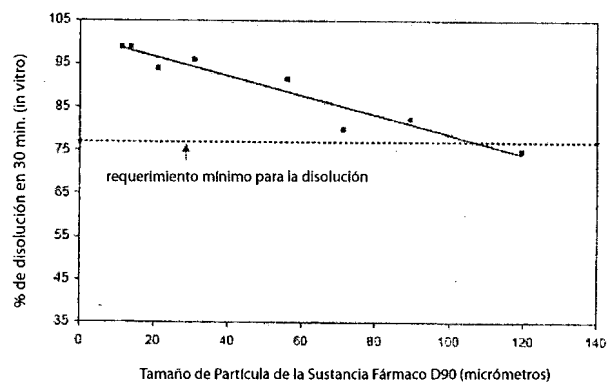
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: CD con Publicación Internacional, Traducción, Extractos, Documento de Cesión y Documento de poder

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

Figura 3: Tasas de Disolución de Tabletas de Apixaban de 2,5 mg utilizando la Sustancia Fármaco de Diferente Tamaño de Partícula.



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

I.P. 20.281

Instrucción para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0090891
		Bogotá D.C., Septiembre 05 de 2012 - 08:20:09

RECIBIDO DE : BAKER & MICKENZIE	NI 9.000.034.906
---------------------------------	------------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	77236	27/07/2012		140.000.00
RECIBO DE CA	999999999	85838	22/08/2012		100.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
8 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	
			Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
			30.000.00 240.000.00
			\$240.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-152138- -00000-0000

Fecha: 2012-09-05 15:55:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

2012/013 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

4



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0085731

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2012 - 09:57:07

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

Nº 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	450027491	21/08/2012	73.321.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-152138-00000-0000

Fecha: 2012-09-05 15:55:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 22 de 2012 - 09:57:33

○

○

●

○

○

●

○

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: A61K 9/20; A61K 31/437; A61P

(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY y PFIZER INC.

(72) Inventor(es): PATEL, Jatin; FROST, Charles; JIA, Jingpin; VEMA-VARAPU, Chandra

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/308,056	25-02-2010	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 25-09-2012

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 01-09-2011

Fecha de presentación de la solicitud: 24-02-2011

No.

N° publicación WO 2011/106478

de solicitud PCT/US2011/025994

(54) Título: FORMULACIONES DE APIXABAN

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: A61K 9/20; A61K 31/437; A61P

(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY y PFIZER INC.

(72) Inventor(es): PATEL, Jatin; FROST, Charles; JIA, Jingpin; VEMA-VARAPU, Chandra

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad (31) No. Prioridad 32) Fecha (33) País
61/308,056 25-02-2010 US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 25-09-2012

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

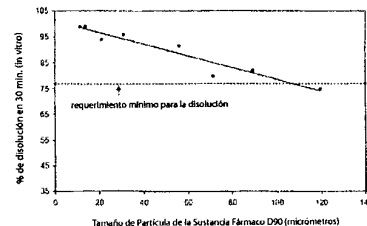
Fecha de presentación de la solicitud: 24-02-2011

No. de solicitud: PCT/US2011/025994

(87) Publicación internacional:

Fecha: 01-09-2011

No. Publicación: WO 2011/106478



(54) Título: FORMULACIONES DE APIXABAN

(57) Resumen: Las composiciones comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un D₉₀ igual o menor a 89 µm, y un portador farmacéuticamente aceptable, son sustancialmente bioequivalentes y se pueden utilizar para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos trombo embólicos.

CONTINUA AL RESPALDO...

6
7

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 9/20; A61K 31/437; A61P 7/02	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY y PFIZER INC.	
(30) Prioridad	(31) No. 61/308,056	32) Fecha 25-02-2010	(33) País US
		(72) Inventor(es) PATEL, Jatin; FROST, Charles; JIA, Jingpin; VEMAVARAPU, Chandra	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 25-09-2012		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 01-09-2011
	Fecha de presentación de la solicitud: 24-02-2011		N° publicación: WO 2011/106478
	No. de solicitud PCT/US2011/025994		
(54) Título: FORMULACIONES DE APIXABAN			

Resumen: Las composiciones comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un D₉₀ igual o menor a 89 µm, y un portador farmacéuticamente aceptable, son sustancialmente bioequivalentes y se pueden utilizar para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos trombo embólicos.

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

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

To:

OKUN, Jason, M.
Fitzpatrick, Cella, Harper & Scinto
1290 Avenue Of The Americas
New York, NY 10104-3801
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 14 August 2012 (14.08.2012)	
Applicant's or agent's file reference 03822.000060.PC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2011/025994	International filing date (day/month/year) 24 February 2011 (24.02.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address PATEL, Jatin c/o Bristol-Myer Squibb Company 1 Squibb Drive New Brunswick, NJ 08903 United States of America.	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
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 PATEL, Jatin c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, NJ 08543 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office ☒ the International Preliminary Examining Authority		
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned		
☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Sontag Frederic
Facsimile No. +41 22 338 70 90	e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

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

To:

OKUN, Jason, M.
Fitzpatrick, Cella, Harper & Scinto
1290 Avenue Of The Americas
New York, NY 10104-3801
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 14 August 2012 (14.08.2012)	
Applicant's or agent's file reference 03822.000060.PC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2011/025994	International filing date (day/month/year) 24 February 2011 (24.02.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address FROST, Charles c/o Bristol-Myer Squibb Company Route 206 And Province Line Road Princeton, NJ 08543 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

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 FROST, Charles c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, NJ 08543 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Sontag Frederic
Facsimile No. +41 22 338 70 90	e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

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

To:

OKUN, Jason, M.
Fitzpatrick, Cella, Harper & Scinto
1290 Avenue Of The Americas
New York, NY 10104-3801
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
14 August 2012 (14.08.2012)Applicant's or agent's file reference
03822.000060.PC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2011/025994International filing date (day/month/year)
24 February 2011 (24.02.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

JIA, Jingpin
c/o Bristol-Myer Squibb Company
1 Squibb Drive
New Brunswick, NJ 08903
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

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

JIA, Jingpin
c/o Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Sontag Frederic

Facsimile No. +41 22 338 70 90

e-mail pt01.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 01

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

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

To:

OKUN, Jason, M.
Fitzpatrick, Cella, Harper & Scinto
1290 Avenue Of The Americas
New York, NY 10104-3801
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
14 August 2012 (14.08.2012)Applicant's or agent's file reference
03822.000060.PC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2011/025994International filing date (day/month/year)
24 February 2011 (24.02.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

VEMA-VARAPU, Chandra
c/o Bristol-Myer Squibb Company
1 Squibb Drive
New Brunswick, NJ 08903
United States of America

State of Nationality

IN

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

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

VEMA-VARAPU, Chandra
c/o Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543
United States of America

State of Nationality

IN

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Sontag Frederic

Facsimile No. +41 22 338 70 90

e-mail pt01.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 01

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 September 2011 (01.09.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/106478 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

VARAPU, Chandra [IN/US]; c/o Bristol-Myer Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2011/025994

(74) Agents: OKUN, Jason, M. et al.; Fitzpatrick, Cella, Harper & Scinto, 1290 Avenue Of The Americas, New York, NY 10104-3801 (US).

(22) International Filing Date:
24 February 2011 (24.02.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/308,056 25 February 2010 (25.02.2010) US

(71) Applicants (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US). PFIZER INC. [US/US]; 234 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PATEL, Jatin [US/US]; c/o Bristol-Myer Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 (US). FROST, Charles [US/US]; c/o Bristol-Myer Squibb Company, Route 206 And Province Line Road, Princeton, NJ 08543 (US). JIA, Jingpin [US/US]; c/o Bristol-Myer Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 (US). VEMA-

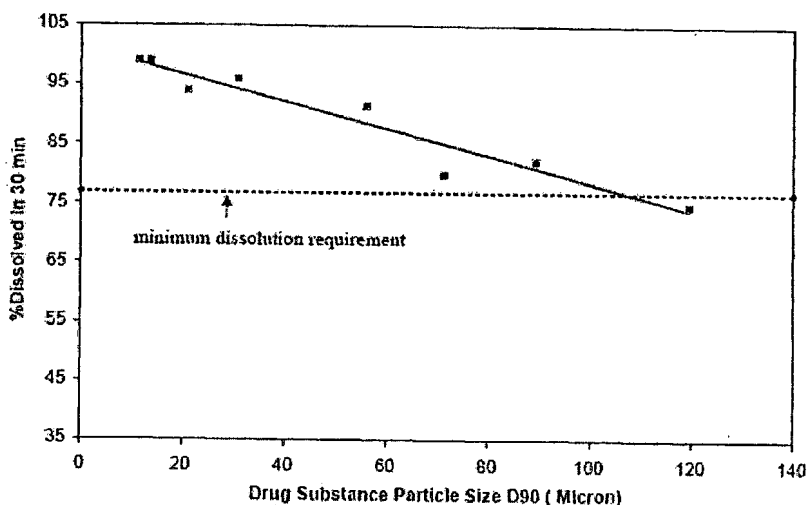
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: APIXABAN FORMULATIONS

Figure 3: Dissolution Rates of 2.5-mg Apixaban Tablets Using Drug Substance of Different Particle Size



(57) Abstract: Compositions comprising crystalline apixaban particles having a D₉₀ equal to or less than 89 μ m, and a pharmaceutically acceptable carrier, are substantially bioequivalent and can be used to for the treatment and/or prophylaxis of thromboembolic disorders.

WO 2011/106478 A3

A2
13

WO 2011/106478 A3



Published:

(88) Date of publication of the international search report:

12 April 2012

- *with international search report (Art. 21(3))*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 September 2011 (01.09.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/106478 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01)

VARAPU, Chandra [IN/US]; c/o Bristol-Myer Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2011/025994

(74) Agents: OKUN, Jason, M. et al.; Fitzpatrick, Cella, Harper & Scinto, 1290 Avenue Of The Americas, New York, NY 10104-3801 (US).

(22) International Filing Date:

24 February 2011 (24.02.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/308,056 25 February 2010 (25.02.2010) US

(71) Applicants (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US). PFIZER INC. [US/US]; 234 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

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

(72) Inventors; and

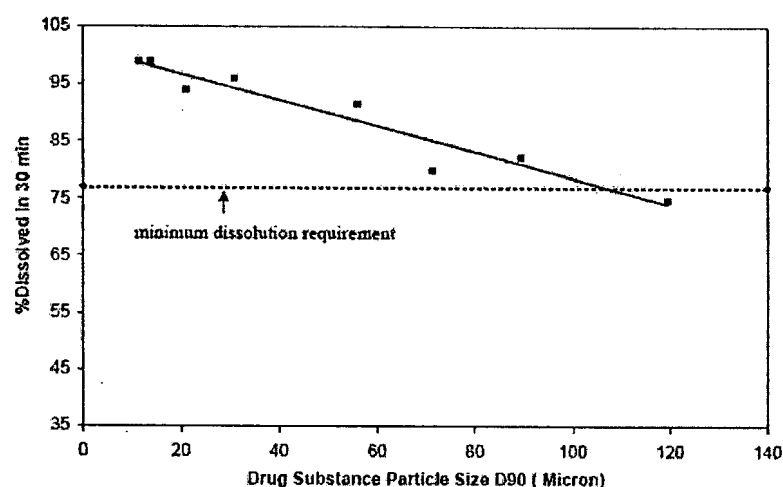
(75) Inventors/Applicants (for US only): PATEL, Jatin [US/US]; c/o Bristol-Myer Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 (US). FROST, Charles [US/US]; c/o Bristol-Myer Squibb Company, Route 206 And Province Line Road, Princeton, NJ 08543 (US). JIA, Jingpin [US/US]; c/o Bristol-Myer Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903 (US). VEMA-

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: APIXABAN FORMULATIONS

Figure 3: Dissolution Rates of 2.5-mg Apixaban Tablets Using Drug Substance of Different Particle Size



(57) Abstract: Compositions comprising crystalline apixaban particles having a D_{90} equal to or less than 89 μm , and a pharmaceutically acceptable carrier, are substantially bioequivalent and can be used to for the treatment and/or prophylaxis of thromboembolic disorders.

WO 2011/106478 A2

14
15

WO 2011/106478 A2



Published:

- *without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

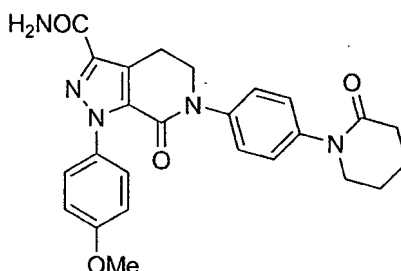
APIXABAN FORMULATIONS

FIELD OF THE INVENTION

[0001] This invention relates to apixaban pharmaceutical formulations comprising
5 crystalline apixaban particles having a maximum size cutoff, and methods of using
them, for example, for the treatment and/or prophylaxis of thromboembolic disorders.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Apixaban is a known compound having the structure:



10

[0003] The chemical name for apixaban is 4,5,6,7-tetrahydro-1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (CAS name) or 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide
15 (IUPAC name).

[0004] Apixaban is disclosed in U.S. Patent No. 6,967,208 (based on U.S. Application Serial No. 10/245,122 filed September 17, 2002), which is herein incorporated by reference in its entirety, has utility as a Factor Xa inhibitor, and is being developed for oral administration in a variety of indications that require the use
20 of an antithrombotic agent.

[0005] The aqueous solubility (40 µg/mL at all physiological pH) of apixaban suggests that the tablets with less than 10 mg apixaban (dose/solubility ratio = 250 mL) should not demonstrate dissolution rate limited absorption since dissolution rate limitations are only expected when the dose/solubility ratio is greater than 250 mL.
25 Based on this dose and solubility consideration, the particle size of the compound should not be critical for achieving consistent plasma profiles, according to the prediction based on the Biopharmaceutics Classification System (BCS; Amidon, G. L. et al., *Pharmaceutical Research*, 12: 413-420 (1995)). However, it was determined

that formulations that were made using a wet granulation process as well as those using large particles of apixaban drug substance resulted in less than optimal exposures, which can present quality control challenges.

5 SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] Surprisingly and unexpectedly, it has been found that compositions for tablets comprising up to 5 mg, apixaban particles having a D_{90} (90% of the volume) less than 89 microns (μm) lead to consistent in-vivo dissolution in humans (at physiologic pH), hence, consistent exposure and consistent Factor Xa inhibition that will lead to consistency in therapeutic effect. Consistent exposure is defined as that where in-vivo exposure from tablets is similar to that from a solution and not affected by the differences in dissolution rates. The compositions were prepared using a dry granulation process. Accordingly, the invention provides a pharmaceutical composition comprising crystalline apixaban particles having a D_{90} equal to or less than about 89 μm as measured by laser light scattering method, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier. It is preferred that the apixaban particles in the composition have a D_{90} not exceeding 89 μm . It is noted the notation D_x means that X% of the volume of particles have a diameter less than a specified diameter D. Thus a D_{90} of 89 μm means that 90% of the volume of particles in an apixaban composition have a diameter less than 89 μm .

[0007] The range of particle sizes preferred for use in the invention is D_{90} less than 89 μm , more preferably D_{90} less than 50 μm , even more preferably D_{90} less than 30 μm , and most preferably D_{90} less than 25 μm . The particle sizes stipulated herein and in the claims refer to particle sizes were determined using a laser light scattering technique.

[0008] The invention further provides the pharmaceutical composition further comprising a surfactant from 0.25% to 2% by weight, preferably from 1% to 2% by weight. As regards the surfactant, it is generally used to aid in wetting of a hydrophobic drug in a tablet formulation to ensure efficient dissolution of the drug, for example, sodium lauryl sulfate, sodium stearate, polysorbate 80 and poloxamers, preferably sodium lauryl sulfate.

12
18

[0009] The invention further provides a method for the treatment or prophylaxis of thromboembolic disorders, comprising administering to a patient in need of such treatment or prophylaxis a therapeutically effective amount of a composition comprising crystalline apixaban particles having a D_{90} equal to or less than about 89 μm as measured by laser light scattering, and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0010] The present invention also provides a dry granulation process for preparing a composition comprising crystalline apixaban particles having a D_{90} equal to or less than about 89 μm as measured by laser light scattering, and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 [0011] The formulations of this invention are advantageous because, *inter alia*, as noted above, they lead to consistent human in-vivo dissolution. The invention is surprising in this respect, however, in that exposures are variable even though apixaban has adequate aqueous solubility that would allow the drug to dissolve rapidly. That is, one would expect dissolution rate for a drug that has high solubility
15 (as defined by the Biopharmaceutical Classification System) would not be limited by the particle size. It has surprisingly been found, however, that the particle size that impacts apixaban absorption rate is about a D_{90} of 89 μm . Thus apixaban can be formulated in a composition having a reasonable particle size using dry granulation process, to achieve and maintain relatively fine particles to facilitate consistent in vivo
20 dissolution.

[0012] In a relative bioavailability study where various apixaban formulations were evaluated, it was determined that formulations made using a wet granulation process resulted in lower exposures compared to the exposures obtained from a dry granulation process. Additionally, tablets made using larger particles (D_{90} of 89 μm)
25 had lower exposures compared to tablets made using the same process but with particle size of D_{90} of 50 μm . In a dry granulation process, water is not used during manufacturing to develop granules containing apixaban and the excipients.

[0013] Formulations according to this invention, when dissolution tested in vitro preferably exhibit the following dissolution criteria. That is, the formulation exhibits
30 dissolution properties such that, when an amount of the drug equivalent to 77% therein dissolves within 30 minutes. Usually the test result is established as an average for a pre-determined number of dosages (e.g., tablets, capsules, suspensions,

- or other dosage form), usually 6. The dissolution test is typically performed in an aqueous media buffered to a pH range (1 to 7.4) observed in the gastrointestinal tract and controlled at 37° C ($\pm 1^\circ\text{C}$), together maintaining a physiological relevance. It is noted that if the dosage form being tested is a tablet, typically paddles rotating at 50 - 75 rpm are used to test the dissolution rate of the tablets. The amount of dissolved apixaban can be determined conventionally by HPLC, as hereinafter described. The dissolution (in-vitro) test is developed to serve as a quality control tool, and more preferably to predict the biological (in-vivo) performance of the tablet, where in-vivo-invitro relationships (IVIVR) are established.
- 10 [0014] The term "particles" refers to individual drug substance particles whether the particles exist singly or are agglomerated. Thus, a composition comprising particulate apixaban may contain agglomerates that are well beyond the size limit of about 89 μm specified herein. However, if the mean size of the primary drug substance particles (i.e., apixaban) comprising the agglomerate are less than about 89 μm individually, then the agglomerate itself is considered to satisfy the particle size constraints defined herein and the composition is within the scope of the invention.
- 15 [0015] Reference to apixaban particles having "a mean particle size" (herein also used interchangeably with "VMD" for "volume mean diameter") equal to or less than a given diameter or being within a given particle size range means that the average of all apixaban particles in the sample have an estimated volume, based on an assumption of spherical shape, less than or equal to the volume calculated for a spherical particle with a diameter equal to the given diameter. Particle size distribution can be measured by laser light scattering technique as known to those skilled in the art and as further disclosed and discussed below.
- 20 [0016] "Bioequivalent" as employed herein means that if a dosage form is tested in a crossover study (usually comprising a cohort of at least 10 or more human subjects), the average Area under the Curve (AUC) and/or the C_{max} for each crossover group is at least 80% of the (corresponding) mean AUC and/or C_{max} observed when the same cohort of subjects is dosed with an equivalent formulation and that formulation differs only in that the apixaban has a preferred particle size with a D_{90} in the range from 30 to 89 μm . The 30 μm particle size is, in effect, a standard against which other different formulations can be compared. AUCs are plots of serum
- 25
30

19
70

concentration of apixaban along the ordinate (Y-axis) against time for the abscissa (X-axis). Generally, the values for AUC represent a number of values taken from all the subjects in a patient population and are, therefore, mean values averaged over the entire test population. C.sub.max, the observed maximum in a plot of serum level
5 concentration of apixaban (Y-axis) versus time (X-axis) is likewise an average value.

[0017] Use of AUCs, $C_{\max}$, and crossover studies is, of course otherwise well understood in the art. The invention can indeed be viewed in alternative terms as a composition comprising crystalline apixaban particles having a mean particle size equal to or less than about 89 μm , as measured by Malvern light scattering, and a
10 pharmaceutically acceptable carrier, said composition exhibiting a mean AUC and/or mean $C_{\max}$ which are at least 80% of the corresponding mean AUC and/or $C_{\max}$ values exhibited by a composition equivalent thereto (i.e., in terms of excipients employed and the amount of apixaban) but having an apixaban mean particle size of 30 μm . Use of the term "AUC" for purposes of this invention implies crossover
15 testing within a cohort of at least 10 healthy subjects for all compositions tested, including the "standard" 30 μm particle size composition.

[0018] The present invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof. Thus, the above embodiments should not be considered limiting. Any and all embodiments of the present invention
20 may be taken in conjunction with any other embodiment or embodiments to describe additional embodiments. Each individual element of the embodiments is its own independent embodiment. Furthermore, any element of an embodiment is meant to be combined with any and all other elements from any embodiment to describe an additional embodiment. In addition, the present invention encompasses combinations
25 of different embodiment, parts of embodiments, definitions, descriptions, and examples of the invention noted herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0019] As previously stated, apixaban in any form which will crystallize can be
30 used in this invention. Apixaban may be obtained directly via the synthesis described in U.S. Pat. No. 6,967,208 and/or US20060069258A1 (based on U.S. Application Serial No. 11/235,510 filed September 26, 2005), herein incorporated by reference.

20
91

[0020] Form N-1 (neat) and Form H2-2 (hydrate) of apixaban may be characterized by unit cell parameters substantially equal to the following shown in Table 1.

5 Table 1

Form	N-1	H2-2
Solvate	None	Dihydrate
T	+22	+22
a(Å)	10.233(1)	6.193(1)
b(Å)	13.852(1)	30.523(1)
c(Å)	15.806(1)	13.046(1)
α,°	90	90
β,°	92.98(1)	90.95(1)
γ,°	90	90
V(Å ³)	2237.4(5)	2466.0(5)
Z'	1	1
Vm	559	617
SG	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
Dcalc	1.364	1.335
R	0.05	0.09
Sol.sites	None	2 H ₂ O

Z' is the number of molecules per asymmetric unit.

T(°C) is the temperature for the crystallographic data.

$$V_m = V(\text{unit cell}) / (ZZ')$$

10

[0021] Characteristic X-ray diffraction peak positions (degrees 2θ±0.1) at room temperature, based on a high quality pattern collected with a diffractometer (CuKα) with a spinning capillary with 2θ calibrated with a NIST suitable standard are shown in Table 2 below.

15

28
70

Table 2

Form N-1	Form H2-2
10.0	5.8
10.6	7.4
12.3	16.0
12.9	20.2
18.5	23.5
27.1	25.2

- [0022] It will be appreciated by those skilled in the art of manufacturing and granulation processes that there are numerous known methods which can be applied to producing apixaban solid dosage forms. The feature of this invention, however, involves processes that produce apixaban dosage forms with an ability to produce primary particles at the site of dissolution with a $d_{90} < 89 \mu\text{m}$. Examples of such methods include as well as dry granulation or wet-granulation by low or high-shear techniques
- 10 [0023] The dry granulation process that produces crystalline apixaban particles having a mean particle size equal to or less than about $89 \mu\text{m}$, is believed to be novel, and is accordingly provided as a further feature of the invention. Thus, the invention provides a drug product manufacturing process, comprising the steps:
- (1) Blend the raw materials required prior to granulation;
 - 15 (2) Granulate the raw materials from Step 1 using a dry or wet granulation process;
 - (3) Blend the sized granules from step 3 with extragranular raw materials;
 - (4) Compress the blend from Step 3 into tablets; and
 - (5) Film coat the tablets from step 4.
- 20 [0024] In another embodiment, the invention provides a drug product manufacturing process, comprising the steps:
- (1) Blend the raw materials, with apixaban of controlled particle size;
 - (2) Include intragranular portions of binder, disintegrant and other fillers in the mix from step (1);
 - 25 (3) Granulate the materials from step (2) using process (3a) or (3b):
(3a) DRY GRANULATION: Delump the intragranular lubricant using a suitable screen or mill. Add the lubricant to the blend from step (2)

and blend. Compact the lubricated blend to ribbons of density in the range of 1.0 to 1.2 g/cc and size the compacted ribbons using a roller compactor; or

5 (3b) WET GRANULATION: Wet granulate the composition from step (2) using water to a target end point and optionally, size the wet-granules by passing through a screen/mill. Remove water for granulation by drying in a convection oven or a fluid-bed dryer. Size the dried granules by passing through a screen/mill;

- 10 (4) Blend the sized granules from step (3) and the extragranular disintegrant in a suitable blender;
- (5) Delump the extragranular lubricant using a suitable screen/mill and blend with granules from step (4);
- (6) Compress the blend from (5) into tablets;
- 15 (7) Film coat the tablets from step (6).

[0025] In a preferred embodiment, a dry granulation process is employed.

20 [0026] In a preferred embodiment, the surfactant (SLS) in the composition serves as a wetting aid for inherently hydrophobic apixaban drug substance (contact angle=54° with water), further exacerbated as part of air-jet milling process that is used to reduce apixaban particle size to the desired size.

[0027] The amount of apixaban contained in a tablet, capsule, or other dosage
25 form containing a composition of this invention will usually be between 2.5 and 5 mg, usually administered orally twice a day, although amounts outside this range and different frequencies of administration are feasible for use in therapy as well. As previously mentioned, such dosage forms are useful, *inter alia*, in the prevention and/or treatment of thromboembolic disorders, for example, deep vein thrombosis,
30 acute coronary syndrome, stroke, and pulmonary embolism, as disclosed in U.S. Pat . No. 6,967,208.

23
74

[0028] As noted, average particle size can be determined by Malvern light scattering, a laser light scattering technique. In the examples below, the particle size for apixaban drug substance was measured using a Malvern particle size analyzer.

5 [0029] Upon measurement completion, the sample cell was emptied and cleaned, refilled with suspending medium, and the sampling procedure repeated for a total of three measurements.

[0030] The dissolution test is performed in 900 mL of dissolution medium at 37 °C, using USP Apparatus 2 (paddles) method at a rotation speed of 75 rpm. Samples are removed after 10, 20, 30, 45, and 60 minutes from test initiation and analyzed for
10 apixaban by HPLC at 280 nm. 0.1 N HCl or 0.05 M sodium phosphate pH 6.8 with 0.05% SDS solution has been used as dissolution medium during formulation development. While both methods serve the purposes as quality control tests (with adequate discrimination ability), and in establishing IVIVR, the latter was preferred from the standpoint of method robustness. A role of SDS (surfactant) in the latter
15 dissolution medium is as a wetting aid to facilitate complete dissolution of hydrophobic apixaban from tablets, rather than to increase the solubility of apixaban. Dissolution data from both the tests are included in this invention record and unless otherwise specified, the results reported were averages of values from six tablets.

[0031] Blood samples are drawn at predetermined time points following drug
20 administration as specified in the clinical study protocol. Concentrations of the samples are measured using a validated analytical method (Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry). Individual subject pharmacokinetic parameters (eg, C_{max}, AUC, T-HALF) are derived by non-compartmental methods using Kinetica® software from the time-concentration profiles.

25 [0032] The invention is further exemplified and disclosed by the following non-limiting examples:

[0033] Table 3 shows apixaban tablet compositions prepared using the drygranulation process that were evaluated in bioequivalence (BE) study.

30

24
75

Table 3

Ingredients	Dry Granulation	
	5% w/w Drug Loaded Granulation (% w/w)	20 mg Tablet (mg/tablet)
Intragranular		
Apixaban	5.00	20.00
Lactose Anhydrous	49.25	197.00
Microcrystalline Cellulose	39.50	158.00
Croscarmellose Sodium	2.00	8.00
Magnesium Stearate	0.50	2.00
Sodium Lauryl Sulfate	1.00	4.00
Extragranular		
Croscarmellose Sodium	2.00	8.00
Magnesium Stearate	0.75	3.00
Total	100.00 mg	400 mg
Film Coat	3.5	14.0
Total	103.5 mg	414 mg

- 5 [0034] Table 4 shows apixaban tablet compositions prepared using the wet granulation process that were evaluated in BE study.

Table 4

Ingredients	Wet Granulation	
	5% w/w Drug Loaded Granulation (% w/w)	20 mg Tablet (mg/tablet)
Intragranular		
Apixaban	5.00	20.00
Lactose Monohydrate	70.00	280.00
Microcrystalline Cellulose	5.00	60.00
Croscarmellose Sodium	2.50	10.00
Povidone	4.50	18.00
Purified Water	17.40	69.60
Extragranular		
Croscarmellose Sodium	2.50	10.00
Magnesium Stearate	0.50	2.09
Microcrystalline Cellulose	10.00	10.09
Total	100.00	400.00
Film Coat	3.5	14.0
Total	103.5 mg	414.0

[0035] Table 5 and Table 5a show the dissolution data that indicates that having a dry granulation process will result in faster dissolution compared to that from a wet granulation process. As shown in Table 5, the 20 mg tablets made using a dry granulation process had 79% apixaban dissolved in 30 minutes versus 62% apixaban dissolved at 30 minutes for the 20 mg tablets made using a wet granulation process. Dissolution test in 0.1N HCl also indicated a similar behavior of faster dissolution from tablets made using dry granulation process (58% in 30min), compared to wet granulation process (45% in 30min).

10 Table 5

Time (minutes)	% apixaban dissolved (USP II, 75 rpm, 0.05% SLS in 50mM phosphate, pH 6.8)	
	Wet Granulation 20 mg Tablets	Dry Granulation 20 mg Tablets
10	38	47
20	54	70
30	62	79
45	71	86
60	76	90
API Particle Size D ₉₀ (µm)	83.8	83.8

Table 5a

Time (minutes)	% apixaban dissolved (USP II, 75 rpm, 0.1N HCl)	
	Wet Granulation 20 mg Tablets	Dry Granulation 20 mg Tablets
10	30	41
20	39	52
30	45	58
45	51	64
60	56	68
90	64	74
API Particle Size D ₉₀ (µm)	83.8	83.8

15

[0036] Table 6 and Table 6a provides the dissolution data from tablets made with different manufacturing pprocesses (wet and dry granulation) and drug substance different particle sizes. As shown Table 6, apixaban tablets that had 77% dissolved in 30 minutes or 86% dissolved in 30 minutes both had AUC values that met

bioequivalence criteria (Confidence Interval between 80% to 125%) when compared to the tablets that had 89% dissolved at 30 minutes. Similar rank order of the dissolution rates were observed for these tablets (A, B & C) when tested in 0.1N HCl.

5 Table 6

Time (minutes)	% apixaban dissolved (USP II, 75 rpm, 0.05% SLS in 50mM phosphate, pH 6.8)		
	Wet Granulation 2 x 2.5 mg Tablets (A)	Wet Granulation 2 x 2.5 mg Tablets (B)	Dry Granulation 2 x 2.5 mg Tablets (C)
10	63	42	70
20	79	64	84
30	86	77	89
45	91	87	94
60	94	93	96
C _{max} (ng/mL)	101.8 (21)	87.8 (24)	108.3 (24)
AUC(INF) (ng*hr/mL)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)

Geomean (CV%) are presented for Cmax and AUC(INF)

10 Table 6a

Time (minutes)	% apixaban dissolved (USP II, 75 rpm, 0.1N HCl)		
	Wet Granulation 2 x 2.5 mg Tablets (A)	Wet Granulation 2 x 2.5 mg Tablets (B)	Dry Granulation 2 x 2.5 mg Tablets (C)
10	44	25	56
20	62	43	71
30	72	54	79
45	80	66	85
60	84	74	88
AUC(INF) (ng*hr/mL)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)

Geomean (CV%) are presented for Cmax and AUC(INF)

[0037] The results of clinical studies demonstrated that, for tablets with similar dissolution rates (89% and 86% at 30 min in pH 6.8 phosphate buffer containing 0.05% SLS), Cmax and AUC of the coated Phase 3 tablet (C) relative to the uncoated Phase 2 tablet (A), met bioequivalence criteria. Tablets with different dissolution rates (77% and 86% at 30 min) had similar AUCs, but did not meet equivalence criteria for Cmax. The lower boundary of the 90% confidence interval of ratio of

27
28

geometric mean C_{max} was 0.788, indicating the rate of absorption, as defined by C_{max}, was lower for the slower dissolving tablet (77% at 30 min). Since the oral bioavailability from these tablets is shown to be comparable to that from solution (see Figures 1 and 2 below), this dissolution rate (77% in 30min) is defined as the threshold for achieving consistent exposure.

[0038] Figures 3 and 4 illustrate the dissolution data that shows that while particle size impacts dissolution, controlling the particle size to less than 89 microns will result in a dissolution rate that will ensure consistent in-vivo exposures. As indicated in Figures 3 and 4, consistent exposures are expected once apixaban tablets have greater than 77% apixaban dissolved in 30 minutes. Since the tablets with 89 microns have >77% dissolved at 30 minutes, these tablets will also exhibit exposures that are equivalent to the exposures from tablets made with smaller particles (such as the tablets with 10 micron particles shown below). Whilst dissolution rate at an apixaban particle size of 119 microns is marginally greater than 77% in 30-min for the 5-mg apixaban tablets (Figure-4), the particle size threshold claimed is less than 89 microns. This allows for the typical variability (RSD=2 to 3%) in the dissolution results, such that the oral bioavailability from tablets consistently matches that from solution.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A composition comprising crystalline apixaban particles having a mean particle size equal to or less than about 89 μm and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
- 5 2. A composition comprising crystalline apixaban particles having a mean particle size equal to or less than about 85 μm and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
- 10 3. A composition as defined in claim 1 or claim 2, wherein said composition comprises Form N-1 of apixaban.
4. A composition as defined in claim 1, wherein particles with a D_{90} equal to or less than 89 μm .
- 15 5. A composition as defined in claim 2, wherein particles with a D_{90} equal to or less than 85 μm .
6. A composition as defined in any one of claims 1-5, wherein particles with a D_{90} equal to or less than 50 μm .
- 20 7. A composition as defined in any one of claims 1-5, wherein particles with a D_{90} equal to or less than 30 μm .
- 25 8. A composition as defined in any one of claims 1-5, wherein particles with a D_{90} equal to or less than 25 μm .
9. A composition as defined in claim 1 which exhibits an AUC and/or C_{max} that is at least 80% of the mean AUC and/or C_{max} observed for an equivalent formulation
- 30 differing only in that the apixaban mean particle size is 89 μm .

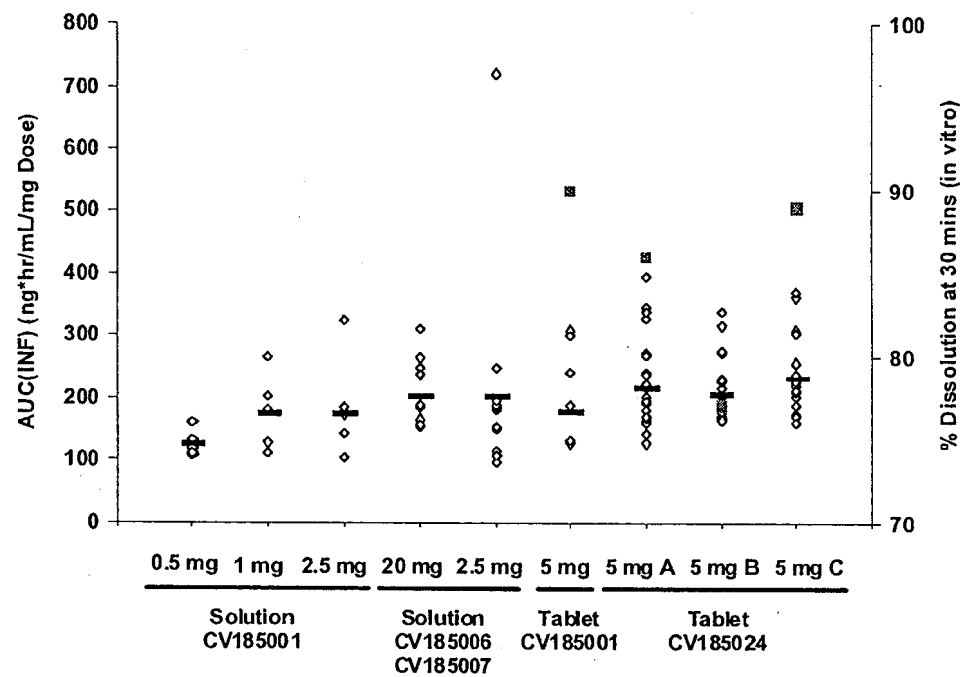
- 29
30
10. A composition as defined in claim 1 which exhibits an AUC and/or $C_{\max}$ that is at least 80% of the mean AUC and/or $C_{\max}$ observed for an equivalent formulation differing only in that the apixaban mean particle size is 85 μm .
- 5 11. A composition as defined in any one of claims 1-10, further comprising:
from 1% to 2 % by weight of a surfactant.
12. A composition as defined in claim 11, wherein the surfactant is sodium lauryl sulfate.
- 10 13. A composition as defined in any one of claims 1-12 for use in treating a thromboembolic disorder.
14. Use of a composition as defined in any one of claims 1-12 in the treatment of a
- 15 15. Use of a composition as defined in any one of claims 1-12 in the preparation of a medicament for use in treating a thromboembolic disorder.
- 20 16. A process of manufacturing apixaban tablets having a composition as defined in any one of claims 1-12, comprising the steps of:
- (1) blending raw materials prior to granulation;
 - (2) granulating the raw materials from the step (1) using a wet or dry granulation process;
 - 25 (3) blending the granules obtained in the step (2) with extragranular raw materials;
 - (4) compressing the blend from the step (3) into tablets; and
 - (5) film coating the tablets from the step (4).
- 30 17. A process of manufacturing apixaban tablets having a composition as defined in any one of claims 1-12, comprising the steps of:

- 30
31
- (1) blending raw materials with apixaban of controlled particle size to form a mix;
- (2) adding intragranular portions of a binder, a disintegrant and at least one filler to the mix from the step (1) to form a blend;
- 5 (3) granulating the materials from the step (2) using a dry granulation process or a wet granulation process,
- wherein the dry granulation process comprises:
- delumping an intragranular lubricant using a screen or mill;
- 10 adding the intragranular lubricant to the blend from the step (2) and blending to form a lubricated blend;
- compacting the lubricated blend to ribbons of density in a range of 1.1 to 1.2 g/cc and sizing the compacted ribbons using a roller compactor, and
- wherein the wet granulation process comprises:
- 15 wet granulating the blend from the step (2) using water to a target end point and, optionally, sizing the wet-granules by passing through a screen or mill;
- removing the water from the granulation by drying in a convection oven or a fluid-bed dryer; and
- 20 sizing the dried granules by passing through a screen or mill;
- (4) blending the granules obtained in the step (3) and an extragranular disintegrant in a blender;
- (5) delumping an extragranular lubricant using a screen or mill and blending with granules from the step (4);
- 25 (6) compressing the blend from the step (5) into tablets; and
- (7) film coating the tablets from the step (6).

18. A process of manufacturing apixaban tablets according to claim 17, wherein the dry granulation process is used.

31
32

Figure 1: Scatter Plot of Individual Dose-Normalized AUC(INF) Values for Solutions (CV185001, CV185006, and CV185007) and Tablets (CV185001 and CV185024)

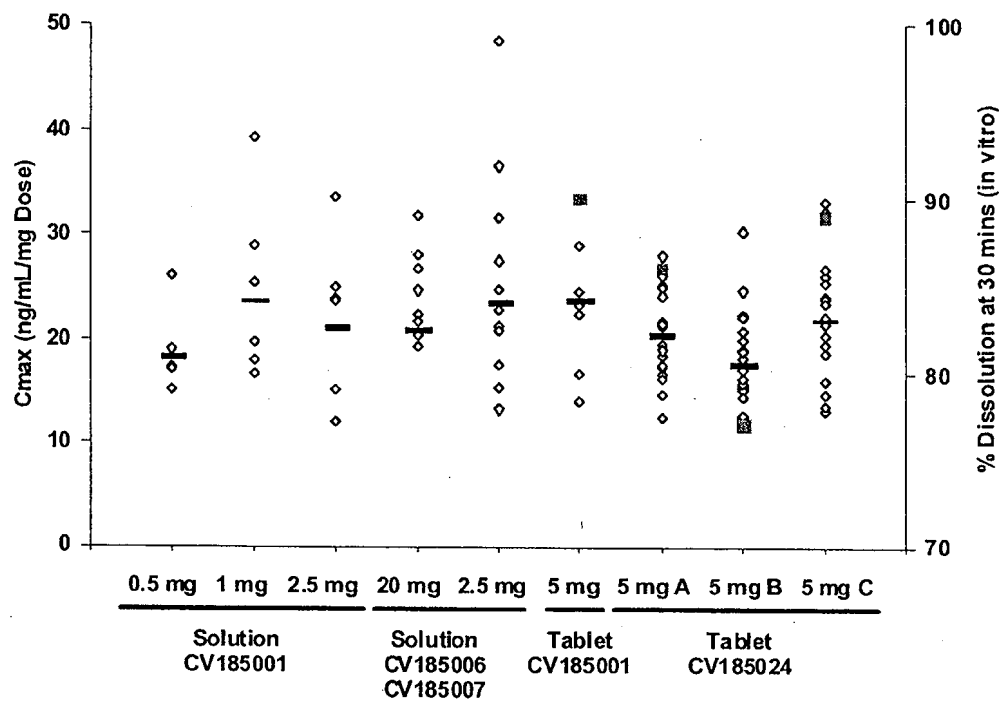


Source: CV185001, CV185006, CV185007, and CV185024 Clinical Study Reports

The solid line represents the geometric mean of AUC(INF) and the solid square represents the average %in-vitro dissolved at 30 minutes (using QC method in Table 1.2C). The X-axis represents the dose administered.

For CV185024, 5 mg A = Apixaban Phase 2 tablet (86% dissolution) 2x2.5 mg (reference formulation), 5 mg B = Apixaban Phase 2 tablet (77% dissolution) 2x2.5 mg, 5 mg C = Apixaban Phase 3 tablet (89% dissolution) 2x2.5 mg.

Figure 2: Scatter Plot of Individual Dose Normalized Cmax Values for Solutions (CV185001, CV185006, and CV185007) and Tablets (CV185001 and CV185024)

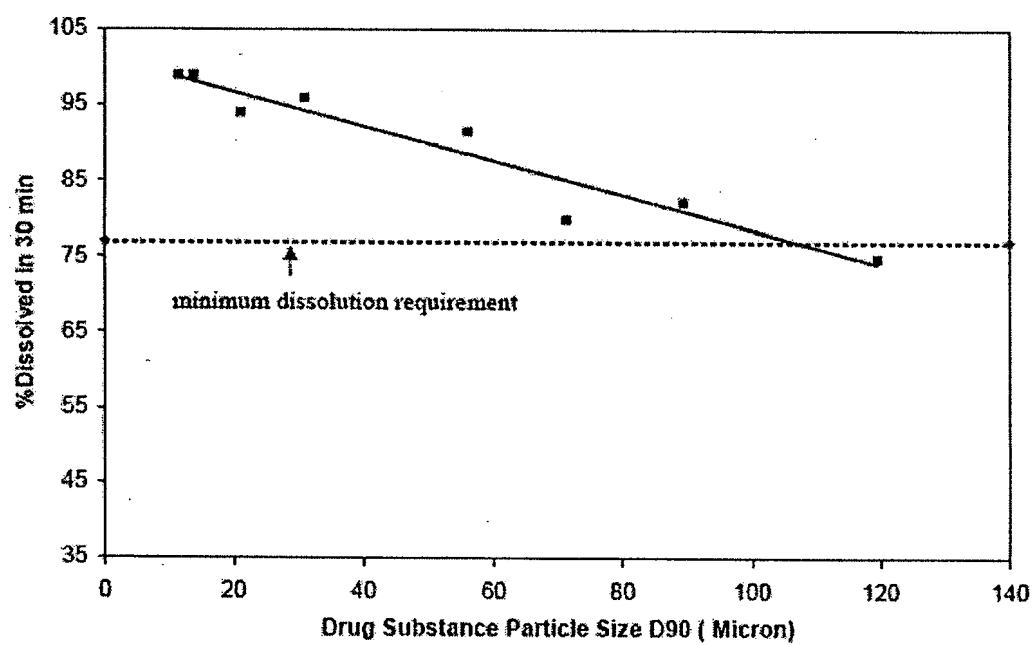


Source: CV185001, CV185006, CV185007, and CV185024 Clinical Study Reports

The solid line represents the geometric mean of Cmax and the solid square represents the average %in-vitro dissolved at 30 minutes (using QC method in Table 1.2C). The X-axis represents the dose administered.

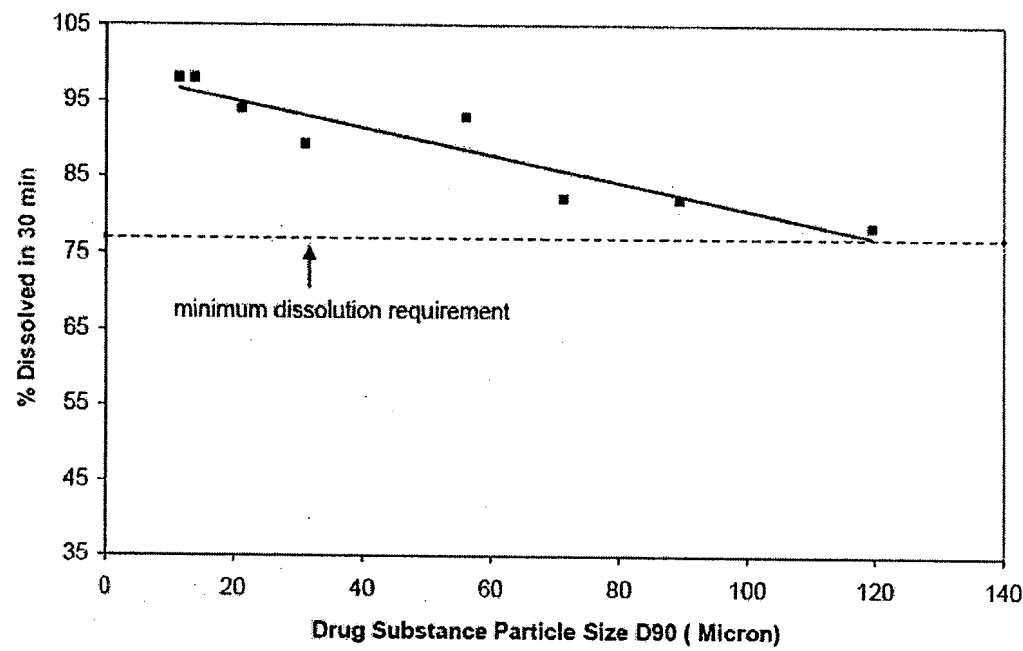
For CV185024, 5 mg A = Apixaban Phase 2 tablet (86% dissolution) 2x2.5 mg (reference formulation), 5 mg B = Apixaban Phase 2 tablet (77% dissolution) 2x2.5 mg, 5 mg C = Apixaban Phase 3 tablet (89% dissolution) 2x2.5 mg.

Figure 3: Dissolution Rates of 2.5-mg Apixaban Tablets Using Drug Substance of Different Particle Size



34
35

Figure 4: Dissolution Rates of 5-mg Apixaban Tablets Using Drug Substance of Different Particle Size



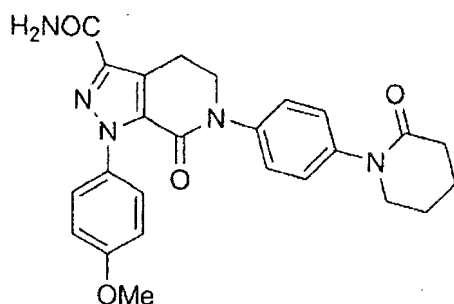
FORMULACIONES DE APIXABAN

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se relaciona con formulaciones farmacéuticas de apixaban que comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un corte de tamaño máximo, y métodos para utilizarlas, por ejemplo, para el tratamiento, y/o profilaxis de trastornos trombo embólicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El apixaban es un compuesto conocido que tiene la estructura:



[0003] El nombre químico del apixaban es 4, 5, 6, 7-tetrahidro-1-(4-metoxifenil) -7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil) fenil] – 1H-pirazolo [3, 4-c] piridina -3- carboxamida (número CAS) o 1-(4- metoxifenil)- 7- oxo-6- [4-(2-oxo- 1-piperidinil) fenil]- 4, 5, 7-tetrahidro- 1H- pirazolo [3, 4-c]piridina- 3-carboxamida (nombre IUPAC).

[0004] El apixaban se describe en la Patente U.S. No. 6, 967,208 (basada en la Solicitud U.S. Serie No. 10/245, 122 presentada en Septiembre

17, 2002), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad, tiene utilidad como inhibidor del factor Xa, y está siendo desarrollada para administración oral en una variedad de indicaciones que requieren el uso de un agente anti trombótico.

[0005] La solubilidad acuosa (40 µg/mL en todo el pH fisiológico) del apixaban sugiere que las tabletas con menos de 10 mg de apixaban (índice de dosis/solubilidad = 250 mL) no deben demostrar una absorción limitada a la tasa de disolución en razón a que las limitaciones de la tasa de disolución solo se esperan cuando el índice de dosis/solubilidad es mayor de 250 mL. Con base en esta dosis y la consideración de de solubilidad, El tamaño de partícula del compuesto no debe ser crítico para lograr perfiles de plasma consistentes, de acuerdo con la predicción del Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos (BCS; Amidon, G.L. et al., *Pharmaceutical Research*, 12: 413-420 (1995)). Sin embargo, se determinó que las formulaciones que se hicieron utilizando el proceso de granulación en húmedo así como también aquellas que utilizan partículas grandes del fármaco apixaban dieron como resultado exposiciones menores a las óptimas, lo que puede presentar retos de control de calidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] De manera sorprendente e inesperadamente, se ha encontrado que las composiciones para tabletas que comprenden hasta 5 mg, de partículas de apixaban que tienen un D₉₀ (90% del volumen) menor de 89 micrómetros (µm) conducen a una disolución in vivo consistente en humanos

(a pH fisiológico), de esta manera, una exposición consistente y una inhibición del factor Xa consistente que conducirá a una consistencia en el efecto terapéutico. La exposición consistente se define como aquella donde la exposición in vivo de las tabletas es similar a aquella de la disolución y no está afectada por las diferencias en las tasas de disolución. Las composiciones se preparan utilizando un proceso de granulación en seco. De acuerdo con esto, la invención suministra una composición farmacéutica que comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un D_{90} igual o menor a aproximadamente 89 μm medida con el método de dispersión de luz láser, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Se prefiere que las partículas de apixaban en la composición tengan un D_{90} que no exceda 89 μm . Se debe notar que la notación D_x significa que X% del volumen de partículas tienen un diámetro menor que un diámetro D especificado. Así un D_{90} de 89 μm significa que el 90% del volumen de las partículas en una composición de apixaban tienen un diámetro menor de 89 μm .

[0007] El rango de los tamaños de partículas preferidos para uso en la invención es un D_{90} menor de 89 μm , más preferiblemente un D_{90} menor de 50 μm , aún más preferiblemente un D_{90} menor de 30 μm , y más preferiblemente un D_{90} menor de 25 μm . Los tamaños de partícula estipulados aquí y en las reivindicaciones que se refieren a los tamaños de partícula se determinaron utilizando una técnica de dispersión de luz láser.

[0008] La invención suministra además una composición farmacéutica que comprende además un tensoactivo de 0, 25% a 2% en peso,

preferiblemente de 1% a 2% en peso. Con relación al tensoactivo, se utiliza generalmente para ayudar al humedecimiento de un fármaco hidrófobo en una formulación de tableta para asegurar la disolución eficiente del fármaco, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, polisorbato 80 y poloxámeros, preferiblemente lauril sulfato de sodio.

[0009] La invención suministra además un método para el tratamiento o profilaxis de trastornos trombo embólicos, que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un D_{90} igual o menor a aproximadamente 89 μm medido mediante dispersión de luz láser, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0010] La presente invención también suministra un proceso de granulación en seco para preparar una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un D_{90} igual o menor a aproximadamente 89 μm medido mediante dispersión de luz láser, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0011] Las formulaciones de esta invención son ventajosas porque, *entre otros*, como se anotó anteriormente, ellos conducen a una disolución consistente en un humano in vivo. La invención es sorprendente a este respecto, sin embargo, por que las exposiciones son variables aunque el apixaban tenga una solubilidad acuosa adecuada que le permitiría al fármaco disolverse rápidamente. Esto es, uno esperaría una tasa de disolución para el fármaco que tenga alta solubilidad (definida mediante el Sistema de

Clasificación Biofarmacéutico) no estaría limitado por el tamaño de partícula. Se ha encontrado de manera sorprendente, sin embargo, que el tamaño de partícula que impacta la tasa de absorción de apixaban es de aproximadamente D_{90} de 89 μm . Así el apixaban se puede formular en una composición que tenga un tamaño de partícula razonable que utilice un proceso de granulación en seco, para lograr y mantener partículas relativamente finas para facilitar la disolución consistente in vivo.

[0012] En un estudio de biodisponibilidad relativo donde se evaluaron varias formulaciones de apixaban, se determinó que las formulaciones hechas utilizando un proceso de granulación en húmedo dieron como resultado exposiciones inferiores comparadas con las exposiciones obtenidas de un proceso de granulación en seco. Adicionalmente, las tabletas hechas utilizando partículas mayores (D_{90} de 89 μm) tuvieron unas exposiciones inferiores comparadas con las tabletas hechas utilizando el mismo proceso pero con un tamaño de partícula D_{90} de 50 μm . En un proceso de granulación en seco, el agua no se utiliza durante la elaboración para desarrollar los gránulos que contienen apixaban y los excipientes.

[0013] Las formulaciones de acuerdo con la invención, cuando se disuelven probadas in vitro exhiben preferiblemente los siguientes criterios de disolución. Esto es, la formulación exhibe propiedades de disolución de tal manera que, cuando una cantidad de fármaco equivalente al 77% se disuelve allí a los 30 minutos. Usualmente el resultado de la prueba se establece como un promedio para un número predeterminado de dosis (por ejemplo, tabletas, cápsulas, suspensiones, u otras formas de dosificación),

usualmente 6. La prueba de disolución se efectúa típicamente en un medio acuoso amortiguado a un rango de pH (1 a 7,4) observado en el tracto gastrointestinal y controlado a 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$), manteniendo juntos una relevancia fisiológica. Se nota que si la forma de dosificación que está siendo probada es una tableta, las paletas que típicamente rotan a 50 – 75 rpm se utilizan para probar la tasa de disolución de las tabletas. La cantidad de apixaban disuelto se puede determinar convencionalmente mediante HPL, como se describe posteriormente. La prueba de disolución (in vitro) se desarrolló para servir como una herramienta de control de calidad, y más preferiblemente para predecir el desempeño biológico (in vivo) de la tableta, donde se establece de relaciones in vitro (IVIVR).

[0014] El término “partícula” se refiere a partículas de la sustancia fármaco individual si existen partículas separadas o aglomeradas. Así, una composición que comprende apixaban en partículas puede contener aglomerados que estén bien allá del límite de tamaño de aproximadamente 89 μm especificado aquí. Sin embargo, si el tamaño medio de las partículas de la sustancia fármaco primarias (es decir, apixaban) que comprende el aglomerado son de menos de aproximadamente 89 μm individualmente, entonces el aglomerado mismo se considera que satisface las restricciones de tamaño de partícula definidos aquí la composición se encuentra dentro del alcance de la invención.

[0015] La referencia a partículas de apixaban que tengan “un tamaño de partícula medio” (también utilizadas aquí de manera intercambiable con “VMD” para “diámetro de volumen medio”) igual o menor que un diámetro

43
42

dado o que están dentro de un rango de tamaño de partícula dado significan que el promedio de todas las partículas de apixaban en la muestra tienen un volumen estimado, con base en la presunción de la forma esférica, menor o igual al volumen calculado para una partícula esférica con un diámetro igual al diámetro dado. La distribución del tamaño de partícula se puede medir mediante una técnica de dispersión de luz láser tal como es conocida por aquellos expertos en la técnica y que se describe y discute adicionalmente adelante.

[0016] “Bioequivalentes” como se emplea aquí significa que si una forma de dosis es probada en un estudio cruzado (usualmente que comprende una cohorte de al menos 10 o más sujetos humanos), el área promedio bajo la curva (AUC) y/o la C_{max} para el grupo cruzado es de al menos 80% de la media (correspondiente) AUC y/o el C_{max} observado con la misma cohorte de sujeto se dosifica con una formulación equivalente y que la formulación difiere solamente en que el apixaban tiene un tamaño de partícula preferido con un D_{90} del rango desde 30 a 89 μm . El tamaño de partícula de 30 μm es, en efecto, un estándar contra el cual se pueden comparar otras formulaciones diferentes. Los AUC son gráficas de concentración de suero de apixaban a lo largo de las ordenadas (eje de las Y) contra el tiempo para las abscisas (eje de las X). Generalmente, los valores para AUC representan un número de valores tomados de todos los sujetos en una población de pacientes y son, por lo tanto, valores medios promediados sobre la población probada completa. El C_{max} el máximo

84
43

observado en una gráfica de concentración de nivel de suero de apixaban (eje Y) versus tiempo (eje de las X) es similar a un valor promedio.

[0017] El uso de las AUC, el C_{max} , y los estudios cruzados es, por supuesto, bien entendido de otra parte, en la técnica. La invención puede de hecho ser vista en términos alternativos como una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor a aproximadamente 89 μm , medido mediante dispersión de luz Malvern, y un portador farmacéuticamente aceptable, dicha composición exhibe un AUC medio y/o C_{max} medio que son al menos el 80% de la AUC media correspondiente y/o los valores C_{max} exhibidos mediante una composición equivalente a esta (es decir, en términos de excipientes empleados en la cantidad de apixaban) pero que tienen un tamaño de partícula medio de apixaban de 30 μm . El uso del término "AUC" para los propósitos de esta invención implican la prueba cruzada dentro de una cohorte de al menos 10 sujetos saludables para todas las composiciones probadas, que incluyen el "estándar" de la composición de tamaño de partícula de 30 μm .

[0018] La presente invención puede tener modalidades en otras formas específicas sin apartarse del espíritu y los atributos esenciales de la misma. Así, de las anteriores modalidades no se debe considerar limitantes. Cualquiera y todas las modalidades de la presente invención se pueden tomar en conjunto con otra u otras modalidades para describir las modalidades adicionales. Cada elemento individual de la modalidad es su propia modalidad independiente. Adicionalmente, cualquier elemento de una

45
44

modalidad significa que esté combinado con cualquiera y todos los otros elementos de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional. Además, la presente invención comprende combinaciones de diferentes modalidades, partes de modalidades, definiciones, descripciones, y ejemplos de la invención notados aquí.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0019] Como se estableció previamente, el apixaban en cualquier forma que cristalice se puede utilizar en esta invención. El apixaban se puede obtener directamente por vía de las síntesis descrita en la Patente U.S. No. 6, 967,208 y/o la US 20060069258A1 (basada en la solicitud U.S. Serie No. 11/235, 510 presentada en Septiembre 26, 2005), incorporada aquí mediante referencia.

[0020] La forma N-1 (pura) y la Forma H2 – 2 (hidrato) de apixaban se puede caracterizar por parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes mostrados en la Tabla 1.

TABLA 1

FORMA	N-1	H2 – 2
Solvato	Ninguno	Dihidrato
T	+22	+22
a (Å)	10.233 (1)	6.193 (1)
b (Å)	13.852 (1)	30.523 (1)
c (Å)	15.806 (1)	13.046 (1)
α, °	90	90
β, °	92.98 (1)	90.95 (1)
γ, °	90	90
V(Å ³)	223.4 (5)	2466.0 (5)

46
25

Z'	1	1
Vm	559	617
SG	P21/n	42 ₁ /n
Dcalc	1.364	1.335
R	0.15	0.09
Sitios. Sol.	Ninguno	2H ₂ O

Z' es el número de moléculas por unidad asimétrica.

T(C°) es la temperatura para los datos cristalográficos.

$Vm = V \text{ (celda unitaria)} / ZZ'$

[0021] Las posiciones pico de difracción de rayos X características (grados $2\theta \pm 0.1$) a temperatura ambiente, con base en un patrón de alta calidad recolectado con un difractómetro (CuK α) con una capilaridad de giro con 2θ calibrado con un estándar NIST adecuado se muestran en la Tabla 2 adelante.

Tabla 2

Forma N-1	Forma H2-2
10,0	5,8
10,6	7,4
12,3	16,0
12,9	20,2
18,5	23,5
27,1	25,2

[0022] Se apreciará por Aquellos expertos en la técnica de la elaboración y los procesos de granulación que hay numerosos métodos conocidos que se

47
46

pueden aplicar para producir las formas de dosificación sólidas de apixaban. La característica de esta invención, sin embargo, involucra procesos que producen formas de dosificación de apixaban con una capacidad de producir partículas primarias en el sitio de la disolución con un $d_{90} < 89 \mu\text{m}$. Ejemplos de tales métodos incluyen también la granulación en seco o la granulación en húmedo mediante técnicas de corte bajo o alto.

[0023] El proceso de granulación seco que produce partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor a aproximadamente $89 \mu\text{m}$, se considera novedoso, y de acuerdo con esto se suministra como una característica adicional de la invención. Así, la invención suministra un proceso para la elaboración de un producto de fármaco, que comprende las etapas:

- (1) Mezcla de materias primas requeridas antes de la granulación;
- (2) Granular las materias primas de la etapa 1 utilizando procesos de granulación en seco o en húmedo;
- (3) Mezclar los gránulos de un tamaño de la etapa 3 con materias primas extra granulares;
- (4) Comprimir la mezcla de la etapa 3 formando tabletas; y
- (5) Recubrir con películas las tabletas de la etapa 4.

[0024] En otra modalidad, la invención suministra un proceso para la elaboración de un producto fármaco, que comprende las etapas de:

- (1) Mezclar las materias primas, con apixaban de un tamaño de partícula controlado;

48
47

- (2) Incluir porciones intragranulares de ligador, desintegrante y otros rellenos en la mezcla de la etapa (1);
 - (3) Granular los materiales de la etapa (2) utilizando en el proceso (3a) o (3b): (3a) GRANULACIÓN EN SECO: Desaglomerar el lubricante intragranular utilizando un tamiz o molino adecuado. Agregar el lubricante a la mezcla de la etapa (2) y mezclar. Compactar la mezcla lubricada en cintas de densidad en el rango de 1,0 a 1,2 g/cc y calibrar cintas compactadas utilizando un compactador de rodillo; o
(3b) GRANULACIÓN EN HÚMEDO: Granular en húmedo la composición de la etapa (2) utilizando agua a un punto final objetivo y opcionalmente, dejar un tamaño de los gránulos en húmedo al pasar a través de un tamiz/molino. Remover el agua de la granulación al secar en un horno de convección o un secador de lecho fluido. Dejar un tamaño de gránulos secos al pasarlos a través de un tamiz/molino;
 - (4) Mezclar los gránulos del tamaño de la etapa (3) y el desintegrante extragranular en un mezclador adecuado;
 - (5) Desintegrar el lubricante extragranular utilizando un tamiz/molino adecuado y mezclarlo con gránulos de la etapa (4);
 - (6) Comprimir la mezcla de (5) formando tabletas;
 - (7) Recubrir con películas las tabletas de la etapa (6).
- [0025]** En una modalidad preferida, se emplea un proceso de granulación en seco.

[0026] En una modalidad preferida, el tensoactivo (SLS) en la composición sirve como una ayuda en húmedo para una sustancia de fármaco de apixaban inherentemente hidrófoba (ángulo de contacto = 54° con agua), exacerbado adicionalmente como parte de un proceso de molido con chorro de aire que se utiliza para reducir el tamaño de partículas del apixaban tamaño deseado.

[0027] La cantidad del apixaban contenido en una tableta, cápsula, u otra forma de dosificación que contenga una composición de esta invención usualmente estará entre 2,5 y 5 mg, usualmente administrado oralmente dos veces al día, aunque cantidades por fuera de este rango diferentes frecuencias de administración son factibles para uso también con la terapia. Como se mencionó previamente, tales formas de dosificación son útiles, *entre otras*, en la prevención y/o los tratamientos de trastornos trombo embólicos, por ejemplo, trombosis de vena profunda, síndrome coronario agudo, ataques, embolismo pulmonar, como se describió en la Pat. U.S. No. 6, 967,208.

[0028] Como se anotó, el tamaño de partícula promedio se puede determinar mediante la dispersión de luz Malvern, en una técnica de dispersión de luz láser. En los ejemplos de adelante, el tamaño de partícula para la sustancia fármaco apixaban se media utilizando un analizador de tamaño de partícula Malvern.

[0029] Luego de completar la medición, se vació la celda de muestra y se limpió, se volvió a llenar por medio de suspensión, y el procedimiento de muestreo se repitió para un total de 3 mediciones.

[0030] La prueba de disolución se efectuó en un medio de solución de 900 ml a 37°C, utilizando un método del aparato 2 USP (paleta) a una velocidad de rotación de 75 rpm. Las muestras se removieron después de 10, 20, 30, 45, y 60 minutos desde la iniciación de la prueba y finalizaron para el apixaban mediante el HPLC a 280 nm. HCL 0,1 N o un fosfato de sodio 0,05 M de pH 6, 8 con una solución SDS al 0,05% se ha utilizado como medio de disolución durante el desarrollo de la formulación. Mientras que ambos métodos sirven para los propósitos de pruebas de control de calidad (con una capacidad de discriminación adecuada), y para establecer el IVIVR, el último se prefirió desde el punto de vista de robustez del método. Un papel del SDS (tensoactivo) en el medio de disolución último es como una ayuda de humectación para facilitar la disolución completa del apixaban hidrófobo de las tabletas, en lugar de incrementar la solubilidad del apixaban. Los datos de disolución de ambas pruebas se incluyen en este registro de la invención y a menos que se especifique otra cosa, los resultados reportados fueron promedios de los valores de las seis tabletas.

[0031] Se extraen muestras de sangre en puntos de tiempos predeterminados luego de la administración del fármaco como se especificó en el protocolo del estudio clínico. Las concentraciones de las muestras se miden utilizando un método analítico validado (Cromatografía Líquida con Espectrometría de Masa Tandem). Los parámetros farmacocinéticos del sujeto individual (por ejemplo C_{max}, AUC, T-HALF) se derivan de métodos no compartimentales utilizando el software Kinetica® de los perfiles de concentración en el tiempo.

52
10

[0032]La invención se ejemplifica y describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos:

[0033]La Tabla 3 muestra la composición de tableta apixaban preparada utilizando el proceso de granulación en seco que se evaluó en el estudio de bioequivalencia (BE).

Tabla 3

Ingredientes	Granulación en seco	
	Granulación cargada del fármaco 5% p/p	Tableta de 20 mg (mg/tableta)
Intragranular		
Apixaban	5,00	20,00
Lactosa Anhidra	49,25	197,00
Celulosa Micro cristalina	39,50	158,00
Croscarmelosa Sodio	2,00	8,00
Estearato de Magnesio	0,50	2,00
Lauril Sulfato de Sodio	1,00	4,00
Extragranular		
Croscarmelosa Sodio	2,00	8,00
Estearato de Magnesio	0,75	3,00
Total	100,00 mg	400 mg
Recubrimiento de Película	3,5	14,00
Total	103,5 mg	414 mg

[0034] La Tabla 4 muestra composiciones de la tableta apixaban preparada utilizando el proceso de granulación en húmedo que se evaluó en un estudio BE.

Tabla 4

Ingredientes	Granulación en Húmedo	
	Granulación cargada del fármaco 5% p/p	Tableta de 20 mg (mg/tableta)
Intragranular		
Apixaban	5,00	20,00

52
51

Mono hidrato de Lactosa	70,00	280,00
Celulosa Micro cristalina	5,00	60,00
Croscarmelosa Sodio	2,50	10,00
Povidona	4,50	18,00
Agua Purificada	17,40	69,60
Extragranular		
Croscarmelosa Sodio	2,50	10,00
Estearato de Magnesio	0,50	2,09
Celulosa Micro cristalina	10,00	10,09
Total	100,00	14,00400,00
Cubierta de Película	3,05	14,00
Total	103,5 mg	414,0

[0035] La Tabla 5 y la Tabla 5a muestran los datos de disolución que indican que tener un proceso de granulación en seco dará como resultado una disolución más rápida comparada con aquella del proceso de granulación en húmedo. Como se muestra en la Tabla 5, las tabletas de 20 mg hechas utilizando el proceso de granulación en seco tuvieron un 79% de apixaban disuelto en 30 minutos versus 62% de apixaban disuelto en 30 minutos para las tabletas de 20 mg hechas utilizando el proceso de granulación en húmedo. La prueba de disolución en HCL 0,1N también indicó un comportamiento similar para una disolución más rápida de las tabletas hechas utilizando el proceso de granulación en seco (58% en 30 min) comparado con el proceso de granulación en húmedo (45% en 30 min).

Tabla 5

Tiempo (minutos)	% de apixaban disuelto (USP II 75 rpm, 0,05% SLS en 50 mM de fosfato, pH 6,8)	
	Granulación en húmedo Tabletas 20 mg	Granulación en seco Tabletas 20 mg
10	38	47

82
52

20	54	70
30	62	79
45	71	86
60	76	90
Tamaño de partícula API D ₉₀ (µm)		83.8

Tabla 5a

Tiempo (minutos)	% de apixaban disuelto (USP II 75 rpm, HCL 0,1N)	
	Granulación en húmedo Tabletas 20 mg	Granulación en seco Tabletas 20 mg
10	30	41
20	39	52
30	45	58
45	51	64
60	56	68
90	64	74
Tamaño de partícula API D ₉₀ (µm)	83.8	83.8

[0036] La Tabla 6 y la Tabla 6a suministran datos de disolución de las tabletas hechas con diferentes procesos de elaboración (granulación en húmedo y en seco) y diferentes tamaños de partícula de la sustancia fármaco. Como se muestra en la Tabla 6, las tabletas de apixaban que tuvieron una disolución del 77% en 30 minutos u 86% de disolución en 30 minutos tuvieron ambas unos valores AUC que cumplen con los criterios de bioequivalencia (Intervalo de Confianza entre el 80% a 125%) cuando se compararon con las tabletas que tenían un 89% de disolución en 30 minutos. Un orden de rango similar de las tasas de disolución se observó para estas tabletas (A, B & C), cuando se probó en HCL 0,1 N.

84
53

Tabla 6

Tiempo (minutos)	% de apixaban disuelto (USP II 75 rpm, 0,05% SLS en 50 mM de fosfato, pH 6,8)		
	Granulación en húmedo Tabletas 2 x 2,5 mg (A)	Granulación en seco Tabletas 2 x 2,5 mg (B)	Granulación en seco Tabletas 2 x 2,5 mg (C)
10	63	42	70
20	79	64	84
30	86	77	89
45	91	87	94
60	94	93	96
C _{max} (ng/mL)	101,8 (21)	87,8 (24)	108,3 (24)
AUC (INF) (ng*hr/mL)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)

Media geométrica (CV%) se presentan para C_{max} y AUC (INF)

Tabla 6a

Tiempo (minutos)	% de apixaban disuelto (USP II 75 rpm, HCL 0,1N)		
	Granulación en húmedo Tabletas 2 x 2,5 mg (A)	Granulación en húmedo Tabletas 2 x 2,5 mg (B)	Granulación en seco Tabletas 2 x 2,5 mg (C)
10	44	25	56
20	62	43	71
30	72	72	79
45	80	66	85
60	84	74	88
AUC (INF) (ng*hr/mL)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)

Media geométrica (CV%) se presentan para C_{max} y AUC (INF)

[0037] El resultado de los estudios clínicos demostró, que para las tabletas con tasa de disolución similares (89% y 86% a 30 min en pH 6,8 de amortiguador de fosfato que contiene 0,05% de SLS), C_{max} y AUC de la

tableta de la fase 3 recubierta (C) con relación a la tableta de la fase 2 no recubierta, cumple los criterios de bioequivalencia. Las tabletas con unas tasas de disolución diferentes (77% y 86% a 30 min) tuvieron unos AUC similares, pero no cumplieron con los criterios de equivalencia para Cmax. Los límites inferiores del intervalo de confianza del 90% del índice de media geométrica Cmax fue de 0,778, indicando que la tasa de absorción, como se definió en Cmax, era inferior para la tableta disuelta más lentamente (77% a 30 min). En razón a que la biodisponibilidad oral de estas tabletas se muestra como comparable con aquellas de la solución (ver Figuras 1 y 2 adelante), esta tasa de disolución (77% en 30 minutos) se definió como el umbral para lograr la exposición consistente.

[0038] Las Figuras 3 y 4 ilustran los datos de disolución que muestran que mientras el tamaño de partícula impacta la disolución, controlar el tamaño de partícula a menos de 89 micrómetros dará como resultado una tasa de disolución que asegurará exposiciones in vivo consistentes. Como se indicó en las Figuras 3 y 4, se esperan exposiciones consistentes una vez que las tabletas tengan un contenido mayor de 77% de apixaban se disolverá en 30 minutos. En razón a que las tabletas con 87 micrómetros tienen una disolución del 77% en 30 minutos, estas tabletas también exhibirán exposiciones que son equivalentes a las exposiciones de las tabletas hechas con partículas más pequeñas (tales como las tabletas con partículas de 10 micrómetros mostradas adelante). Mientras que la tasa de disolución con un tamaño de partícula de apixaban de 119 micrómetros es marginalmente mayor del 77% en 30 min para las tabletas de apixaban de 5 mg (Figura 4),

56
58

el umbral de tamaño de partícula reivindicado es menor de 89 micrómetros. Esto permite la variabilidad típica ($RSD = 2$ a 3%) en los resultados de disolución, de tal manera que la biodisponibilidad de las tabletas coincide consistentemente con la de la solución.

57
80

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor de aproximadamente 89 μm y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. Una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor de aproximadamente 85 μm y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Una composición como se definió en la reivindicación 1, o reivindicación 2, en donde dicha composición comprende la forma N-1 de apixaban.
4. Una composición como se definió en la reivindicación 1, en donde las partículas con un D_{90} son iguales o menores a 89 μm .
5. Una composición como se definió en la reivindicación 2, en donde las partículas con un D_{90} son iguales o menores de 85 μm .
6. Una composición como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde las partículas con un D_{90} son iguales o menores a 50 μm .

88
7

7. Una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde las partículas con un D_{90} son iguales o menores a 30 μm .

8. Una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde las partículas con un D_{90} son iguales o menores a 25 μm .

9. Una composición como se definió en la reivindicación 1 que exhibe un AUC y/o C_{max} que es de al menos 80% del AUC medio y/o C_{max} observado para una formulación equivalente que difiere solamente en que el tamaño de partícula medio del apixaban es de 89 μm .

10. Una composición como se definió en la reivindicación 1 que exhibe un AUC y/o C_{max} que es de al menos 80% del AUC medio y/o el C_{max} observado para una formulación equivalente que difiere solamente en que el tamaño de partícula medio del apixaban es de 85 μm .

11. Una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende además:

de 1% a 2% en peso de un tensoactivo.

12. Una composición como se definió en la reivindicación 11, en donde el tensoactivo es lauril sulfato de sodio.

89
✓

13. Una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en el tratamiento de un trastorno trombo embólico.

14. Uso de una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en el tratamiento de un trastorno trombo embólico.

15. Uso de una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en la preparación de un medicamento para usarlo en el tratamiento de un trastorno trombo embólico.

16. Un proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende las etapas de:

- (1) Mezclar las materias primas antes de granulación,
- (2) Granular las materias primas de la etapa (1) utilizando un proceso de granulación en húmedo o en seco;
- (3) Mezclar los gránulos obtenidos en la etapa (2) con materia prima extragranular;
- (4) Comprimir la mezcla de la etapa (3) en tabletas;
- (5) Recubrir con película las tableta de la etapa (4)

17. Un proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende las etapas de:

- (1) Mezclar las materias primas con apixaban de tamaño de partícula controlado para formar una mezcla;
- (2) Agregar porciones intragranulares de un ligador, un desintegrante y al menos un relleno a la mezcla de la etapa (1) para formar una combinación;
- (3) Granular los materiales de la etapa (2) utilizando un proceso de granulación en seco o un proceso de granulación en húmedo, en donde el proceso de granulación en seco comprende:

Desintegrar un lubricante intragranular utilizando un tamiz o molino;

Agregar el lubricante intragranular a la combinación de la etapa (2) y combinar para formar una combinación lubricada;

Compactar la combinación lubricada en cintas de densidad en un rango de 1,1 a 1,2 g/cc y calibrar las cintas compactadas utilizando un compactador de rodillo, y

En donde el proceso de granulación en húmedo comprende:

Granular en húmedo la combinación de la etapa (2) utilizando agua a un punto final objetivo y, opcionalmente, calibrar los gránulos húmedos al pasarlos a través de un tamiz o molino;

gr
10

Remover el agua de la granulación y secar en un horno de convección o en un secador de lecho fluido; y

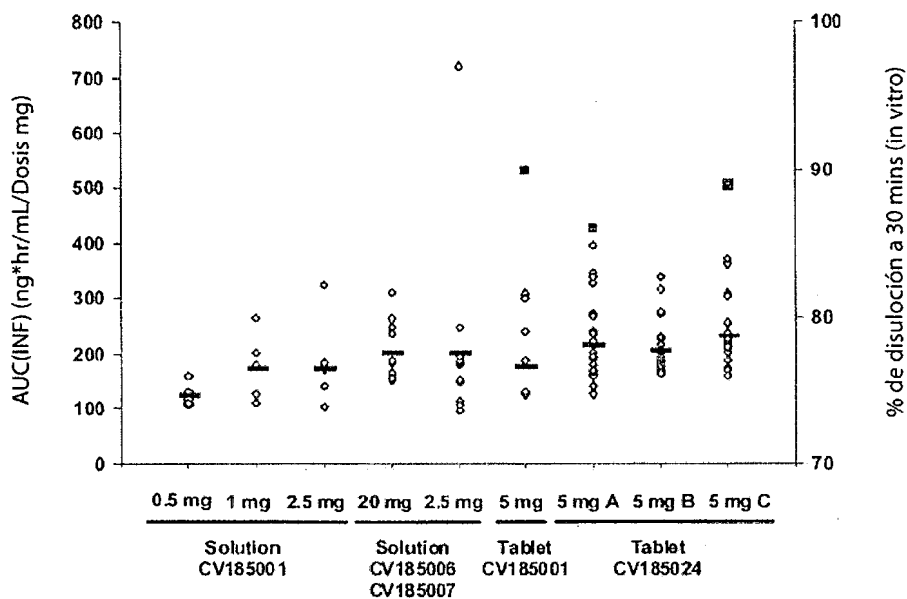
Calibrar los gránulos secos al pasarlos a través de un tamiz o molino;

- (4) Combinar los gránulos obtenidos en la etapa (3) y un desintegrante extragranular en un mezclador;
- (5) Desintegrar un lubricante extra granular utilizando una malla o molino y combinarlo con los gránulos de la etapa (4);
- (6) Comprimir la combinación de la etapa (5) formando tabletas;
- (7) Recubrir con películas las tabletas de la etapa (6).

18. Un proceso para elaboración de tabletas de apixaban de acuerdo con la reivindicación 17, en donde se utiliza un proceso de granulación en seco.

62
61

Figura 1: Gráficas de Dispersión de Valores AUC Normalizados por Dosis Individual (INF) para las soluciones (CV 185001, CV 185006, y CV 185007) y las tabletas (CV 185001 y CV 185024)



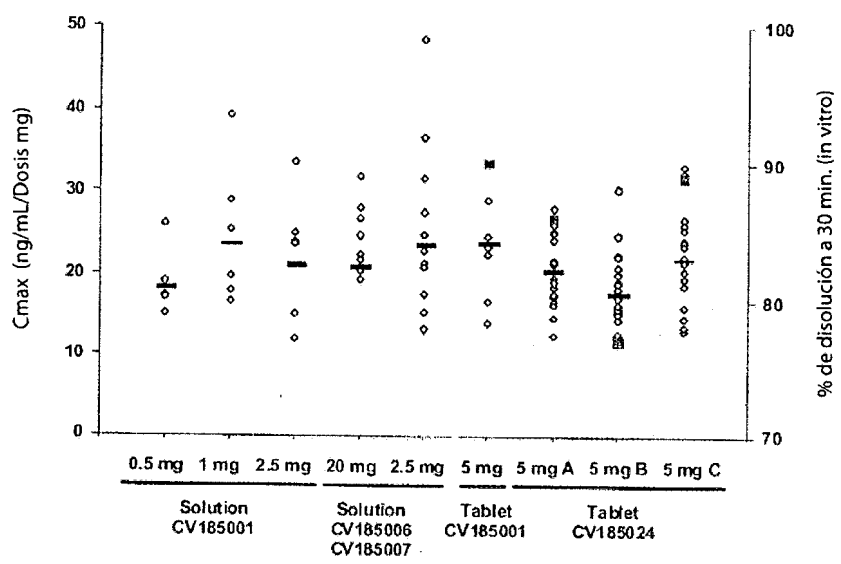
Fuente: Reportes de los Estudios Clínicos del CV 185001, CV 185006, CV 185007, y CV 185024.

La línea sólida representa la media geométrica del AUC (INF) y el cuadrado sólido representa el promedio % in vitro disuelto en 30 minutos (utilizando un método QC en la Tabla 1,2C. El eje X representa la dosis administrada.

Para el CV 185024, 5 mg de A = Apixaban Tableta fase 2 (86% de disolución) 2x2, 5 mg (formulación de referencia), 5 mg B = Tableta Fase 2 Apixaban (77% de disolución) 2x2, 5 mg, 5 mg C = Tableta Fase 3 Apixaban (89% de disolución) 2x2, 5 mg.

63
62

Figura 2: Gráfica de Dispersión de los valores Cmax normalizados de dosis individual para las soluciones (CV 185001, CV 185006, Y CV185007) y las Tabletas (CV 185001 y CV 185024)



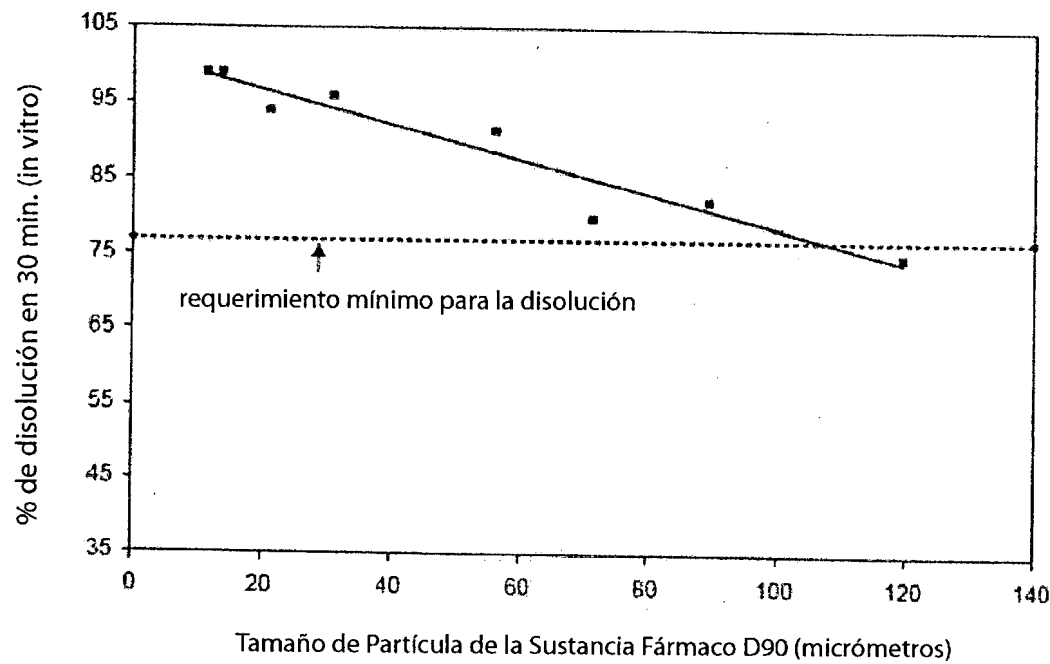
Fuente: Reportes del Estudio Clínico del CV 185001, CV 185006, CV 185007, y CV 185024

La línea sólida representa la media geométrica del Cmax y el cuadrado sólido representa el % promedio in vitro disuelto en 30 minutos (utilizando el método QC en la Tabla 1,2C. El eje de las X representa la dosis administrada.

Para el CV 185024, 5 mg A = Tableta Fase 2 Apixaban (86% de disolución) 2x2, 5 mg (formulación de referencia), 5 mg B = Tableta Fase 2 de Apixaban (77% de disolución) 2x2,5 mg, 5 mg C = tableta Fase 3 Apixaban (89% de disolución) 2x2, 5 mg.

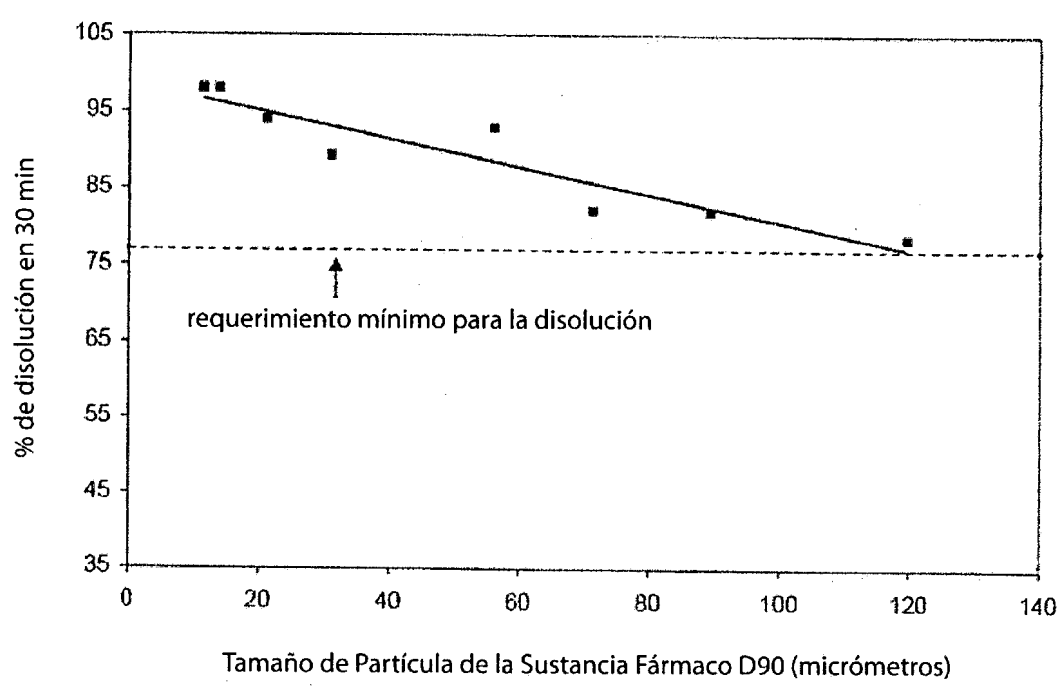
64
63

Figura 3: Tasas de Disolución de Tabletas de Apixaban de 2,5 mg utilizando la Sustancia Fármaco de Diferente Tamaño de Partícula.



65
104

Figura 4: Tasas de Disolución de Tabletas de Apixaban de 5 mg Utilizado la Sustancia Fármaco de Diferente



96
25

FORMULACIONES DE APIXABAN

RESUMEN

Las composiciones comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un D_{90} igual o menor a $89\ \mu\text{m}$, y un portador farmacéuticamente aceptable, son sustancialmente bioequivalentes y se pueden utilizar para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos trombo embólicos.



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A295716
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

68
67

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

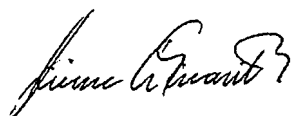
Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

[Aparece sello realzado]

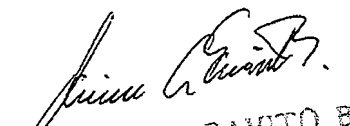
La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 82106



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
2da 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

89
68

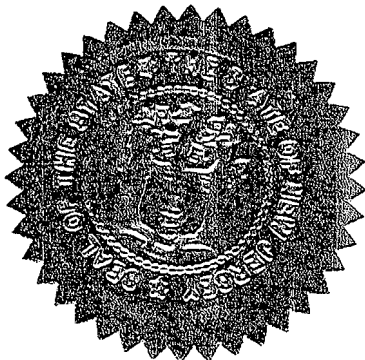
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A295716
9. SEAL/STAMP: 10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 82 8th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 834 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bskenet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power



Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Name of the person issuing the power
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power
of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

4. That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

having its home office in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

- Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary rolled to grant the certification)
- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
 - Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

Notary Public
Sally B. Hansen
SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que Anastasia P. Winslow

mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

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

Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

4. Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

con sede en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público



No. 12-152138- -00000-0000

Fecha: 2012-09-05 15:55:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMISIÓN

PATENTE DE INVENCION ☒MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☒ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒ Dibujos de ser estos pertinentes
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐