

✓

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-120205

54. TITULO FORMULACION DE TABLETA REVESTIDA Y METODO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K9/24 // A61K31/403

A61P3/10.

71. SOLICITANTE

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO

PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

28/11/2006

SS

1

AS: 102.554



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-120205-00000-0000
PCT: 2005-11-28 17:07:17 / LOP. 2000 NULCHREACIONES
TAB. 11 PATENTE
Evo: 3/0 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION
Folios: 01

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

28/12/06

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

Dirección: P.O. Box 4000, Route 208 and Province
Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados
Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Carrera 7 # 71 - 21 Torre B - Piso 4

Teléfono: 744-2200

Fax: 744-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 80 410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Divyakant DESAI, Bing V. LI

Dirección: 10 Greenfield Drive North, West Windsor, New Jersey 08550 (US); 13922
Bromfield Road, Germantown, Maryland 20874, Estados Unidos de América
(Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/018692 Fecha 28-05-2005

Publicación Internacional No. WO 2005/117841 A1 Fecha 15-12-2005

Título (54): FORMULACION DE TABLETA REVESTIDA Y MÉTODO

7 Clasificación Internacional (51)

A61K9/24 // A61K31/403 // A61P3/10

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de
Origen

US

(32) Fecha

28-05-2004

(31) Número de Solicitud

60/575,319

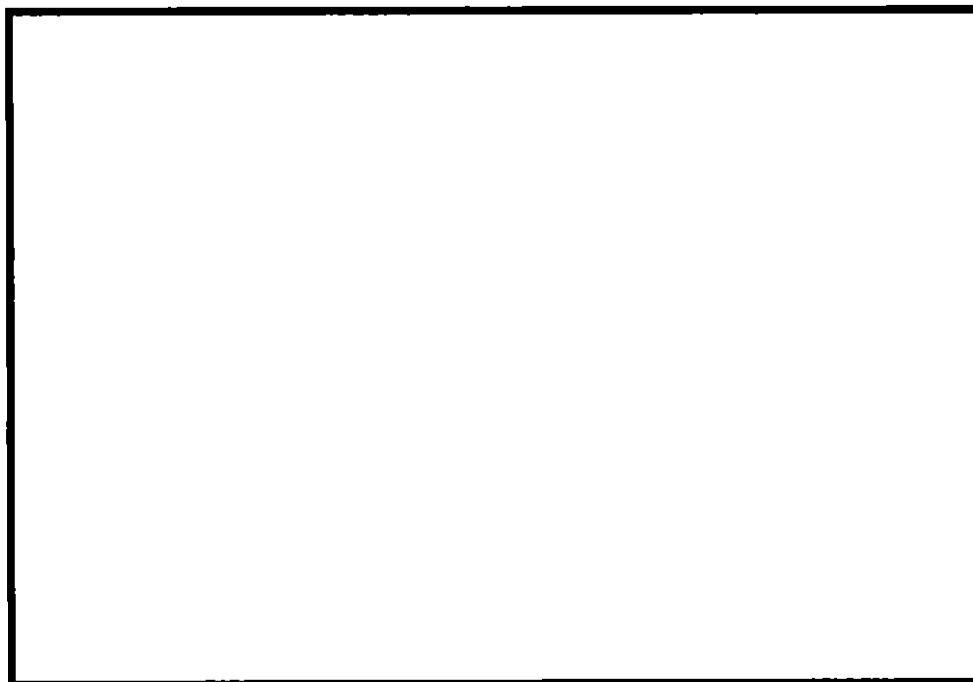
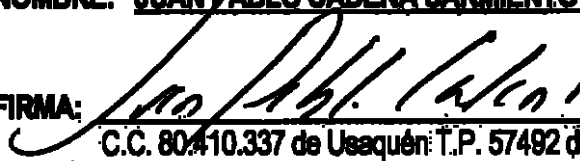
9 Comprobante de pago No. 08-86,607

Fecha 27-11-2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2020-F06 (01-11-15)

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:**12** Solicito la concesión de la patente,NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80410.337 de Usaquén: T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

As 102.004

B 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-120205-00000-0000
FOL: 2008-11-08 1/31/11 / Dep. 2008-11-08 1/31/11
FOL: 11 PATENTE
FOL: 3/8 PATENTE NACIONAL
FOL: 11 PATENTE NACIONAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 86,607
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55182324	03/11/2006	18,620,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

4

RESPONSABLE : _____

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 December 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/117841 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/24,
31/403

SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/018692

Declarations under Rule 4.17:

(22) International Filing Date: 26 May 2005 (26.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 28 May 2004 (28.05.2004) US
60/575,319

(71) Applicant (for all designated States except US): BRIS-
TOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route
206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey
08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): DEBAL, Divyankant
[US/US]; 10 Greenfield Drive North, West Windsor, New
Jersey 08550 (US). LI, Bing V. [US/US]; 13922 Bromfield
Road, Germantown, Maryland 20874 (US).

(74) Agent: RODNEY, Burton; Bristol-Myers Squibb Com-
pany, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GI,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,

as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(II)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(III)) for the following desig-
nations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

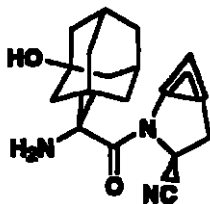
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

WO 2005/117841 A1

(54) Title: COATED TABLET FORMULATION AND METHOD



(I)

(57) Abstract: A coated tablet formulation is provided which includes a medicament
such as the DPP4-inhibitor, saxagliptin, formula (I), or its HCl salt, which is subject
to intra-molecular cyclization, which formulation includes a tablet core containing one
or more fillers, and other conventional excipients, which tablet core includes a coating
thereon which may include two or more layers, at least one layer of which is an inner seal
coat layer which is formed of one or more coating polymers, a second layer of which is
formed of medicament which is the DPP4-inhibitor and one or more coating polymers,
and an optional, but preferable third outer protective layer which is formed of one or
more coating polymers. A method for forming the coated tablet is also provided.

COATED TABLET FORMULATION AND METHOD

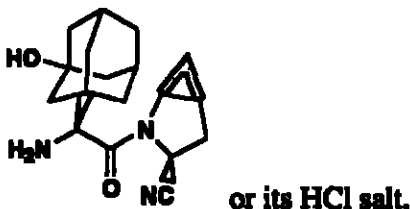
FIELD OF THE INVENTION

This application claims a benefit of priority from U.S. Provisional Application
5 No. 60/575,319, filed May 28, 2004, the entire disclosure of which is herein incorporated by reference.

The present invention relates to a coated tablet formulation which includes a tablet core coated with a medicament such as a DPP4-inhibitor, such as saxagliptin, and to a method for preparing such coated tablet formulation.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The compound of the structure

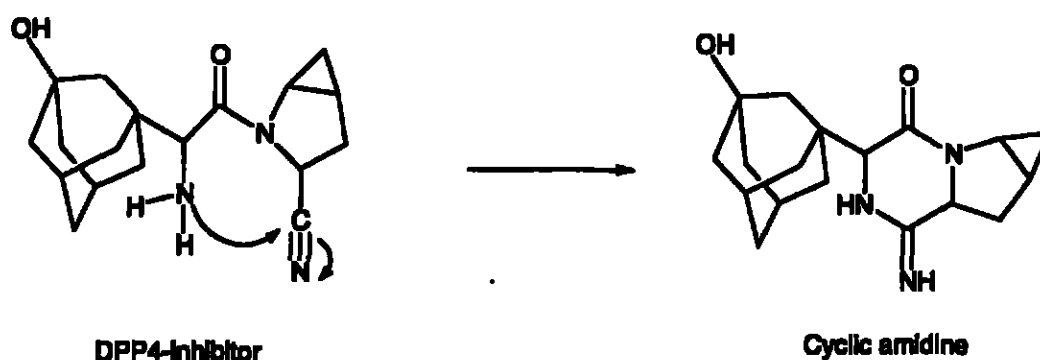


15

(hereinafter the above DPP4-inhibitor or saxagliptin) is an orally active reversible dipeptidyl peptidase -4 (DPP4) inhibitor, which is a therapeutic agent for treatment of Type-2 diabetes mellitus which is disclosed in U.S. Patent No. 6,395,767.

After a meal intake, insulinotropic hormone GLP-1 is released which in turn
20 induces insulin release from the pancreas. Some of the GLP-1 is inactivated by the DPP4 present in plasma and intestinal capillary endothelium. Therefore, if the DPP4 is inhibited, more GLP-1 will be available to activate insulin release from the pancreas. The advantage of this mechanism of insulin release is that insulin is secreted only in response to a meal. Therefore, problems of hypoglycemia associated
25 with other diabetes drugs will be less likely with a DPP4 inhibitor.

The above DPP4 inhibitor is a labile compound which is prone to an intra-molecular cyclization as shown below.



Formation of Cyclic Amidine (CA)

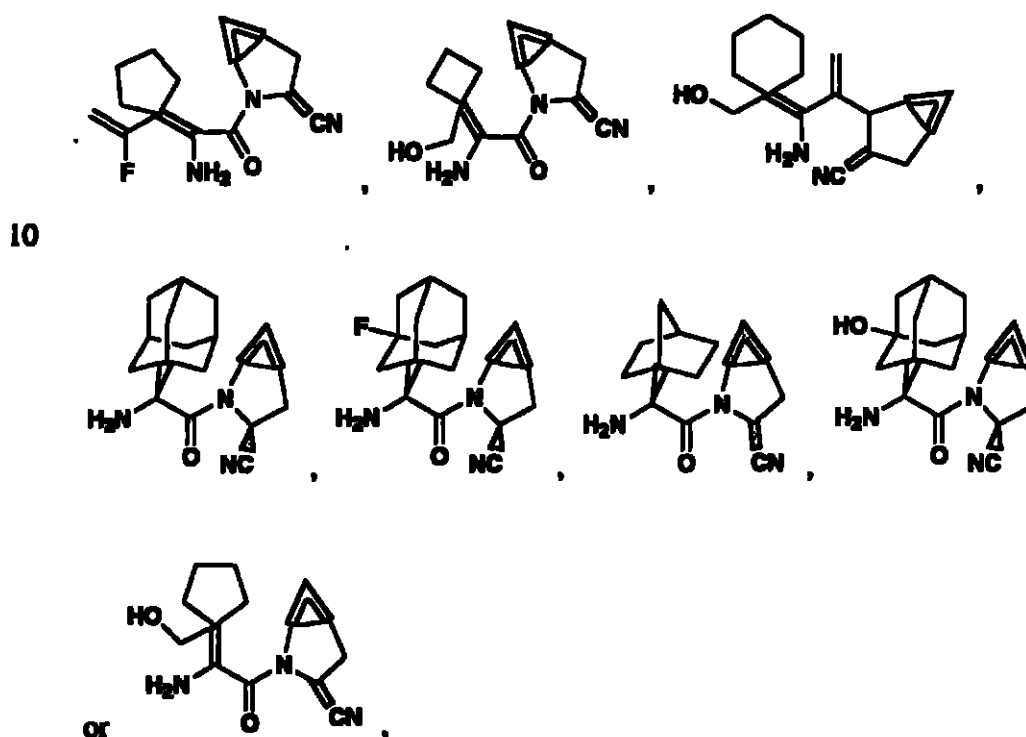
The resultant degradant, cyclic amidine (mainly *cis*-cyclic amidine (CA)), is not therapeutically active and therefore, its formation is not desirable. This cyclization reaction can occur both in solid state and solution state. The rate of intramolecular cyclization is accelerated when formulations are subject to commonly used processing activities such as wet granulation, roller compaction, or tableting. In addition, most commonly used excipients, when mixed with this compound, can accelerate the rate of cyclization. Moreover, the level of *cis*-cyclic amidine increases when the drug to excipient ratio increases posing more challenges for low strength dosage forms. Given these properties of the molecule, manufacture of a conventional tablet dosage form for the DPP4-inhibitor, which is a preferred dosage form, is not a viable option.

Currently, capsule formulations containing a dry mix of the DPP4-inhibitor and commonly used excipients are manufactured at a small scale and used for clinical studies. The scale up of capsule formulations containing the DPP4-inhibitor will also be problematic since it will involve milling to control the particle size of the DPP4-inhibitor so that capsules of lower strengths are manufactured without content uniformity problems.

Additionally, most of the therapeutic agents as a single entity or as a combination product for diabetes treatments are available in a tablet dosage form. Since a tablet dosage form using traditional manufacturing process is not feasible for the DPP4-inhibitor, its manufacturing with other therapeutic agents, as a combination tablet will be even more problematic.

Thus, it is seen that there is clearly a need for stable pharmaceutical formulations containing medicaments which are subject to intra-molecular cyclization which results in formation of degradants such as cyclic amidines which are not therapeutically active.

- 5 U.S. Patent No. 6,395,767 to Robl et al. (hereinafter Robl et al.) discloses cyclopropyl-fused pyrrolidine-based dipeptidyl peptidase IV inhibitors (DPP4 inhibitors) which include compounds having the structure



- 15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the pharmaceutically acceptable salt can be the hydrochloride salt or the trifluoroacetic acid salt.

Robl et al. discloses that the DPP4 inhibitors including those set out above may be formulated as tablets, capsules, granules or powders.

20 BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

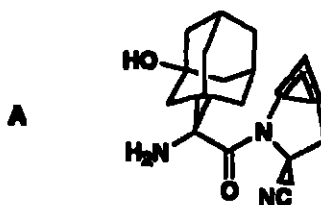
In accordance with the present invention a coated tablet is provided which may include a medicament which is subject to intra-molecular cyclization, but is

surprisingly stable under normal storage conditions, that is at 30°C and 60% relative humidity.

The coated tablet of the invention includes a tablet core (also referred to as a "core", "tablet core", "placebo", "placebo core tablet", "tablet core composition" or "core composition") and

- a) a coating layer coated on the core, which coating layer is an inner seal coat formed of at least one coating polymer;
- b) a second coating layer, disposed over the inner seal coat, formed of a medicament and at least one coating polymer which preferably is the same coating polymer in the inner seal coat; and optionally
- c) an outer protective coating layer, disposed over the second coating layer, formed of at least one coating polymer, which preferably is the same coating polymer in the second coating layer and inner seal coat, but need not necessarily include the same amounts of such polymer.

The medicament will preferably be the DPP4-inhibitor of the structure



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as the HCl salt, also referred to as Compound A.

In a preferred embodiment, the coated tablet of the invention will include a tablet core which is formed of one or more bulking agents or fillers, optionally one or more binders, optionally one or more disintegrants, and optionally one or more tableting lubricants,

- a) an inner seal coating layer which includes at least one coating polymer which preferably is a polyvinyl alcohol (PVA) based polymer;
- b) a second coating layer disposed over the seal coating layer a) which includes at least one medicament and at least one coating polymer which is preferably

a PVA based polymer, and preferably the same as the coating polymer of the inner seal coating layer.

The above coating layers are applied to the tablet core preferably by spray coating on to the tablet core.

- 5 In a more preferred embodiment of the invention, an outer protective or third coating layer will be coated over the second coating layer (containing the medicament) and will function as a protective layer. The third or protective coating layer may preferably include similar components as in the second coating layer except that it will not include a medicament, but may optionally include one or more
- 10 colorants, and may not necessarily include the same amounts of such components. Optionally, a fourth layer (which includes similar components as in the third layer) containing colorants and a coating polymer can also be applied to differentiate tablets of various strengths. The first, second, third and fourth coating layers may be formed of the same or different coating polymers.

- 15 It has been found that the coated tablets of the invention exhibit superior chemical stability as compared to traditional tablets manufactured using conventional dry granulation or wet granulation techniques.

- The coating approach will also facilitate preparation of a combination formulation of a problematic medicament with another drug by using the other drug
- 20 tablet as a starting tablet (instead of the tablet core or placebo mentioned above) and applying the inner seal coating and the second coating containing the problematic medicament and coating polymer, and optionally but preferably, the outer protective coating over the other drug tablet.

- The coated tablets of the invention may be prepared preferably using
- 25 perforated pan coaters. Fluid bed coating and spray coating may be used as well.

In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for preparing the coated tablet of the invention, which method includes the steps of

- a) providing a tablet core;
- b) coating the tablet with an inner seal coating layer formulation which
- 30 includes at least one coating polymer;
- c) drying the coated tablet to form an inner seal coating thereon;

X 10

d) coating the so-coated tablet with a second coating layer formulation which includes medicament and at least one coating polymer;

e) drying the so-coated tablet to form a second coating layer (containing medicament) thereon;

5 f) optionally, but preferably, coating the so-coated tablet with a third outer protective coating layer formulation which includes at least one coating polymer; and

g) optionally, coating the so-coated tablet with a fourth outer protective coating layer which includes at least one coating polymer and colorant, and

10 h) drying the so-coated tablet to form the coated tablet of the invention.

In a preferred embodiment of the method of the invention the inner seal coating layer formulation, the second coating layer formulation and the outer protective coating layer(s) formulation(s) each will be applied as a suspension of the coating polymer in a coating solvent.

15 The third and fourth outer protective coating layers need not include a medicament (although it may, if desired), and may be formed of the other components of the first coating layer and/or second coating layer. The second coating layer may be formed of the components of the first coating layer and/or third/ and or fourth coating layer, but not necessarily the same amounts of such components.

20 In preparing the coated tablet of the invention, coating suspensions which include coating polymer in water are prepared. Other coating solvents which may be employed include ethanol, methanol, and isopropyl alcohol, with water being preferred. Tablets which are placebos (contain no medicament) and form tablet cores are coated with the inner seal coating suspension and are dried. The second coating
25 layer suspension containing medicament and coating polymer is applied over the so-coated tablets which are then dried.

Where the coated tablet of the invention is to include an outer protective layer, a coating suspension is prepared as in the case of the inner seal coating suspension but without medicament. The coating suspension will then be coated onto the previously
30 coated tablets as described for the inner seal coating and second coating to form a protective coating layer thereon.

The coated tablets of the invention are useful in the treatment of mammals such as humans, dogs and cats for Type II diabetes.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The tablet core or placebo employed in the coated tablet of the invention will include conventional pharmaceutical excipients to enable formation of a pharmaceutically acceptable solid tablet core. The tablet core may be in the form of a tablet, bead, beadlet, or pill, all of the above being collectively referred to as a tablet core.

The coated tablet of the invention will contain medicament, such as the above DPP4-inhibitor, saxagliptin, in an amount within the range from about 0.1 to about 70% by weight and preferably from about 1 to about 50% by weight of the tablet core.

The tablet core employed in the coated tablet of the invention will preferably contain

- a) at least one bulking agent or filler;
- b) optionally at least one binder;
- c) optionally at least one disintegrant; and
- d) preferably but optionally at least one lubricant.

wherein

- a) the bulking agent or filler is present in an amount within the range from about 1 to about 95% by weight, preferably from about 10 to about 85% by weight;
 - b) the binder is present in an amount within the range from about 0 to about 20% by weight, preferably from about 1 to about 10% by weight;
 - c) the disintegrant is present in an amount within the range from about 0 to about 20% by weight, and preferably from about 0.25 to about 10% by weight; and
 - d) the lubricant is present in an amount within the range from about 0 to about 5% by weight, preferably from about 0.2 to about 2% by weight,
- all of the above % by weight being based on the weight of the tablet core.

It is preferred that the bulking agents are microcrystalline cellulose and lactose monohydrate;

the disintegrant is croscarmellose sodium; and

the lubricant is magnesium stearate.

12

The tablet cores present in the coated tablets of this invention can be prepared by a variety of processes and order of addition of excipients. The utility of these formulations is not limited to a specific dosage form or manufacturing process. Tablet cores may be manufactured by wet granulation, dry granulation, direct blending
5 or any other pharmaceutically acceptable process.

In accordance with the present invention, a preferred method is provided for preparing the tablet cores employed in the coated tablets of the invention which includes the steps of blending the one or more excipients such as bulking agent, optionally binder and optionally disintegrant. A lubricant will be preferably added to
10 the blend to facilitate tablet formation.

The bulking agents or fillers will be present in the tablet core compositions of the invention in an amount within the range from about 1 to about 95% by weight and preferably from about 10 to about 85% by weight of the core composition. Examples of bulking agents or fillers suitable for use herein include, but are not limited to,
15 cellulose derivatives such as microcrystalline cellulose or wood cellulose, lactose, sucrose, starch, pregelatinized starch, dextrose, mannitol, fructose, xylitol, sorbitol, corn starch, modified corn starch, inorganic salts such as calcium carbonate, calcium phosphate, dicalcium phosphate, calcium sulfate, dextrin/dextrates, maltodextrin, compressible sugars, and other known bulking agents or fillers, and/or mixtures of
20 two or more thereof, preferably microcrystalline cellulose.

The binder will be optionally present in the pharmaceutical compositions of the invention in an amount within the range from about 0 to about 20% weight, preferably from about 1 to about 10% by weight of the core composition. Examples of binders suitable for use herein include, but are not limited to, hydroxypropyl
25 cellulose, corn starch, pregelatinized starch, modified corn starch, polyvinyl pyrrolidone (PVP) (molecular weight ranging from about 5,000 to about 1,000,000, preferably about 40,000), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), lactose, gum acacia, ethyl cellulose, cellulose acetate, as well as a wax binder such as carnauba wax, paraffin, spermaceti, polyethylenes or microcrystalline wax, as well as other
30 conventional binding agent and/or mixtures by two or more thereof, preferably hydroxypropyl cellulose.

✓ 13

The disintegrant will be optionally present in the pharmaceutical composition of the invention in an amount within the range from about 0 to about 20% by weight, preferably from about 0.25 to about 10% by weight of the core composition.

Examples of disintegrants suitable for use herein include, but are not limited to, croscarmellose sodium, crospovidone, starch, potato starch, pregelatinized starch, corn starch, sodium starch glycolate, microcrystalline cellulose, low substituted hydroxypropyl cellulose or other known disintegrant, preferably croscarmellose sodium.

The lubricant will be optimally present in the pharmaceutical composition of the invention in an amount within the range from about 0.1 to about 5% by weight, preferably from about 0.2 to about 2% by weight of the core composition. Examples of tableting lubricants suitable for use herein include, but are not limited to, magnesium stearate, zinc stearate, calcium stearate, talc, carnauba wax, stearic acid, palmitic acid, sodium stearyl fumarate or hydrogenated vegetable oils and fats, or other known tableting lubricants, and/or mixtures of two or more thereof, preferably magnesium stearate.

The inner seal coating layer formulation (also referred to as the first coating layer) will include up to 95% of polymer based on the weight of the inner seal coating layer, and may be prepared as described hereinbefore. The formulation will contain at least one coating layer polymer and a coating solvent as described above, which preferably is water, which is used for processing and removed by drying. The coating layer polymer may be hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl alcohol (PVA), ethyl cellulose, methacrylic polymers or hydroxypropyl cellulose, preferably PVA. The coating layer may also optionally include a plasticizer such as triacetin, diethyl phthalate, tributyl sebacate or polyethylene glycol (PEG), preferably PEG; and an anti-adherent or glidant such as talc, fumed silica or magnesium stearate, opacifying agent such as titanium dioxide. The coating layer may also include iron oxide based colorants. The coating material is commercially available under the trade name Opadry® HP or Opadry® II white.

The second coating layer formulation will preferably be similar in composition to the first coating layer formulation although it will include medicament, preferably the DPP4-inhibitor in an amount within the range from about 0.5 to about 70%,

preferably from about 30 to about 50% by weight, based on the weight of the second coating layer.

The third outer protective coating layer will preferably be similar in composition to the first coating layer.

- 5 The fourth coating layer where present will preferably be similar in composition to the third outer protective coating layer and will include colorant as desired, such as within the range from about 0.5 to about 5.0% by weight, based on the weight of the fourth coating layer.

- 10 The inner seal coating layer will preferably be formed of coating layer polymer in an amount within the range from about 10 to about 95%, preferably from about 20 to about 90% by weight of the inner seal coating layer, optionally plasticizer in an amount within the range from about 10 to about 30%, preferably from about 15 to about 20% by weight of the coating layer, and anti-adherent or glidant in an amount within the range for about 15 to about 30%, preferably from about 10 to about 15% by weight of the inner seal coating layer.

- 15 The second coating layer will be preferably formed of coating layer polymer in an amount within the range from about 30 to about 99.5%, preferably from about 40 to about 60% by weight of the second coating layer and medicament in an amount within the range from about 0.25% to about 70%, preferably from about 20 to about 50% by weight of the second coating layer.

The coating layer polymer in the second coating layer will be at least about 5 mg with a 200 mg tablet core, and the medicament will be at least about 0.5 mg.

The third outer protective coating layer will preferably be of similar composition to the first coating layer.

- 25 The inner seal coating layer will be present in an amount within the range from about 1 to about 5%, preferably from about 1 to about 3% by weight of the finished coated tablet; the second coating layer (containing medicament) will be present in an amount within the range from about 0.25 to about 70%, preferably from about 1 to about 50% by weight of the finished coated tablet, depending on potency; and the third outer protective coating layer and fourth layer where present will each be present in an amount within the range from about 1 to about 10%, preferably from about 1 to about 5% by weight of the finished coated tablet.

Preferred coated tablet formulations in accordance with the invention are set out below.

Material Tablet Placebo	Possible Range %/mg by weight of 200 mg placebo core tablet	Preferred Range %/mg by weight of 200 mg placebo core tablet
Bulking Agent	2 to 95%/4 to 190 mg	10 to 85%/20 to 170 mg
Lactose	0 to 95%/0 to 190 mg	20 to 75%/40 to 150 mg
Microcrystalline cellulose	0 to 95%/0 to 190 mg	20 to 75%/40 to 150 mg
Disintegrant	0 to 20%/0 to 40 mg	0.25 to 10%/0.5 to 20 mg
Croscarmellose sodium	0 to 20%/0 to 40 mg	2 to 10%/4 to 20 mg
Lubricant	0.1 to 5%/0.2 to 10 mg	0.2 to 2%/0.4 to 4 mg
Magnesium Stearate	0.1 to 5%/0.2 to 10 mg	0.2 to 2%/0.4 to 4 mg

First Inner Seal Coating Layer	%/mg by weight of 200 mg placebo core tablet	%/mg by weight of 200 mg placebo core tablet
Coating polymer, and optional plasticizer and glidants	0.5 to 50%/1 to 100 mg	1 to 3%/2 to 6 mg

5

Second Coating Layer	%/mg by weight of 200 mg placebo core tablet	%/mg by weight of 200 mg placebo core tablet
DPP4-inhibitor (free base or HCl salt)	0.1 to 70%/0.2 to 140 mg	1 to 50%/2 to 100 mg
Coating polymer, and optional plasticizer and glidants	1 to 70%/2 to 140 mg	1 to 50%/2 to 100 mg

Third Outer Protective Coating Layer	%/mg by weight of 200 mg placebo core tablet	%/mg by weight of 200 mg placebo core tablet
Coating polymer, and optional plasticizer, glidants and color	0.5 to 50%/1 to 100 mg	1 to 5%/2 to 10 mg

The following working Example represents a preferred embodiment of the invention.

10

EXAMPLE

A 500 g batch of 2.5 mg DPP4 coated tablets having the following composition were prepared as described below

Tablet Core	Weight (mg) % by weight of a 200 mg placebo core tablet
Lactose Monohydrate NF	99 mg (49.5%)
Microcrystalline Cellulose NF	90 mg (45%)
Croscarmellose Sodium NF	10 mg (5%)
Magnesium Stearate NF	1 mg (0.5%)
Total	200 mg (100.0%)
Inner Seal Coating Layer	4 mg (2%)
Opadry® HP which contains the following ingredients	
Polyvinyl Alcohol 40%	
PEG 20%	
Talc 15%	
Titanium dioxide 25%	
Middle Layer	
DPP4-inhibitor, Saxagliptin	2.5 mg (1.25%)
Opadry® HP	20 mg (10%)
Outer Protective Layer	
Opadry® HP	4 mg (2%)

5

The 500 g of tablet cores were prepared as follows.

Lactose monohydrate, croscarmellose sodium, and microcrystalline cellulose were blended in a planetary mixer. The blend was then lubricated by blending with pre-screened magnesium stearate using a Turbula mixer. The lubricated blend was compressed using a single station press or using a rotary press into 200 mg placebo tablets.

10

Inner Seal Coating Layer

The inner seal coating suspension was prepared as follows.

15

0.1 N HCl (about 226.7 g) in a metal container was continuously stirred with a lightening mixer. 40 g Opadry® HP powder was quickly added into the vortex. After

the powder addition was completed, mixing was continued at a low speed until a uniform mixture was visually evident. pH of the resulting suspension was measured and pH was adjusted to 2 using concentrated HCl or NaOH.

A Glatt coater was set up according to the following parameters

5

Glatt Coater Parameter

Pump rate	3.5-5 ml/min
Pan speed	20 rpm
Air pressure	1.5 bar
Inlet air temperature	50°C
Exhaust air temperature	about 38°C
Air flow	80 m ³ /hour
Gun to bed distance	6.5 inch
Nozzle size	0.8 mm

The tablet cores were preheated in a coating pan for about 10 to 15 minutes. 30 heated tablets were weighed. Drying of the tablets was continued until the moisture was driven out of the tablet and tablet weight became constant. The final weight of 30 tablets was designed as A.

The 30 tablets were coated with the inner seal coating suspension as prepared above employing the Glatt coater.

The 30 tablets were weighed every 10 minutes (and the weight recorded) until the tablet weight reached the targeted weight (Equation 1). The coated tablets were dried by heating until the tablet weight became constant. The final weight of the so-coated tablets was designated as B.

Equation 1:

$$\text{Targeted weight} = A \times 1.02 = B$$

Middle (Drug) Coating Layer

The middle drug-containing coating layer suspension was prepared as follows.

12.5 g of the DPP4-inhibitor (free base) was added to 1000 ml of 0.1 N HCl in a metal container. The pH was measured and adjusted to 2. The HCl was continuously stirred and 100 g Opadry® HP was quickly added into the vortex. The

19 18

mixture was then stirred at low speed until a uniform mixture was visually evident. The pH of the suspension was maintained at 2 using either concentrated HCl or 1N HCl as necessary.

The seal coated tablet cores prepared above were coated with the coating suspension containing the DPP4-inhibitor prepared above employing the Glatt coater. The 30 seal coated tablets were weighed, initially every 30 minutes, then every 15 minutes and the weight recorded until the targeted weight was reached (Equation 2). The so-coated tablets were dried by heating until the tablet weight became constant. The final weight of 30 tablets was designated as C.

10

Equation 2:

Targeted weight =

$$B + 30 \times (2.925 \text{ (equivalent to 2.5 mg free base)} + 20 \text{ mg}) = B + 687.75 \text{ mg} = C$$

15

The amount of drug coated onto the tablets was determined using HPLC, fiber optic probe, or NIR or other suitable means. Coating was stopped when the targeted amount of drug was deposited.

Outer Protective Coating Layer

20

The so-coated tablets were then coated with a suspension of Opadry® HP as used in forming the inner seal coating. The 30 tablets were weighed every 10 minutes and the weight recorded until tablet weight reached the targeted weight (Equation 3). The tablets were dried by heating until the tablet weight became constant.

The final weight of 30 tablets was designated as D.

25

Equation 3:

$$\text{Targeted weight} = C + 30 \times 4 \text{ mg} = C + 120 \text{ mg} = D$$

The so-coated tablets were transferred to a suitable container.

30

The tablets of the invention so-prepared had superior stability to conventional tablet formulations (wherein the drug was in the core) and capsule formulations.

19

The above 2.5 mg potency coated tablets of the invention were stored at various storage conditions up to and including 41 weeks and stability data related to presence of the degradant cyclic amidine (mainly cis-cyclic amidine (Cis-CA)) were collected. As shown in Table 1 set out below, no cis-CA was detected at 25°C/60% RH storage condition. The cis-CA levels were 0.22% and 0.32% at 30°C/60% RH and 40°C/75% RH storage conditions, respectively. These levels are significantly lower than those observed in the 5 mg and 20 mg potency capsule formulations shown in Table 2.

TABLE 1

Twenty-six weeks stability data on 2.5 mg potency tablets coated with Opadry® HP free base as starting material, and three coating layers.
For stability evaluation, tablets were packaged in HDPE bottles

Storage Condition	2 wks for all closed conditions			4 wks for all closed conditions 1 wk for two open conditions			8 wks for all closed conditions 5 wks for two open conditions			12 wks for all closed conditions			26 wks for all closed conditions			41 wks for all closed conditions		
	Amide %	Cis-CA %	Trans-CA %	Amide %	Cis-CA %	Trans-CA %	Amide %	Cis-CA %	Trans-CA %	Amide %	Cis-CA %	Trans-CA %	Amide %	Cis-CA %	Trans-CA %	Amide %	Cis-CA %	Trans-CA %
5°C-closed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25°C/60% RH-closed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0	0
30°C/60% RH-closed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22	0	0.03	0.17	0
40°C/75%RH-closed	0	0	0	0	0.05	0	0	0.09	0	0	0.20	0.05	0	0.32	0	0.03	0.90	0
50°C-closed	0	0.17	0	0	0.33	0.15	0	0.52	0.12	0	0.75	0.15	0	1.00	0	0	1.62	0
30°C/60% RH-open	NA	NA	NA	0	0	0	0	0.20	0.05	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
40°C/75% RH-open	NA	NA	NA	0	0.68	0.15	0	3.22	0.42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA denotes 'data not available

22

TABLE 2

Stability data for capsule formulations (benzoate salt of DPP4 4.8%, Anhydrous lactose 50.2%, lactose hydrous 40%, croscarmellose sodium 2%, and sodium stearyl fumarate 3%, fill weights for 5 mg and 20 mg capsules are 150 mg and 350 mg, respectively.)

Conditions	5 mg capsule				20 mg capsule			
	2 wks	4 wks	13 wks	26 wks	2 wks	4 wks	13 wks	26 wks
	Cis-CA%	Cis-CA%	Cis-CA%	Cis-CA%	Cis-CA%	Cis-CA%	Cis-CA%	Cis-CA%
25°C/60%RH-closed	0.11	0.13	0.20	0.31	0.08	0.05	0.14	0.26
40°C/75%RH-closed	0.23	0.35	0.61	0.95	0.22	0.26	0.46	0.62
50°C-closed	NA	0.73	1.72	NA	NA	0.43	1.19	NA

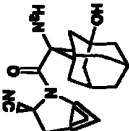
23/22

WHAT IS CLAIMED IS

- 1 A coated tablet comprising a tablet core and
 - a) an inner seal coating layer coated on the tablet core
 - 5 b) a second coating layer comprising a medicament coated on the inner seal coating of the tablet core and
 - c) optionally an outer protective coating layer coated on the second coating layer of the tablet core

- 10 2 The coated tablet as defined in Claim 1 wherein the medicament is labile and may undergo degradation

- 3 The coated tablet as defined in Claim 1 wherein the medicament is saxagliptin (DPP4 inhibitor)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof

- 20 4 The coated tablet as defined in Claim 1 wherein said inner seal coating layer comprises a coating polymer formulation comprising a PVA based polymer said second coating layer comprises a medicament which is saxagliptin and a coating polymer formulation comprising a PVA based polymer and said other protective coating layer comprises a coating layer formulation comprising a PVA based polymer

- 25 5 The coated tablet as defined in Claim 1 wherein said second coating layer is comprised of from about 0.1 to about 70% by weight medicament and from about 30 to about 99.5% by weight coating polymer based on the weight of the second coating layer

24 23

6. The coated tablet as defined in Claim 4 wherein the coating polymer formulation in the second coating layer is at least about 2 mg with a 200 mg tablet core, and the medicament is at least about 0.2 mg.

5

7. The coated tablet as defined in Claim 1 further including a third outer protective coating layer disposed on said second coating layer.

8. The coated tablet as defined in Claim 7 wherein said second coating layer comprises a PVA based polymer.

10

9. The coated tablet as defined in Claim 7 wherein each of the inner seal coating layer and the outer protective layer comprises a PVA based polymer.

15

10. The coated tablet as defined in Claim 9 wherein the PVA based polymer in the second coating layer is substantially the same as the PVA based polymer in the other coating layers.

11. The coated tablet as defined in Claim 8 wherein the PVA based polymer is comprised of polyvinyl alcohol.

20

12. The coated tablet as defined in Claim 1 where in second coating layer the medicament is present in an amount within the range from about 0.2 to about 140 mg and the coating polymer is present in an amount within the range from about 2 to about 140 mg, and in each of the inner seal coating layer and optionally outer protective coating layer, the coating polymer is being present in an amount within the range from about 1 to about 100 mg.

25

13. The coated tablet as defined in Claim 1 wherein the tablet core is comprised of one or more fillers, optionally one or more binders, optionally one or more disintegrants and optionally one or more tableting lubricants.

30

14. The coated tablet as defined in Claim 13 wherein the tablet core is comprised of microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, and magnesium stearate.

5 15. The coated tablet as defined in Claim 1 having the following composition:

Material Tablet Placebo	Range % by weight for 200 mg placebo tablet
Lactose	20 to 75%/40 to 150 mg
Microcrystalline cellulose	20 to 75%/40 to 150 mg
Croscarmellose sodium	2 to 10%/4 to 20 mg
Magnesium Stearate	0.2 to 2%/0.4 to 4 mg

First Inner Seal Coating Layer	% by weight of 200 mg placebo core tablet
Coating polymer, and optional plasticizer and glidants	1 to 3%/2 to 6 mg

Second Coating Layer	% by weight of 200 mg placebo core tablet
DPP4-inhibitor (free base or HCl salt)	0.25 to 70%/0.5 to 140 mg
Coating polymer, and optional plasticizer and glidants	1 to 50%/2 to 100 mg

10

Third Outer Protective Coating Layer	% by weight of 200 mg placebo core tablet
Coating polymer, and optional plasticizer, glidants and color	1 to 5%/2 to 10 mg

15

16. The coated tablet as defined in Claim 1 where for a 5 mg potency the second coating layer is comprised of 5 mg medicament and 5 mg polymer based coating and for a 2.5 mg potency the coating layer is comprised of 2.5 mg medicament and 20 mg polymer based coating.

17. A method for preparing a coated tablet comprising:
a) providing a tablet core;

25

- b) coating the tablet with an inner seal coating layer formulation which includes at least one coating polymer;
- c) drying the coated tablet to form an inner seal coating thereon;
- d) coating the so-coated tablet with a second coating layer formulation
- 5 which includes medicament and at least one coating polymer;
- e) drying the so-coated tablet to form a second coating layer (containing medicament) thereon; and
- f) optionally coating the so-coated tablet with a third outer protective coating layer formulation which includes at least one coating polymer; and
- 10 g) drying the so-coated tablet to form the coated tablet of the invention.

18. The method as defined in Claim 17 wherein the coating layers are applied as a suspension of the coating polymer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/018692

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/24 A61K31/403

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/059330 A (RANBAXY LABORATORIES LIMITED; BAHL, DEEPAK; KOCHHAR, RAVI; SHARMA, PUN) 24 July 2003 (2003-07-24) page 2, line 2 - line 8 page 4, line 1 - line 8 tables I, III, IV	1, 2, 4-14, 17, 18
Y		3, 15
Y	WO 01/52825 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; BALKAL) 26 July 2001 (2001-07-26) page 30, paragraph 4 claim 1	3, 15
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2005

Date of mailing of the international search report

04/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5518 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Hedegaard, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/018692

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/019411 A1 (ROBL JEFFREY A ET AL) 14 February 2002 (2002-02-14) cited in the application the whole document	3, 15
A	US 2004/022855 A1 (YOON DONG-JIN ET AL) 5 February 2004 (2004-02-05) the whole document	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/018692

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03059330	A	24-07-2003	AU 2003201071 A1 BR 0306928 A EP 1467717 A1	30-07-2003 09-11-2004 20-10-2004
WO 0152825	A	26-07-2001	AU 3732101 A BR 0107715 A CA 2397554 A1 CN 1400908 A EP 1248604 A2 JP 2003520226 T	31-07-2001 19-11-2002 26-07-2001 05-03-2003 16-10-2002 02-07-2003
US 2002019411	A1	14-02-2002	NONE	
US 2004022855	A1	05-02-2004	NONE	

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual

Oficina Internacional



(código de barras)

(43) Fecha de Publicación Internacional:

15 Diciembre 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación
Internacional:

WO 2005/117841 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 9/24,
31/403

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2005/018692

(22) Fecha de Presentación Internacional:

26 Mayo 2005 (26.05.2005)

(25) Lengua de Presentación:

Inglés

(26) Lengua de Publicación:

Inglés

(30) Fecha de Prioridad:

60/575,319

28 Mayo 2004 (28.05.2004)

US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto
US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206
and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-
4000 (US).

(72) Inventores: e

(73) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): DESAR,
Divyakant [US/US]; 10 Greenfield Drive North, West
Windsor, New Jersey 08550 (US). LI, Ming V. [US/US];
13922 Bromfield Road, Germantown, Maryland 20874 (US).(74) Agentes: RODNEY, Burton; Bristol-Myers Squibb Company,
P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra
manera para cada tipo de protección nacional
disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BE, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CX, DE, DK, DM, DE,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HN, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LA, LB, LS, LT,
LU, LV, NA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra
manera para cada tipo de protección regional
disponible): Patente ARIPO(BW, GN, KE, LS, MW, NE,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euraasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

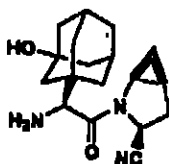
Declaraciones bajo la Regla 4.17:

— en cuanto a la autorización del solicitante para
solicitar y ser concedida la patente (regla 4.17(ii))
para las siguientes designacionesAE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BE, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CX, DE,
DK, DM, DE, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GR, GM, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LA, LB, LS, LT, LU, LV,
NA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW,
Patente ARIPO(BW, GN, KE, LS, MW, NE,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente
Euraasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TO)— en cuanto a la autorización del solicitante
para reivindicar la prioridad de la
solicitud previa (Regla 4.17(iii)) para
todas las designaciones AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BE, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CX, DE, DK, DM, DE, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HN, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC,
LA, LB, LS, LT, LU, LV, NA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, NE, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO(BW,
GN, KE, LS, MW, NE, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Patente Euraasiática (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente
Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO)

Publicada:

— con el reporte de búsqueda internacional.
— antes de la expiración de la fecha límite para
enmendar las reivindicaciones y ser
repúblicas en el evento de recepción de
enmiendasPara códigos de dos letras y otras
abreviaciones, referirse a la "Notas Guías en
Códigos y Abreviaciones" que aparece al inicio
de cada publicación regular de la Gaceta PCT

(54) Título: FORMULACION DE TABLETA REVESTIDA Y METODO

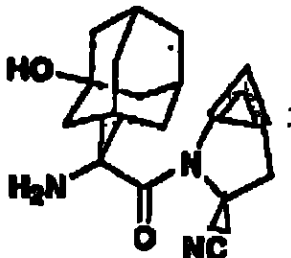
(57) Resumen: La presente invención se refiere a una
formulación de tableta revestida la cual incluye un
medicamento tal como el inhibidor DPP4,
saxagliptina, fórmula (I) o su sal de HCl, la cualse somete a ciclización intramolecular, dicha
formulación incluye un núcleo de tableta que
contiene uno o más llenadores, y otros excipientes
convencionales, dicho núcleo de tableta incluye un
revestimiento de esta, el cual puede incluir dos o
más capas, al menos una capa la cual es una capa
revestida de sellado interno la cual es formada de uno
o más polímeros de revestimiento, una segunda capa
la cual está formada de medicamentos al cual es el
inhibidor DPP4 y uno o más polímeros de
revestimiento, y una opcional, pero preferiblemente
tercera capa protectora exterior la cual está
formada de uno o más polímeros de revestimiento.
También se proporciona un método para formar la
tableta revestida.

FORMULACION DE TABLETA REVESTIDA Y METODO**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una formulación de tableta revestida la cual incluye un núcleo de tableta revestida con un medicamento tal como un inhibidor DPP4, tal como saxagliptina, y a un método para preparar tal formulación de tableta revestida.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto de la estructura



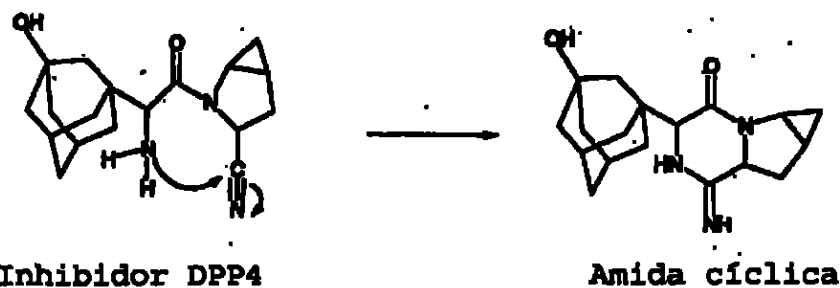
o su sal de HCl,

(aquí posteriormente el inhibidor DPP4 saxagliptina anterior) en un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) reversible oralmente activo, el cual es un agente terapéutico para el tratamiento de diabetes mellitus Tipo 2, el cual se describe en la Patente Estadounidense No. 6,395,767.

Después de una toma de alimento, se libera la hormona insulínica GLP-1 la cual a su vez, induce la liberación de insulina del páncreas. Alguna GLP-1 es inactivada por el DPP4 presente en el plasma y endoteli

capilar intestinal. Por lo tanto, si el DPP4 es inhibido, más GLP-1 estará disponible para activar la liberación de insulina del páncreas. La ventaja de este mecanismo de liberación de insulina es que la insulina es secretada únicamente en respuesta a un alimento. Por lo tanto, los problemas de hipoglicemia asociados con otros fármacos de diabetes, probablemente serán menores con un inhibidor DPP4.

El inhibidor DPP4 anterior es un compuesto estable el cual es propenso a una ciclización intra-molecular como se muestra abajo.



Formulación de Amidina Cíclica (CA)

La amidina cíclica degradante resultante (principalmente amidina cis-cíclica (CA)), no es terapéuticamente activa y por lo tanto, su formación no es deseable. Esta reacción de ciclización puede ocurrir tanto en un estado sólido como en estado de solución. La velocidad de ciclización intra-molecular es acelerada cuando las formulaciones son sometidas a actividades de procesamiento comúnmente usadas, tales como granulación húmeda, compactación por rodillo o tableteado. Además, excipientes más comúnmente

32

usados, cuando se mezclan con este compuest , pueden acelerar la velocidad de ciclización. Sin embargo, el nivel de amidina cis-cíclica se incrementa cuando la relación de fármac a excipiente se incrementa, planteando más discusiones para formas de dosificación de baja solidez. Dadas estas propiedades de la molécula, la manufactura de una forma de dosificación de tableta convencional para el inhibidor DPP-4, la cual es una forma de dosificación preferida, no es una opción viable.

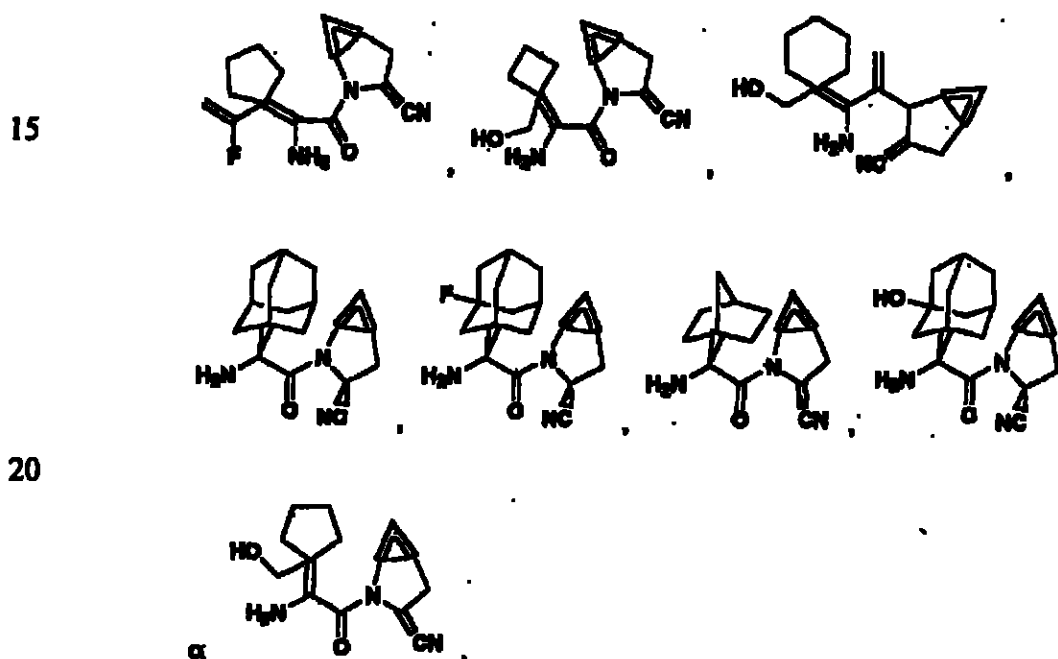
10 Actualmente, se manufacturan formulaciones de cápsula que contiene una mezcla seca del inhibidor DPP-4 y excipientes comúnmente usados a una escala pequeña y son usadas para estudios clínicos. La clasificación de las formulaciones en cápsula que contienen el inhibidor DPP4 15 también será problemática, puesto que involucrará molienda para controlar el tamaño de partícula del inhibidor DPP4, de manera que las cápsulas de solidez inferior sean manufacturadas sin contener problemas de uniformidad.

De forma adicional, están disponibles la mayoría de 20 agentes terapéuticos como una entidad única o como un product de combinación para el tratamiento de la diabetes, en una forma de dosificación de tableta. Puesto que una forma de dosificación de tableta usando procesos de manufacturación tradicionales no es factible para el inhibidor DPP4, su 25 manufacturación con otros agentes terapéuticos como una

tableta de combinación, será aún más problemática.

De este modo, se observa que existe claramente una necesidad de formulaciones farmacéuticas estables que contienen medicamentos los cuales son sometidos a ciclización intra-molecular, lo cual resulta en la formación de degradantes tales como amidinas cíclicas las cuales no son terapéuticamente activas.

La Patente Estadounidense No. 6,395,767 de Robl et al., (aquí posteriormente Robl et al.), describe inhibidores de dipeptidil peptidasa IV basados en ciclopropil-pirrolidina fusionada (inhibidores DPP4), los cuales incluyen compuestos que tienen la estructura



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde la sal farmacéuticamente aceptable puede ser la sal de

34

clorhidrato la sal del ácido trifluoroacético.

Robl et al., describe que los inhibidores DPP4 que incluyen aquellos expuestos anteriormente, pueden ser formulados como tabletas, cápsulas, gránulos o polvos.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente invención, se proporciona una tableta revestida la cual puede incluir un medicamento el cual es sometido a ciclización intra-molecular, pero es sorprendentemente estable bajo condiciones de almacenamiento normal, esto es a 30°C y 60% de humedad relativa.

10

La tableta revestida de la invención incluye un núcleo de tableta (también referido como un "núcleo", "núcleo de tableta", "placebo", "tableta con núcleo de placebo", "composición de núcleo de tableta" o "composición de núcleo")

15 y

a) una capa de revestimiento recubierta en el núcleo, dicha capa de revestimiento es una cubierta de sell interno de al menos un polímero de revestimiento;

20

b) una segunda capa de revestimiento, dispuesta sobre la cubierta de sello interno, formada de un medicamento y al menos un polímero de revestimiento el cual preferiblemente es el mismo polímero de revestimiento en la cubierta de sello interno; y opcionalmente

25

c) una capa de revestimiento protectora exterior, dispuesta sobre la segunda capa de revestimiento, formada de

5 polímero.

DPP4 de la estructura



15

20

25

b) una segunda capa de revestimiento dispuesta sobre

la capa de revestimiento de sello a) la cual incluye al menos un medicamento y al menos un polímero de revestimiento, el cual es preferiblemente un polímero basado en PVA, y preferiblemente el mismo como el polímero de revestimiento de la capa de revestimiento de sello interno.

Las capas de revestimiento anteriores se aplican al núcleo de la tableta preferiblemente por revestimiento por rocío en el núcleo de la tableta.

En una modalidad más preferida de la invención, un protector exterior o una tercera capa de revestimiento, será cubierta sobre la segunda capa de revestimiento (que contiene el medicamento) y funcionará como una capa protectora. La tercera o capa de revestimiento protector puede preferiblemente incluir componentes similares como en la segunda capa de revestimiento, excepto que no incluirá un medicamento, pero puede opcionalmente incluir uno o más colorantes, y puede no necesariamente incluir las mismas cantidades de tales componentes. Opcionalmente, una cuarta capa (la cual incluye componentes similares como en la tercera capa) que contiene colorantes y un polímero de revestimiento, puede también ser aplicada para diferenciar tabletas de solidez variada. Pueden ser formadas la primera, segunda, tercera y cuarta capas de revestimiento, del mismo o diferentes polímeros de revestimiento.

Se ha encontrado que las tabletas revestidas de la

28 37

invención exhiben estabilidad química superior comparada con tabletas tradicionales manufacturadas usando técnicas convencionales de granulación seca o granulación húmeda.

El procedimiento de revestimiento también, 5 facilitará la preparación de una formulación de combinación de un medicamento problemático con otro fármaco usando la otra tableta de fármaco como una tableta de partida (en lugar del núcleo o placebo de tableta mencionado anteriormente) y aplicar el revestimiento de sello interno y el segundo 10 revestimiento que contiene el medicamento problemático y polímero de revestimiento, y opcionalmente pero preferiblemente, el revestimiento protector exterior sobre la otra tableta de fármaco.

Las tabletas revestidas de la invención pueden ser 15 preparadas preferiblemente usando revestidoras de crisol perforado. También se pueden usar revestimientos por rocío y revestimientos de lecho fluidizado.

Además, en la presente invención, se proporciona un método para preparar la tableta revestida de la invención, 20 dicho método incluye las etapas de

- a) proporcionar un núcleo de tableta;
- b) revestir la tableta con una formulación de capa de revestimiento de sello interno, la cual incluye al menos un polímero revestido;
- 25 c) secar la tableta revestida para formar un

revestimiento de sello interno de está;

d) revestir la tableta así cubierta con una segunda formulación de capa de revestimiento la cual incluye medicamento y al menos un polímero de revestimiento;

5 e) secar la tableta así cubierta para formar una segunda capa de revestimiento (que contiene medicamento) de esta;

f) opcionalmente, pero preferiblemente, revestir la tableta así cubierta con una tercera formulación de capa de
10 revestimiento protector exterior, la cual incluye al menos un polímero de revestimiento; y

g) opcionalmente, revestir la tableta así cubierta con una cuarta capa de revestimiento protector exterior, la cual incluye al menos un polímero y colorante de
15 revestimiento, y

h) secar la tableta así cubierta para formar la tableta revestida de la invención;

En una modalidad preferida del método de la invención, la formulación de capa de revestimiento de sell
20 interno, la segunda formulación de capa de revestimiento y la (s) formulación (es) de capa (s) de revestimiento protector exterior, cada una será aplicada como una suspensión del polímero de revestimiento en un solvente de revestimiento.

La tercera y cuarta capas de revestimiento protector
25 exterior, no necesitan incluir un medicamento (aunque puede,

40 39

sí se desea), y pueden ser formadas de otros componentes de la primera capa de revestimiento y/o segunda capa de revestimiento. La segunda capa de revestimiento puede ser formada de los componentes de la primera capa de revestimiento
5 y/o tercera y/o cuarta capa de revestimiento, pero no necesariamente las mismas cantidades de tales componentes.

En la preparación de la tableta revestida de la invención, se preparan las suspensiones de revestimiento las cuales incluyen polímero de revestimiento en agua. Otros
10 solventes de revestimiento los cuales pueden ser empleados incluyen etanol, metanol y alcohol isopropílico, con agua siendo preferidos. Son revestidas tabletas las cuales son placebos (no contienen medicamento) y forman núcleos de tableta con la suspensión de revestimiento de sello interno y
15 se secan. Se aplica la segunda suspensión de capa de revestimiento que contiene medicamento y polímero de revestimiento sobre las tabletas así cubiertas, las cuales son entonces secadas.

Donde la tableta revestida de la invención incluye
20 una capa protectora exterior, se prepara una suspensión de revestimiento como en el caso de la suspensión de revestimiento de sello interno, pero sin medicamento. La suspensión de revestimiento será entonces revestida sobre las tabletas previamente revestidas como se describe para el
25 revestimiento de sello interno y segundo revestimiento para

41/40

formar una capa de revestimiento protector de esta.

Se usan tabletas revestidas de la invención en el tratamiento de mamíferos, tales como humanos, perros y gatos para diabetes de Tipo II.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El núcleo o placebo de tableta empleado en la tableta revestida de la invención, incluirá excipientes farmacéuticos convencionales para permitir la formación de un núcleo de tableta sólido farmacéuticamente aceptable. El
10 núcleo de tableta puede ser en la forma de una tableta, perlilla, grageas, o píldora, todos los anteriores son colectivamente referidos como un núcleo de tableta.

La tableta revestida de la invención contendrá medicamento, tal como el inhibidor DPP4 anterior, saxagliptina, en una cantidad dentro del intervalo de
15 aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 70% en peso y preferiblemente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50% en peso del núcleo de tableta.

El núcleo de tableta empleado en la tableta
20 revestida de la invención preferiblemente contendrá

- a) al menos un agente de volumen o llenador;
- b) opcionalmente al menos un aglutinante;
- c) opcionalmente al menos un desintegrante; y
- d) preferiblemente pero opcionalmente, al menos un
25 lubricante.

CP 21

en donde

a) el agente de volumen o llenador está presente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 95% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 85% en peso;

b) el aglutinante está presente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso;

10 c) el desintegrante está presente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 20% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 0.25 hasta aproximadamente 10% en peso; y

d) el lubricante está presente en una cantidad 15 dentro del intervalo de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 2% en peso, todos los anteriores % en peso se basan en el peso del núcleo de tableta.

Se prefiere que los agentes de volumen sean celulosa 20 microcristalina y monohidrato de lactosa;

el desintegrante es croscarmelosa de sodio;

y el lubricante es estearato de magnesio.

Se pueden preparar núcleos de tableta presentes en las tabletas revestidas de esta invención, por una variedad de 25 procesos y métodos de adición de excipientes. La utilidad de

42 42

estas formulaciones no se limita a una forma de dosificación específica o proceso de manufacturación. Los núcleos de tableta pueden ser manufacturados por granulación húmeda, granulación seca, mezclado directo o cualquier otro proceso farmacéuticamente aceptable.

En la presente invención, se proporciona un método preferido para la preparación de núcleos de tableta empleados en las tabletas revestidas de la invención, el cual incluye las etapas de mezclar uno o más excipientes tales como agentes de volumen, opcionalmente aglutinantes, opcionalmente desintegrantes. Será agregado preferiblemente un lubricante a la mezcla para facilitar la formación de tableta.

Los agentes de volumen o llenadores estarán presentes en las composiciones de núcleo de tableta de la invención, en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 95% en peso y preferiblemente de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 85% en peso de la composición del núcleo. Ejemplos de agentes de volumen o llenadores adecuados para uso en este documento incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa tales como celulosa microcristalina o celulosa de lana, lactosa, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, dextrosa, manitol, fructuosa, xilitol, sorbitol, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, sales inorgánicas tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato dicalcio, sulfato de calcio,

44 43

dextrina/dextratos, maltodextrina, azúcares comprimibles y otros agentes de volumen conocidos o llenadores, y/o mezclas de dos o más de los mismos, preferiblemente celulosa microcristalina.

5 El aglutinante estará opcionalmente presente en las composiciones farmacéuticas de la invención, en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso de la
10 composición del núcleo. Ejemplos de aglutinantes adecuados para uso en este documento incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropil celulosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, poli vinil pirrolidona (PVP) (peso molecular que varía de aproximadamente
15 5,000 hasta aproximadamente 1,000,000, preferiblemente aproximadamente 40,000), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), lactosa, goma de acacia, etil celulosa, acetato de celulosa, así como también un aglutinante de cera tal como cera de carnauba, parafina, espermaceti, polietilenos o cera
20 microcristalina, así como también otros agentes aglutinantes convencionales y/o mezclas de uno o más de estos, preferiblemente hidroxipropil celulosa.

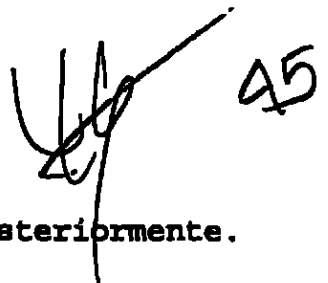
El desintegrante estará opcionalmente presente en la composición farmacéutica de la invención, en una cantidad
25 dentro del intervalo de aproximadamente 0 hasta

44

aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.25 hasta aproximadamente 10% en peso de la composición del núcleo. Ejemplos de desintegrantes adecuados para uso en este documento incluyen, pero no se limitan a, 5 croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón, almidón de papa, almidón pregelatinizado; almidón de maíz, glicolato de almidón de sodio, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa de baja sustitución u otros desintegrantes conocidos, preferiblemente croscarmelosa de sodio.

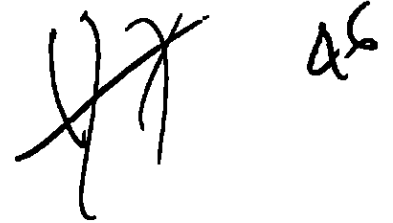
10 El lubricante estará opcionalmente presente en la composición farmacéutica de la invención, en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 2% en peso de la composición del 15 núcleo. Ejemplos de lubricantes tableteados adecuados para uso en este documento incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, talco, cera carnauba, ácido esteárico, ácido palmítico, estearilfumarato de sodio o aceites y grasas vegetales hidrogenizados, u otros 20 lubricantes tableteados conocidos, y/o mezclas de dos o más de los mismos, preferiblemente estearato de magnesio.

La formulación de capa de revestimiento de sello interno (también referida como la primera capa de revestimiento), incluirá hasta 95% de polímero basado en el 25 peso de la capa de revestimiento de sello interno, y puede ser



preparada como se describe en este document posteriormente.
La formulación contendrá al menos un polímero de capa de
revestimiento y un solvente de revestimiento como se describe
anteriormente, el cual preferiblemente es agua, la cual se usa
5 para procesamiento y remoción por secado. El polímero de capa
de revestimiento puede ser hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol
polivinílico (PVA), etil celulosa, polímeros metacrílicos o
hidroxipropil celulosa, preferiblemente PVA. La capa de
revestimiento puede también opcionalmente incluir un
10 plastificador tal como triacetina, ftalato de dietilo,
sebacato de tributilo o polietilenglicol (PEG),
preferiblemente PEG; y un anti-adherente o deslizante tal como
talco, sílice humeado o estearato de magnesio, agentes
opacificadores tales como dióxido de titanio. La capa de
15 revestimiento también puede incluir colorantes basados en
óxido de hierro. El material de revestimiento está
comercialmente disponible bajo el nombre comercial Opadry® HP
u Opadry® II blanco.

La formulación de la segunda capa de revestimiento
20 preferiblemente será similar en composición a la primera
formulación de capa de revestimiento aunque incluirá
medicamento, preferiblemente, el inhibidor DPP4 en una
cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0.5 hasta
aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 30
25 hasta aproximadamente 50% en peso, basado en el peso de la



segunda capa de revestimiento.

La tercera capa protectora exterior preferiblemente será similar en composición a la primera capa de revestimiento.

5 La cuarta capa de revestimiento, donde está presente, preferiblemente será similar en composición a la tercera capa de revestimiento protectora exterior e incluirá colorante como se desee, tal como dentro del intervalo de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 5.0% en peso, basad
10 en el peso de la cuarta capa de revestimiento.

La capa de revestimiento que contiene el sell interno preferiblemente será formada de polímero de capa de revestimiento, en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 95%, preferiblemente
15 de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 90% en peso de la capa de revestimiento de sello interno, opcionalmente plastificada en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 15 hasta aproximadamente 20% en peso de la
20 capa de revestimiento, y anti-adherente o deslizante en una cantidad dentro del intervalo de: aproximadamente 15 hasta aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15% en peso de la capa de revestiment de sello interno.

25 La segunda capa de revestimiento preferiblemente

42

será formada del polímero de capa de revestimiento, en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 99.5%, preferiblemente, de aproximadamente 40 hasta aproximadamente 60% en peso de la segunda capa de revestimiento y medicamento en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0.25% hasta aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50% en peso de la segunda capa de revestimiento.

El polímero de capa de revestimiento en la segunda capa de revestimiento será al menos, de aproximadamente 5 mg con un núcleo de tableta de 200 mg, y el medicamento será al menos de aproximadamente 0.5 mg.

La tercera capa de revestimiento protector exterior será preferiblemente similar a la composición de la primera capa de revestimiento.

La capa de revestimiento de sello interno estará presente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3% en peso de la tableta revestida terminada; la segunda capa de revestimiento (que contiene medicamento) estará presente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0.25 hasta aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50% en peso de la tableta revestida terminada; dependiendo de la potencia; y la tercera capa de

49 48

revestimiento protector exterior y la cuarta capa donde se presentan, cada una estará presente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5% en peso de la tableta revestida terminada.

Se exponen abajo formulaciones de tabletas revestidas preferidas en la invención.

10

15

20

25

Material Placebo de Tableta	Intervalo Posible %/mg en peso de 200 mg de tableta de núcleo de placebo	Intervalo Preferido %/mg en peso de 200 mg de tableta de núcleo de placebo
Agente de volumen	2 hasta 95%/4 hasta 190 mg	10 hasta 85%/20 hasta 170 mg
Lactosa	0 hasta 95%/0 hasta 190 mg	20 hasta 75%/40 hasta 150 mg
Celulosa microcristalina	0 hasta 95%/0 hasta 190 mg	20 hasta 75%/40 hasta 150 mg
Desintegrante	0 hasta 20%/0 hasta 40 mg	0.25 hasta 10%/0.5 hasta 20 mg
Croscarmelosa de sodio	0 hasta 20%/0 hasta 40 mg	2 hasta 10%/4 hasta 20 mg
Lubricante	0.1 hasta 5%/0.2 hasta 10 mg	0.2 hasta 2%/0.4 hasta 4 mg
Estearato de magnesio	0.1 hasta 5%/0.2 hasta 10 mg	0.2 hasta 2%/0.4 hasta 4 mg

49

5

Primera Capa de Revestimiento de Sello interno	%/mg en peso de 200 mg de tableta de núcleo de placebo	%/mg en peso de 200 mg de tableta de núcleo de placebo
polímero de revestimiento, y plastificadores y deslizantes opcionales	0.5 hasta 50%/1 hasta 100 mg	1 hasta 3%/2 hasta 6 mg

10

Segunda Capa de Revestimiento	%/mg en peso de 200 mg de tableta de núcleo de placebo	%/mg en peso de 200 mg de tableta de núcleo de placebo
Inhibidor DPP4 (base libre o sal de HCl)	0.1 hasta 70%/0.2 hasta 140 mg	1 hasta 50%/2 hasta 100 mg
polímero de revestimiento, y plastificadores y deslizantes opcionales	1 hasta 70%/2 hasta 140 mg	1 hasta 50%/2 hasta 100 mg

15

Tercera Capa de Revestimiento Protector Exterior	%/mg en peso de 200 mg de tableta de núcleo de placebo	%/mg en peso de 200 mg de tableta de núcleo de placebo
Polímero de revestimiento, y plastificadores, deslizantes y color opcionales	0.5 hasta 50%/1 hasta 140 mg	1 hasta 5%/2 hasta 100 mg

Los siguientes Ejemplos de trabajo representan una modalidad preferida de la invención.

20

EJEMPLO

Se preparó un lote de 500 g de tabletas revestidas c n DPP4 de 2.5 mg que tienen la siguiente composición como se describe abajo.

25

50

5

10

15

Núcleo de Tableta	Peso (mg)% en peso de una tableta de núcleo de placebo de 200 mg
Monohidrato de Lactosa NF	99 mg (49.5%)
Celulosa Microcristalina NF	90 mg (45%)
Croscarmelosa de Sodio NF	10 mg (5%)
Estearato de Magnesio NF	1 mg (0.5%)
Total	200 mg (100.0%)
Capa de Revestimiento de Sello Interno	4 mg (2%)
Opadry® HP el cual contiene los siguientes Ingredientes	
Alcohol Polivinílico al 40%	
PEG al 20%	
Talco al 15%	
Dióxido de titanio al 25%	
Capa Media	
Inhibidor DPP4, Saxagliptina	2.5 mg (1.25%)
Opadry®	20 mg (10%)
Capa Protectora Exterior	
Opadry® HP	4 mg (2%)

20

Se prepararon los 500 g del núcleo de tableta como sigue.

25

Se mezclaron monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio y celulosa microcristalina en una mezcladora planetaria. La mezcla entonces se lubricó mezclando con estearato de magnesio pretamizado usando una mezcladora Turbula. La mezcla

51

lubricada se comprimió usando una prensa de estación única
una prensa rotatoria en 200 mg de tabletas de placebo.

Capa de Revestimiento de sello Interno

Se preparo la suspensión de revestimiento de sello
5 interno como sigue.

Se agitó continuamente 0.1 N de HCl (aproximadamente
226.7 g) en un recipiente metálico con una mezcladora de
aligeramiento. Se agregó rápidamente 40 g de polvo de Opadry®
HP en el vórtice. Después que la adición de polvo se completó,
10 el mezclado continuó a una velocidad baja hasta que fue
visualmente evidente una mezcla uniforme. Se midió el pH de la
suspensión resultante y el pH se ajustó a 2 usando HCl o NaOH
concentrado.

Se ajustó una revestidora Glatt en los siguientes
15 parámetros.

Parámetros de Revestimiento Glatt

Velocidad de bomba	3.5-5 ml/min
Velocidad de crisol	20 rpm
Presión de aire	1.5 bar
Temperatura de entrada de aire	50°C
Temperatura de aire de escape	aproximadamente 38°C
Flujo de aire	80 m ³ /hora
Disparo a distancia del lecho	6.5 pulgadas
Tamaño de boquilla	0.8 mm

25

~~23~~ 52

Los núcleos de tableta se precalentaron en un crisol de revestimiento por aproximadamente 10 a 15 minutos. Se pesaron 30 tabletas calientes. El secado de tabletas se continuó hasta que la humedad se condujo fuera de la tableta y el peso de la tableta llegó a ser constante. El peso final de 30 tabletas se designó como A.

Las 30 tabletas fueron revestidas con una suspensión de revestimiento de sello interno como se preparó anteriormente empleando la revestidora Glatt.

Las 30 tabletas se pesaron cada 10 minutos (y el peso se registró) hasta que el peso de la tableta alcanzó el peso objetivo (Ecuación 1). Las tabletas revestidas se secaron por calentamiento hasta que el peso de la tableta llegó a ser constante. El peso final de las tabletas revestidas se designó como B.

Ecuación 1:

$$\text{Peso objetivo: } A \times 1.02 = B$$

Medio de Capa de Revestimiento (Fármaco)

Se preparó la suspensión de capa de revestimiento que contiene el medio de fármaco como sigue.

Se agregó 12.5 g del inhibidor DPP4 (base libre) a 1000 ml de HCl al 0.1 N en un recipiente metálico. El pH se midió y se ajustó a 2. El HCl se continuó agitando y se agregó rápidamente 100 g de Opadry® HP en el vórtice. La mezcla entonces se agitó a temperatura baja hasta que fue visualmente

evidente una mezcla uniforme. El pH de la suspensión se mantuvo a 2 usando ya sea HCl concentrado o HCl al 1 N como sea necesario.

Se prepararon los núcleos de tableta revestida de sello anteriormente preparada con la suspensión de revestimiento que contiene el inhibidor DPP4 anteriormente preparado, empleando el revestidor Glatt. Se pesaron las 30 tabletas revestidas de sello, inicialmente cada 30 minutos, después cada 15 minutos y el peso se registró hasta que se alcanzó el peso objetivo (Ecuación 2). Las tabletas así revestidas se secaron por calentamiento hasta que el peso de la tableta llegó a ser constante. El peso final de 30 tabletas se designó como C.

Ecuación 2:

$$\text{Peso objetivo} = B + 30 \times (2.925 \text{ (equivalente a 2.5 mg de base libre)} + 20 \text{ mg}) = B + 687.75 \text{ mg} = C$$

Se determinó la cantidad del fármaco revestido en las tabletas usando CLAR, sonda de fibra óptica o NIR u otros medios adecuados. Se detuvo el revestimiento cuando se depositó la cantidad objetiva de fármaco.

Capa de Revestimiento Protector Exterior

Las tabletas así revestidas entonces se cubrieron con una suspensión de Opadry® HP como se usó en la formación del revestimiento de sello interno. Las 30 tabletas se pesaron cada 10 minutos y el peso se registró hasta que el peso de

~~11~~ 54

tableta alcanzó el peso objetivo (Ecuación 3), Las tabletas se secaron por calentamiento hasta que el peso de la tableta llegó a ser constante.

El peso final de 30 tabletas se designó como D.

5 Ecuación 3:

$$\text{Peso Objetivo} = C + 30 \times 4 \text{ mg} = C + 120 \text{ mg} = D$$

Las tabletas así revestidas se transfirieron a un recipiente adecuado.

Las tabletas de la invención así preparadas tienen una estabilidad superior para formulaciones convencionales de tabletas (en donde el fármaco está en el núcleo) y formulaciones de cápsula.

Las anteriores tabletas revestidas de potencia 2.5 mg de la invención, se almacenaron a varias condiciones de almacenamiento y que incluyen 41 semanas y se colectaron los datos de estabilidad relacionados con la presencia de amidina cíclica degradante (principalmente amidina cis-cíclica (Cis-CA)). Como se muestra en la Tabla 1 mostrada abajo, no se detectó cis-CA a condiciones de almacenamiento de 25°C/60% de humedad relativa. Los niveles de cis-CA fueron 0.22% y 0.32% a 30°C/60% de humedad relativa y 40°C/75% de humedad relativa en condiciones de almacenamiento, respectivamente. Estos niveles son significativamente menores que aquellos observados en las formulaciones de cápsulas de potencia 5 mg y 20 mg mostradas en la Tabla 2.

5

Tabla 1

Datos de estabilidad: In summa venimus en tabletas de potencia 2.5 mg revestidas con Opadry®HP base libre como material de partida, y tres capas de revestimiento. Para evaluación de estabilidad, las tabletas se envasaron en botellas HDPE.

10

Condiciones de almacenamiento	2 meses para condiciones de total oscuridad			4 sem. para condic. de total oscuridad 1 sem. para condic. de luz			8 sem. para condic. de total oscuridad 3 sem. para condic. de luz			12 meses para condiciones de total oscuridad			24 meses para condiciones de total oscuridad			48 meses para condiciones de total oscuridad		
	% de Anid. CA %	Trans-CA %	CA %	% de Anid. CA %	Trans-CA %	CA %	% de Anid. CA %	Trans-CA %	CA %	% de Anid. CA %	Trans-CA %	CA %	% de Anid. CA %	Trans-CA %	CA %	% de Anid. CA %	Trans-CA %	CA %
5°C - oscuridad	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25°C/60% UR - oscuridad	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0	0
30°C/60% UR - oscuridad	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22	0	0.02	0.17	0
40°C/75% UR - oscuridad	0	0	0	0	0.03	0	0	0.03	0	0	0.20	0.03	0	0.32	0	0.03	0.90	0
50°C - oscuridad	0	0.17	0	0	0.33	0.15	0	0.32	0.12	0	0.73	0.15	0	1.00	0	0	1.62	0
30°C/60% UR - humedad	NA	NA	NA	0	0	0	0	0.20	0.06	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
40°C/75% UR - humedad	NA	NA	NA	0	0.03	0.15	0	0.22	0.03	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA denota "datos no disponibles"

15

26

Tabla 2

Datos de estabilidad para formulaciones de cápsula (sal de ben oato de DFF4 al 4.8% lactosa anhidrida al 50.2% anhidrida de lactosa al 40% croscarmelosa de sodio al 2% y fumarato de sodio al 3% pesos de llenado para cápsulas de 5 mg y 20 mg son 150 mg y 350 mg respectivamente)

5

Condiciones	Cápsula de 20 mg				Cápsula de 20 mg			
	2 semana s	4 semana s	13 semana s	26 semana s	2 semana s	4 semana s	13 semana s	26 semanas
	Cis CA%	Cis CA%	Cis CA%	Cis CA%	Cis CA%	Cis CA%	Cis CA%	Cis CA%
25 C/60% UR cerrado	0 11	0 13	0 20	0 31	0 08	0 05	0 14	0 26
40 C/75% UR cerrado	0 23	0 35	0 61	0 95	0 22	0 26	0 46	0 62
50 C cerrado	NA	0 73	1 72	NA	NA	0 43	1 19	NA

10

15

27

[Handwritten signature]

28 57

REIVINDICACIONES

1. Tableta revestida, caracterizada porque comprende un núcleo de tableta y

5 a) una capa de revestimiento de sello interno cubierta en el núcleo de tableta;

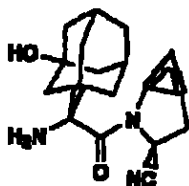
b) una segunda capa de revestimiento que comprende un medicamento revestido en el revestimiento de sello interno; y

10 c) opcionalmente una capa de revestimiento protector exterior, cubierta en la segunda capa de revestimiento del núcleo de tableta.

2. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque el medicamento es estable y puede ser sometido a degradación.

3. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque el medicamento es saxagliptina (inhibidor DPP4)

20



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque la capa de

25

revestimiento de sello interno comprende una formulación de polímero de revestimiento que comprende un polímero basado en PVA, dicha segunda capa de revestimiento comprende un medicamento el cual es saxagliptina, y una formulación de polímero de revestimiento que comprende un polímero basado en PVA, y otra capa de revestimiento protector que comprende una formulación de capa de revestimiento que comprende un polímero basado en PVA.

5. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque la segunda capa de revestimiento es de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 70% en peso de medicamento y de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 99.5% en peso de polímero de revestimiento, basado en el peso de la segunda capa de revestimiento.

6. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 4, caracterizada porque la formulación de polímero de revestimiento en la segunda capa de revestimiento es al menos, de aproximadamente 2 mg con un núcleo de tableta de 200 mg, y el medicamento es la menos de aproximadamente 0.2 mg.

7. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque además incluye una tercera capa de revestimiento protector exterior dispuesta en la segunda capa de revestimiento.

8. Tableta revestida de conformidad con la

60 59

Reivindicación 7, caracterizada porque la segunda capa de revestimiento comprende un polímero basado en PVA.

9. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 7, caracterizada porque cada capa de
5 revestimiento de sello interno y la capa protectora exterior comprende un polímero basado en PVA.

10. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 9, caracterizada porque el polímero basado en PVA en la segunda capa de revestimiento es sustancialmente el
10 mismo como el polímero basado en PVA en las otras capas de revestimiento.

11. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 8, caracterizada porque el polímero basado en PVA comprende alcohol polivinílico.

15 12. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque en la segunda capa de revestimiento el medicamento está presente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 140 mg y el polímero de revestimiento está
20 presente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 140 mg, y en cada una de la capa de revestimiento de sello interno y opcionalmente la capa de revestimiento protector exterior, el polímero de revestimiento está presente en una cantidad dentro del
25 intervalo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg.

60

13. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque el núcleo de tableta está comprendido de uno o más llenadores, opcionalmente uno más aglutinantes, opcionalmente uno o más desintegrantes y 5 opcionalmente uno o más lubricantes tableteados.

14. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 13, caracterizada porque el núcleo de tableta está comprendido de celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, y estearato de magnesio.

10 15. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque tiene la siguiente composición:

15

Material Placebo de Tableta	Intervalo %/ en peso para tableta de placebo de 200 mg
Lactosa	20 hasta 75%/40 hasta 150 mg
Celulosa microcristalina	20 hasta 75%/40 hasta 150 mg
Croscarmelosa de sodio	2 hasta 10%/4 hasta 20 mg
Estearato de magnesio	0.2 hasta 2%/0.4 hasta 4 mg

20

Primera Capa de Revestimiento del Sello interno	%/ en peso de tableta de núcleo de placebo de 200 mg
Polímero de revestimiento, y plastificadores y deslizantes opcionales	1 hasta 3%/2 hasta 6 mg

25

7261

Segunda Capa de Revestimiento	% en peso de tableta de núcleo de placebo de 200 mg
Inhibidor DPP4 (base libre o sal HCl) o sal HCl)	0.25 hasta 70%/0.5 hasta 140 mg
Polímero de revestimiento, y plastificadores y deslizantes opcionales	1 hasta 50%/2 hasta 100 mg

5

Tercera Capa de Revestimiento Protector Exterior	% en peso de tableta de núcleo de placebo de 200 mg
Polímero de revestimiento, y plastificadores, deslizantes y color opcionales	1 hasta 5%/2 hasta 10 mg 100 mg

10

16. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque para una potencia de 5 mg la segunda capa de revestimiento está comprendida de 5 mg de medicamento y 5 mg de polímero basado en revestimiento y para una potencia de 2.5 mg la capa de revestimiento está comprendida de 2.5 mg de medicamento y 20 mg a base de polímero.

17. Método para preparar una tableta revestida, caracterizado porque comprende:

- 20 a) proporcionar un núcleo de tableta;
- b) revestir la tableta con una formulación de capa de revestimiento de sello interno la cual incluye al menos un polímero de revestimiento;
- 25 c) secar la tableta revestida para formar un revestimiento de sello interno de esta;

62

d) revestir la tableta así cubierta con una segunda formulación de capa de revestimiento la cual incluye medicamentos y al menos un polímero de revestimiento;

5 e) secar la tableta así revestida para formar una segunda capa de revestimiento (que contiene medicamento) de esta; y

f) opcionalmente revestir la tableta así cubierta con una tercera formulación de capa de revestimiento protector exterior la cual incluye al menos un polímero de
10 revestimiento; y

g) secar la tableta así revestida para formar la tableta revestida de la invención.

18. Método de conformidad con la Reivindicación 17, caracterizado porque las capas de revestimiento son aplicadas
15 como una suspensión del polímero de revestimiento.

63

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una formulación de tableta revestida la cual incluye un medicamento tal como el inhibidor DPP4, saxagliptina, fórmula (I) o su sal de HCl, la cual es sometida a ciclización intramolecular, dicha formulación incluye un núcleo de tableta que contiene uno o más llenadores, y otros excipientes convencionales, dicho núcleo de tableta incluye un revestimiento de esta, el cual puede incluir dos o más capas, al menos una capa la cual es una capa revestida de sello interno la cual es formada de uno o más polímeros de revestimiento, una segunda capa la cual está formada de medicamentos el cual es el inhibidor DPP4 y uno o más polímeros de revestimiento, y una opcional, preferiblemente tercera capa protectora exterior la cual está formada de uno o más polímeros de revestimiento. También se proporciona un método para formar la tableta revestida.

ATENT COOPERATION TREATY

PCT

64

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10240 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/018692	International filing date (day/month/year) 26/05/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/05/2004
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

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

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

6. With regard to the drawings,

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No.
T/US2005/018692

65

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/24 A61K31/403

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/059330 A (RANBAXY LABORATORIES LIMITED; BAHL, DEEPAK; KOCHHAR, RAVI; SHARMA, PUN) 24 July 2003 (2003-07-24) page 2, line 2 - line 8 page 4, line 1 - line 8 tables I,III,IV	1,2, 4-14,17, 18
Y		3,15
Y	WO 01/52825 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; BALK) 26 July 2001 (2001-07-26) page 30, paragraph 4 claim 1	3,15
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2005

Date of mailing of the international search report

04/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hedegaard, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2005/018692

66

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant claim No.
A	US 2002/019411 A1 (ROBL JEFFREY A ET AL) 14 February 2002 (2002-02-14) cited in the application the whole document	3,15
A	US 2004/022855 A1 (YOON DONG-JIN ET AL) 5 February 2004 (2004-02-05) the whole document	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2005/018692

67

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03059330	A	24-07-2003	AU 2003201071 A1 BR 0306928 A EP 1467717 A1	30-07-2003 09-11-2004 20-10-2004
WO 0152825	A	26-07-2001	AU 3732101 A BR 0107715 A CA 2397554 A1 CN 1400908 A EP 1248604 A2 JP 2003520226 T	31-07-2001 19-11-2002 26-07-2001 05-03-2003 16-10-2002 02-07-2003
US 2002019411	A1	14-02-2002	NONE	
US 2004022855	A1	05-02-2004	NONE	

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/018692

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO RELACIONADO IPC 7 A61K9/24 A61K31/403 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas la clasificación nacional e IPC.		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación) IPC 7 A61K Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados. Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados). EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES		
Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
X	WO 03/059330 A (RANBAXY LABORATORIES LIMITED; BAHU, DEEPAK; KOCHHAR, RAVI; SHARMA, PUN) 24 Julio 2003 (2003-07-24) página 2, línea 2 - línea 8 página 4, línea 1 - línea 8 tablas I, III, IV	1, 2, 4-14, 17, 18
Y	---	3, 15
Y	WO 01/52825 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.; BALKA) 26 Julio 2001 (2001-07-26) página 30, párrafo 4 reivindicación 1 ---	3, 15
-/-		
☒ Documentos adicionales se listan en la continuación del recuadro C. ☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo.		
* Categorías especiales de los documentos citados "A" documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular "B" Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional "L" documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique) "O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada	"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención "X" documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo "Y" documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica "Z" documento miembro de la familia de patentes	
Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional 19 Septiembre 2005		Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 04/10/2005
Nombre y dirección de envío ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Hedegaard, A

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US2005/018692

C. (Continuación) DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
A	US 2002/019411 A1 (ROSL JEFFREY A ET AL) 14 Febrero 2002 (2002-02-14) citado en la solicitud el documento completo -----	3,15
A	US 2004/022855 A1 (YOON DONG-JIN ET AL) 5 Febrero 2004 (2004-02-05) el documento completo -----	1-18

Forma PCT/ISA/210 (continuación de la segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre los miembros de familia
de patentes

Solicitud Internacional
No.: PCT/US2003/018692

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03059330 A 24-07-2003	AU BR EP	2003201071 A1 0306928 A 1467717 A1	30-07-2003 09-11-2004 20-10-2004
WO 0152825 A 26-07-2001	AU BR CA CN EP JP	3732101 A 0107715 A 2397554 A1 1400908 A 1248604 A2 2003520226 T	31-07-2001 19-11-2002 26-07-2001 05-03-2003 16-10-2002 02-07-2003
US 2002019411 A1 14-02-2002	NINGUNO		
US 2004022855 A1 05-02-2004	NINGUNO		

PATENT COOPERATION TREATY

XZ 21

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA220

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

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/018692

International filing date (day/month/year)
26.05.2005

Priority date (day/month/year)
28.05.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K924, A61K31/403

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

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

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 56.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 23699 - 4455

Authorized Officer

Hedegaard, A
Telephone No. +49 89 23699-8644



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/018692

Box No. I Basis of the opinion

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/018692

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1,17
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-18
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-18
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the International application

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

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the International application

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

see separate sheet

Re Section V

**Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-03 059 330

D2: WO-A-01 52 825

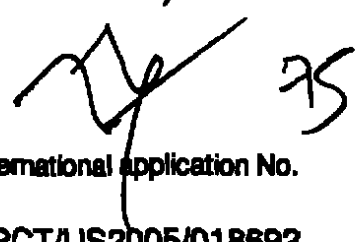
D1 (see Tables I, III and IV) discloses coated tablets comprising a tablet core, an inner seal coating layer, a second coating layer comprising a medicament and optionally an outer protective coating layer.

D2 (see claim 1) discloses compositions comprising a dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) inhibitor. On page 30, paragraph 4, pharmaceutical preparations such as sugar-coated tablets are disclosed.

2. The subject-matter of independent claims 1 and 17 is not novel (Art. 33(2) PCT) over D1 (see above under item 1).
3. Having regard to the disclosures of D1 and D2, dependent claims 2-16 and 18 do not appear to contain new and/or inventive features and are only allowable when related to an independent claim which fulfils the requirements of the PCT.

With regard to the assessment of inventive step (Art. 33(3) PCT) the document D1 appears particularly relevant since it discloses (see D1, p. 2, l. 2-6) that medicaments, which are susceptible to degradation, can be protected by applying them as a coat to a compressed core. Hence, D1 has already solved the problem of the present application in an identical way. Consequently, it appears that the subject-matter of the present application does not involve an inventive step.

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

 75
International application No.

PCT/US2005/018692

Re Section VII

Certain defects in the international application

1. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

Re Section VIII

Certain observations on the international application

1. The word "about", particularly when applied to a range, detracts from the general clarity and should be deleted in the claims (Art. 6 PCT).

10240-WP-PT-26

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 03 August 2005 (03.08.2005)	RECEIVED US PATENT LAW RODNEY, Burton Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 ETATS-UNIS Date _____ Attorney _____	
Applicant's or agent's file reference 10240 PCT		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/018692		International filing date (day/month/year) 28 May 2005 (28.05.2005)
International publication date (day/month/year)		Priority date (day/month/year) 28 May 2004 (28.05.2004)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al		

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

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
28 May 2004 (28.05.2004)	60/575,319	US	15 July 2005 (15.07.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

CHAHINE Leila

Facsimile No. (41-22) 338.89.95

Telephone No. +41 22 338 9999

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (January 2004)

CJBOIVMY

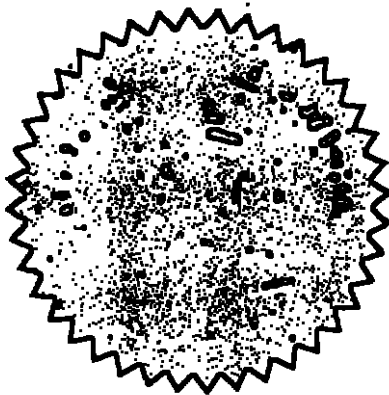
77
278
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

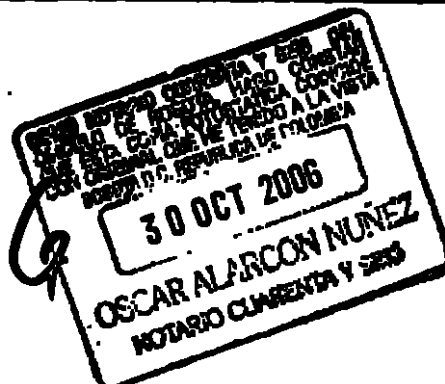
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAURA O KNOBL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JANUARY 2006
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A248886
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliado(s) en

domiciled in Princeton, New Jersey, USA

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto; certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales y extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

hoy de de

Firma

Nombre
Cargo



Granted and signed in

day Jan of

2006

Suzanne E. Babajko
Suzanne E. Babajko
Senior Patent Counsel

Name
Title

79

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de
personalmente compareció ante mí

On this 11 day of January of 2006 personally
appeared before me SUZANNE E. BABAJKO

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior
documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él
(ella) es

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the
SENIOR PATENT COUNSEL.

de

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante está
autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que
el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y
representación de la expresada compañía, es el sello oficial
de ella; y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del objeto social de la
sociedad.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that
deponent is authorized by said Company to confer this
Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said Corporation is
the corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the corporate
purpose of company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the
documents that prove the existence of the company.

Estado de
con fecha

State of
under date of

que quien confiere el presente poder es su representante.

and that he (she) who grants the present power of attorney
is its Representative.

Notario Público (sello)

Public Notary (Seal)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

On this 11th day of January of 2006
personally appeared before me

Suzanne E. Babajko

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
grant(s) the document for the uses and purposes therein
expressed.

Notario Público (sello)

Maura O. Knobl
Notary Public

MAURA O. KNOBL

NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

My Commission Expires July 25, 2008

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.



80

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en Princeton, New
Jersey, Estados Unidos de América.

APOSTILLA

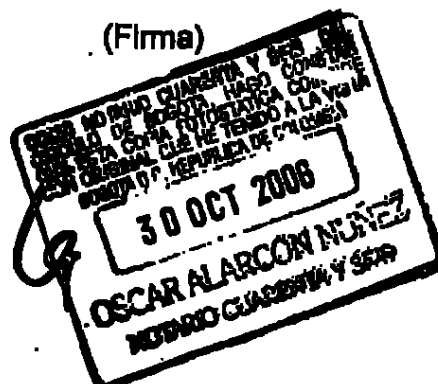
(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MAURA O KNOBL
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
MAURA O KNOBL, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 13 DE ENERO DE 2006
7. POR: John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A248886
9. SELLO/TIMBRE:
10. FIRMA

(Firma)





SUMINISTRO DE INGENIERIA Y OBREROS
 Nro: 06-120205-00000-0000
 Tel: 200-11-26 11/11/11 UOB TRUJINERACIONES
 TRUJINERACIONES
 LVO: 3/0 FASE NACIONAL
 ARA 411 PRESENTACION 1000: 51

PCT

28/12/06

SOLICITUD DE:☒ **Patente de Invención.****Patente de Modelo de Utilidad.**

☒ Capítulo I.

Capítulo II.

Nombre: **BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY**

Dirección: P.O. Box 4000, Route 208 and Province
Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados
Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Carrera 7 # 71 - 21 Torre B - Piso 4

Teléfono: 744-2200 Fax: 744-2700
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 80 410.337 TP 57492

Nombre: Divyakant DESAI, Bing V. LI

Dirección: 10 Greenfield Drive North, West Windsor, New Jersey 08550 (US); 13922 Bromfield Road, Germantown, Maryland 20874, Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/018692 Fecha 26-05-2005

Publicación Internacional No.	WO 2005/117841 A1	Fecha	15-12-2005
-------------------------------	-------------------	-------	------------

Título (54): FORMULACION DE TABLETA REVESTIDA Y MÉTODO

7 Clasificación Internacional (51)

AGIK9/24. // AGIK31/403. // AGIP3/10

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

28-05-2004

60/575.319

* 9 Comprobante de pago No. 06-88,607

Fecha 27-11-2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

28

82

REIVINDICACIONES

1. Tableta revestida, caracterizada porque comprende un núcleo de tableta y

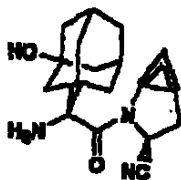
a) una capa de revestimiento de sello interno cubierta en el núcleo de tableta;

b) una segunda capa de revestimiento que comprende un medicamento revestido en el revestimiento de sello interno; y

c) opcionalmente una capa de revestimiento protector exterior, cubierta en la segunda capa de revestimiento del núcleo de tableta.

2. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque el medicamento es estable y puede ser sometido a degradación.

3. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque el medicamento es saxagliptina (inhibidor DPP4)



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. Tableta revestida de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque la capa de

SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

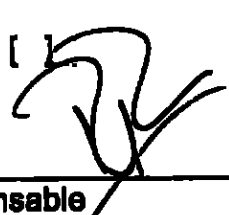
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐



Firma Responsable

Fecha _____

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

84

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA BARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

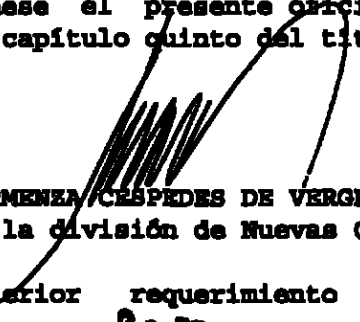
REFERENCIA	Radicación No.	6 120205
	Solicitud internacional	PCT/US2005/018692
	Fecha inicio fase nacional	28/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1875

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 09 FEB. 2007
lerazo